

Додаток 29

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	<b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки.</b> <b>По 6 таблеток у блистері; по 1 блистеру в картонній пачці.</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b>
<p>2) проведені дослідження так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Фармакологічні та токсикологічні властивості лоперамідну та симетикону були широко вивчається на людях та дослідженнях на тваринах, отже, конкретні дослідження на тваринах даного продукту не вважаються необхідними. Активні інгредієнти та всі допоміжні речовини мають достатню кількість даних про безпеку та не представляють значних токсикологічних проблем у звичайних умовах використання.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>	
2. Фармакологія:	<p>✓ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>

1) первинна фармакодинаміка	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>

<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
<p>3) розподіл</p>	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
<p>4) метаболізм</p>	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>

5) виведення	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>

<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
<p>3) генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>

довгострокові дослідження	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
додаткові дослідження	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>

<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>ґні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
<p>ембріотоксичність</p>	<p>ґні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>ґні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>ґні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>

б) місцева переносимість	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
антигенність (утворення антитіл)	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
імунотоксичність	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>



дослідження механізмів дії	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
лікарська залежність	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
токсичність метаболітів	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
токсичність домішок	<p>∇ні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>

інше	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Уні</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b> реєструється як лікарський засіб з <b>ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ</b> та містить у своєму складі добре відомі діючі речовини з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки: лоперамід та симетикон, які входять до складу багатьох вітчизняних та закордонних лікарських засобів вже протягом багатьох десятиліть.</p> <p>Лікарський засіб <b>ІМОДІУМ®ДУО, таблетки</b>, не має ніяких нових властивостей, тому доклінічні дослідження не проводились.</p>

Представник Заявника МакНіл Продакс Лімітед, Англія  
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна

Косянчук М.В.



## Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	IMODIUM®DUO
2. Applicant	McNeil Products Limited, England
3. Manufacturer	Janssen-Cilag, France Johnson & Johnson Private Ltd., India Janssen Cilag S.P.A., Italia
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with fixed dose combination according to item 1 (sub-item 1.5) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Study Protocol No. 94-428. A Comparison of the Pharmacokinetics of the Two Formulations of Loperamide/Simethicone Chewable Tablets (C-604 and C-317) and Imodium® Capsules Administered in the Fasted State to Healthy Adults.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	from January 9, 1995 to March 2, 1995.
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	planned: 24 volunteers. actually: 24 (12 male and 12 female) volunteers.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><b>Primary</b> To determine the relative bioavailabilities of loperamide from a single dose of loperamide/simethicone chewable tablets (4 × 2 mg/125 mg [C-604]), loperamide/simethicone chewable tablets (4 × 2 mg/125 mg [C-317]), and Imodium® capsules (4 × 2 mg) administered after a 10-hour fast using 24 healthy men and women.</p> <p><b>Secondary</b> To demonstrate the equivalence of the proposed marketed chewable tablet formulation (C-604-3) with the chewable tablet formulation (C-317-5C) used in clinical studies.</p>
11. Design of the clinical trial	A randomized, open-label, three-way, crossover study in healthy male and female volunteers.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subject was a healthy male or female between the ages of 18 and 50 years.</li> <li>• Subject was healthy as evidenced by a complete medical history, physical examination, vital signs, and ECG performed within 14 days prior to study start.</li> <li>• Subject had a normal clinical laboratory profile, including hematology, blood chemistry, and urinalysis.</li> <li>• Female subjects had a negative serum β-subunit HCG RIA or elevated concentrations of FSH and LH at screening and a negative serum β-subunit</li> </ul>

	<p>HCG RIA no more than 48 hours prior to the time of check-in for each dosing period.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subject had a negative urine drug screen at screening and at the time of check-in for each dosing period.</li> <li>• Female subjects were post-menopausal (as demonstrated by elevated FSH and LH concentrations) or were using an effective form of birth control effectively for at least 3 months prior to entry into the study.</li> </ul>
<p>13. The investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p><b>Treatment A:</b> Loperamide/Simethicone Chewable Tablets (2 mg/125 mg) Lot C-604-3J; Control No. Z-4104.  Total dose: 8 mg loperamide HCl + 500 mg simethicone.  Route of administration: oral. Each subject received four (4) Loperamide/Simethicone (2 mg/125 mg) Chewable Tablets (chewed thoroughly, swallowed, and followed with 200 mL of water).</p> <p><b>Treatment B:</b> Loperamide/Simethicone Chewable Tablets (2 mg/125 mg) Lot C-317-5C; Control No. Z-4105.  Total dose: 8 mg loperamide HCl + 500 mg simethicone.  Route: oral. Each subject received four (4) Loperamide/Simethicone (2 mg/125 mg) Chewable Tablets (chewed thoroughly, swallowed, and followed with 200 mL of water).</p> <p><b>Treatment C:</b> Imodium<sup>®</sup> capsules (2 mg); Control No. Z-4106.  Total dose: 8 mg loperamide HCl.  Route: oral. Each subject received four (4) 2 mg Loperamide (Imodium<sup>®</sup>) Capsules (swallowed whole with 200 mL of water).  The treatments were separated by a one-week washout period.</p>
<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<p>Not applicable.</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>Four subjects used concomitant medications during the study: neomycin sulfate topically for finger laceration (1 subject), pseudoephedrine and loratadine PO for allergies (both in 1 subject), ferrous sulfate PO for anemia (2 subjects, one of which is the same one who received pseudoephedrine and loratadine), multivitamin with extra iron for anemia (1 subject).</p>
<p>16. Efficacy evaluation criteria</p>	<p><u>Pharmacokinetics</u>  The following pharmacokinetic parameters for loperamide were evaluated:</p> <p><math>C_{MAX}</math> – maximum observed concentration (ng/mL).  <math>T_{MAX}</math> – sampling time at which <math>C_{MAX}</math> occurred (hr).  <math>AUC_T</math> – area under the raw concentration versus time curve, calculated using the trapezoidal rule from time 0 to LQCT (ng•hr/ml).  <math>AUC_I</math> – area to infinity = <math>AUC_T + C_T/\lambda</math>, where <math>C_T</math> is the estimated concentration at LQCT (ng•hr/ml).  <math>AUC_T/AUC_I \times 100</math> – percent of the area measured by <math>AUC_T</math> relative to the extrapolated total AUC (%).  <math>\lambda</math> – terminal elimination rate constant calculated from points on the <i>ln</i>-linear portion of the concentration versus time curve (<math>hr^{-1}</math>).  <math>T_{LIN}</math> – time when <i>ln</i>-linear elimination begins (hr).  LQCT – Lowest Quantifiable Concentration Time. Time at which the last concentration occurred that was above the lower limit of quantitation (hr).</p>

	$t_{1/2}$ – plasma half-life = $\ln(2)/\lambda = 0.693/\lambda$ (hr).
17. Safety evaluation criteria	<p><b>Adverse Events</b> All observed or volunteered adverse events were recorded and documented according to onset, duration, severity (mild, moderate, severe), treatment required, and the investigator's assessment of the possible relationship to treatment.</p> <p>The following laboratory tests were performed at screening and at the end of the study: hematology; blood chemistry; urinalysis.</p> <p>Vital signs were determined at screening, upon each admission to the Inpatient Clinic, and at the end of the study.</p>
18. Statistical methods	<p><b>Pharmacokinetics</b> Calculation and statistical analysis of the bioavailability parameters were performed using Phoenix Automated Statistics and Tabulation (PhAST) program (Version 2.3). Four models used in the ANOVA tested for effects of treatment sequence (SEO), subject sequence [VOLN(SEO)], study phase (PHASE), and treatment (TREAT). Ratios of mean <i>ln</i>-transformed parameters and 90% confidence intervals were calculated.</p> <p><b>Safety</b> Adverse events observed during the course of the study were tabulated and summarized comparatively for each treatment.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Twenty-four (12 male and 12 female) volunteers were enrolled in this study. The subjects ranged in age from 21 to 56 years (mean age, 34.2 years). There were 22 white subjects and 2 Hispanic subjects.
20. Efficacy results	<p><b>Pharmacokinetics</b> Mean plasma concentration-time profiles of the three treatments show that the profiles for chewable tablet formulations C-604-3J and C-317-5C were similar. The concentrations for the chewable tablet formulations were lower than those for loperamide (Imodium<sup>®</sup>) capsule.</p> <p>The extrapolated areas under the curve (<math>AUC_{INF}</math>) are comparable for all treatments.</p> <p>Mean ratios of <math>AUC_{0-48}/AUC_{INF}</math> were just below 80% for the chewable tablet formulations C-604-3J and C-317-5C (77% for both), whereas the mean ratio was 85% for the Imodium<sup>®</sup> capsule.</p> <p>For the comparison of the chewable tablet formulation C-604-3J to the chewable tablet formulation C-317-5C, the relative mean <math>AUC_{0-48}</math> (98%) and <math>AUC_{INF}</math> (99%) passed the bioavailability criterion of falling between 80 and 125%, inclusive. The 90% confidence interval for log-transformed values for <math>C_{MAX}</math>, <math>AUC_{0-48}</math> and <math>AUC_{INF}</math> for C-604-3J and C-317-5C were within the 80 to 125% range, indicating that the two tablet formulations are bioequivalent.</p> <p>For the comparison of chewable tablet formulation C-604-3J to the Imodium<sup>®</sup> capsule, the relative mean <math>AUC_{0-48}</math> (85%) and <math>AUC_{INF}</math> (94%) passed the bioavailability criterion. The 90% confidence intervals were contained within the 80 to 125% limits only for <math>AUC_{INF}</math>, indicating bioequivalence in terms of the total amount of loperamide absorbed. For the comparison of chewable tablet formation C-317-5C to the Imodium<sup>®</sup> capsule, the relative mean <math>AUC_{0-48}</math> (86%) and <math>AUC_{INF}</math> (95%) also passed</p>

	<p>the bioavailability criterion. The 90% confidence intervals were contained with the 80 to 125% limits only for AUC<sub>INF</sub>, indicating bioequivalence in terms of the total amount of loperamide absorbed.</p> <p>The relative mean C<sub>MAX</sub> ratio for chewable tablet formulation C-604-3J vs Imodium<sup>®</sup> capsule (72%) and the relative mean C<sub>MAX</sub> ratio for chewable tablet formation C-317-5C vs Imodium<sup>®</sup> capsule (71%) did not pass the bioavailability criterion of 80 to 125%, inclusive. They were not statistically equivalent.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p><u>Adverse Events</u>  One subject reported an adverse event of flatulence after receiving Treatment C (Imodium<sup>®</sup> capsules [4 × 2 mg]). This adverse event was judged to be mild in nature and determined to be possibly related to the administration of study medication. No other adverse events were reported during the study.</p> <p><u>Laboratory Tests</u>  Four subjects had hematology values below the normal range during the study, including red blood cell count, hemoglobin, and hematocrit.</p> <p><u>Other Safety Parameters</u>  There were no clinically significant changes in vital signs noted during the study.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>This randomized, open-label, three-way, crossover study determined the pharmacokinetics of loperamide in 24 healthy adults following the administration of loperamide/simethicone chewable tablets (4 × 2 mg/125 mg [C-604]), loperamide/simethicone chewable tablets (4 × 2 mg/125 mg [C-317]), and Imodium<sup>®</sup> capsules (4 × 2 mg).</p> <p>Study shows that Loperamide/Simethicone chewable tablet formulations C-604-3J and C-317-5C are bioequivalent. The C<sub>MAX</sub> and AUC<sub>0-48</sub> were higher for the Imodium<sup>®</sup> capsule than either of the two chewable tablet formulations.</p> <p>The lower C<sub>MAX</sub> and longer T<sub>MAX</sub> for the loperamide/simethicone chewable tablets suggest that less loperamide is absorbed from the tablet formulations over the first 10 hours with more remaining locally at its site of action. However, the total amount of loperamide absorbed (AUC<sub>INF</sub>) from all three formulations is equivalent.</p> <p>There were no serious treatment-related side effects or laboratory test result abnormalities.</p>

Applicant's representative  
LLC "Johnson and Johnson  
Ukraine"

\_\_\_\_\_ (signature)  
\_\_\_\_\_ Kosyanchuk M.V.  
\_\_\_\_\_ (full name)



5

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІМОДІУМ® ДУО
2. Заявник	МакНіл Продактс Лімітед, Англія
3. Виробник	Янссен-Сілаг, Франція Джонсон і Джонсон Прайват Лтд., Індія Янссен Сілаг С.П.А., Італія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією згідно пункту 1 (підпункту 1.5) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол дослідження № 94-428. Порівняння фармакокінетики двох препаратів лопераміду/симетикону у формі жувальних таблеток (С-604 і С-317) та лікарського засобу Імодіум®, капсули, що приймалися натщесерце здоровими дорослими.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 9 січня 1995 р. до 2 березня 1995 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 здорових добровольців. Фактична: 24 здорових добровольців (12 чоловіків та 12 жінок).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Основна мета</b> Визначити відносну біодоступність лопераміду при одноразовому прийомі жувальних таблеток лопераміду/симетикону (4 × 2 мг/125 мг [С-604]), жувальних таблеток лопераміду/симетикону (4 × 2 мг/125 мг [С-317]) і капсул Імодіум® (4 × 2 мг) після 10-годинного періоду голодування 24 здоровими добровольцями чоловічої та жіночої статі. <b>Вторинна ціль</b> Продемонструвати еквівалентність запропонованих для ринку жувальних таблеток (С-604-3) і жувальних таблеток (С-317-5С), що застосовувалися в клінічних дослідженнях.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите тристороннє перехресне дослідження за участю здорових добровольців чоловічої та жіночої статі.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Здорові чоловіки або жінки віком від 18 до 50 років.</li> <li>• Учасники дослідження повинні бути здоровими, що підтверджено даними повного анамнезу, фізикального обстеження, результатами визначення показників життєво важливих функцій та ЕКГ, виконаного протягом 14 днів до початку дослідження.</li> <li>• В учасника дослідження повинен бути нормальний клінічний</li> </ul>

	<p>лабораторний профіль, включаючи загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Жінки повинні мати негативний результат визначення <math>\beta</math>-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (<math>\beta</math>-ХГЛ) у сироватці крові методом радіоімунного аналізу або підвищені концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) під час скринінгу, а також негативний результат визначення <math>\beta</math>-ХГЛ у сироватці крові не більше ніж за 48 годин до початку кожного періоду прийому лікарських засобів.</li> <li>Учасник повинен мати негативний результат дослідження сечі на наркотики під час скринінгу та на момент початку кожного періоду прийому лікарських засобів.</li> <li>Жінки повинні бути в постменопаузі (що підтверджується підвищеними концентраціями ФСГ і ЛГ) або ефективно використовувати ефективний метод контролю народжуваності протягом щонайменше 3 місяців до включення у дослідження.</li> </ul>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><b>Лікування А:</b> Лоперамід/симетикон, таблетки жувальні, (2 мг/125 мг); серія С-604-3J; контрольний № Z-4104. Загальна доза: 8 мг лоперамідру гідрохлориду + 500 мг симетикону. Шлях введення: перорально. Кожен учасник отримав 4 жувальні таблетки лоперамідру/симетикону (2 мг/125 мг) (ретельно розжувати, проковтнути та запити 200 мл води).</p> <p><b>Лікування В:</b> Лоперамід/симетикон, таблетки жувальні, (2 мг/125 мг); серія С-317-5С; контрольний № Z-4105. Загальна доза: 8 мг лоперамідру гідрохлориду + 500 мг симетикону. Шлях введення: перорально. Кожен учасник отримав 4 жувальні таблетки лоперамідру/симетикону (2 мг/125 мг) (ретельно розжувати, проковтнути та запити 200 мл води).</p> <p><b>Лікування С:</b> Імодіум<sup>®</sup>, капсули (2 мг); контрольний № Z-4106. Загальна доза: 8 мг лоперамідру гідрохлориду. Шлях введення: перорально. Кожен учасник отримав 4 капсули по 2 мг лоперамідру (Імодіум<sup>®</sup>) (проковтнути цілими, запиваючи 200 мл води). Прийоми лікарських засобів були розділені однотижневими періодами відмивання.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовне.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Під час дослідження чотири учасники застосовували супутні лікарські засоби: неоміцину сульфат місцево з приводу рваної рани пальця (1 учасник), псевдоефедрин та лоратадин перорально з приводу алергії (обидва 1 учасник), сульфат заліза перорально з приводу анемії (2 учасника, один з яких – той, хто також отримував псевдоефедрин і лоратадин), препарат полівітамінів із залізом з приводу анемії (1 учасник).</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><b>Фармакокінетика</b> Були визначені такі фармакокінетичні параметри лоперамідру: <math>C_{max}</math> – максимальна концентрація (нг/мл).</p>



	<p><math>T_{MAX}</math> – час досягнення <math>C_{MAX}</math> (год).</p> <p><math>AUC_T</math> – площа під кривою залежності концентрації від часу, розрахована за правилом трапеції від часу 0 до LQCT (нг•год/мл).</p> <p><math>AUC_1</math> – площа до нескінченності = <math>AUC_T + C_T/\lambda</math>, де <math>C_T</math> – розрахункова концентрація у LQCT (нг•год/мл).</p> <p><math>AUC_T/AUC_1 \times 100</math> – відсоток площі, визначений за показником <math>AUC_T</math> відносно екстрапольованої загальної AUC (%).</p> <p><math>\lambda</math> – константа кінцевої швидкості елімінації, розрахована з точок на логарифмічно-лінійній частині кривої залежності концентрації від часу (год<sup>-1</sup>).</p> <p><math>T_{LIN}</math> – час початку логарифмічно лінійної елімінації (год).</p> <p>LQCT – час найнижчої концентрації, яку можна визначити. Час, коли визначено останню концентрацію, що перевищувала нижню межу кількісного визначення (год).</p> <p><math>t_{1/2}</math> – період напіввиведення з плазми крові = <math>\ln(2)/\lambda = 0,693/\lambda</math> (год).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні явища.</p> <p>Усі побічні явища, які спостерігалися або про які повідомлялося, були записані та зареєстровані відповідно до початку, тривалості, тяжкості (легкий, помірний, тяжкий ступінь), необхідного лікування та оцінки дослідника щодо можливого зв'язку з лікуванням.</p> <p>Під час скринінгу та наприкінці дослідження були проведені такі лабораторні дослідження: загальний аналіз крові; біохімічний аналіз крові; аналіз сечі.</p> <p>Показники життєво важливих функцій визначали під час скринінгу, при кожному надходженні в стаціонар та наприкінці дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <p>Обчислення та статистичний аналіз параметрів біодоступності проводили за допомогою програми Phoenix Automated Statistics and Tabulation (PhAST) (версія 2.3). Чотири моделі, використані при дисперсійному аналізі (ANOVA), перевіряли вплив послідовності лікування (SEO), послідовності учасників [VOLN(SEO)], фази дослідження (PHASE) та лікування (TREAT). Були розраховані співвідношення середніх значень логарифмічно перетворених параметрів та 90 % довірчі інтервали.</p> <p><u>Безпека</u></p> <p>Побічні явища, які спостерігалися під час дослідження, були зведені в таблицю та узагальнені для порівняння для кожного лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідженні взяли участь 24 здорових дорослих добровольців (12 чоловіків і 12 жінок). Вік досліджуваних варіював у діапазоні від 21 до 56 років (середній вік становив 34,2 року). Двадцять два учасника дослідження були європеїдної раси і 2 – латиноамериканського походження.</p>

<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Фармакокінетика</b></p> <p>Профілі середньої концентрації в плазмі крові з часом трьох лікарських засобів показали, що профілі жувальних таблеток С-604-3J і С-317-5С були подібними. Концентрації препаратів у формі жувальних таблеток були нижчими, ніж препарату лопераміду у формі капсул (Імодіум®).</p> <p>Екстрапольовані площі під кривою (<math>AUC_{INF}</math>) були порівнянними при застосуванні всіх препаратів.</p> <p>Співвідношення середніх значень <math>AUC_{0-48}/AUC_{INF}</math> було дещо нижче 80 % для жувальних таблеток С-604-3J і С-317-5С (77 % для обох), тоді як для капсул Імодіум® співвідношення середніх значень становило 85 %.</p> <p>При порівнянні жувальних таблеток С-604-3J з жувальними таблетками С-317-5С відповідні середні значення <math>AUC_{0-48}</math> (98 %) і <math>AUC_{INF}</math> (99 %) відповідали критерію біодоступності, що знаходиться в інтервалі від 80 до 125 % включно. 90 % довірчі інтервали для логарифмічно перетворених значень <math>C_{MAX}</math>, <math>AUC_{0-48}</math> і <math>AUC_{INF}</math> препаратів С-604-3J і С-317-5С знаходилися у діапазоні від 80 до 125 %, що свідчить про біоеквівалентність двох таблетованих препаратів.</p> <p>При порівнянні жувальних таблеток С-604-3J з препаратом Імодіум® у капсулах відповідні середні значення <math>AUC_{0-48}</math> (85 %) і <math>AUC_{INF}</math> (94 %) відповідали критерію біодоступності. 90 % довірчі інтервали знаходилися в межах від 80 до 125 % лише для <math>AUC_{INF}</math>, що свідчить про біоеквівалентність щодо загальної кількості абсорбованого лопераміду. При порівнянні жувальних таблеток С-317-5С з препаратом Імодіум® у капсулах відповідні середні значення <math>AUC_{0-48}</math> (86 %) і <math>AUC_{INF}</math> (95 %) також відповідали критерію біодоступності. 90 % довірчі інтервали знаходилися в межах від 80 до 125 % лише для <math>AUC_{INF}</math>, що свідчить про біоеквівалентність щодо загальної кількості абсорбованого лопераміду.</p> <p>Співвідношення відповідних середніх значень <math>C_{MAX}</math> жувальних таблеток С-604-3J та препарату Імодіум® у капсулах (72 %) і співвідношення відповідних середніх значень <math>C_{MAX}</math> жувальних таблеток С-317-5С та препарату Імодіум® у капсулах (71 %) не відповідали критерію біодоступності від 80 до 125 % включно. Вони не були статистично еквівалентними.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><b>Побічні явища</b></p> <p>Один учасник дослідження повідомив про побічне явище у вигляді метеоризму після прийому лікування С (Імодіум®, капсули [4 × 2 мг]). Це побічне явище було оцінено як легке і можливо пов'язане з прийомом досліджуваного лікарського засобу. Під час дослідження не повідомлялося про інші побічні явища.</p> <p><b>Лабораторні дослідження</b></p> <p>Протягом дослідження у чотирьох учасників спостерігалися гематологічні показники нижче норми, включаючи кількість еритроцитів, гемоглобін та гематокрит.</p> <p><b>Інші параметри безпеки</b></p> <p>Протягом дослідження клінічно значущих змін показників життєво важливих функцій не спостерігалось.</p>

## 22. Висновок (заключення)

У даному рандомізованому відкритому тристоронньому перехресному дослідженні визначали фармакокінетику лопераміду у 24 здорових дорослих добровольців після прийому препарату лопераміду/симетикону у формі жувальних таблеток (4 × 2 мг/125 мг [С-604]), препарату лопераміду/симетикону у формі жувальних таблеток (4 × 2 мг/125 мг [С-317]) та препарату Імодіум<sup>®</sup> у формі капсул (4 × 2 мг).

У дослідженні продемонстровано, що препарати лопераміду/симетикону у формі жувальних таблеток С-604-3J і С-317-5С є біоеквівалентними.  $C_{\text{MAX}}$  і  $AUC_{0-48}$  препарату Імодіум<sup>®</sup>, капсули, були вищими порівняно з такими показниками будь-якого з двох препаратів у формі жувальних таблеток.

Нижча  $C_{\text{MAX}}$  і більший  $T_{\text{MAX}}$  лопераміду/симетикону у формі жувальних таблеток свідчать про те, що менше лопераміду всмоктується з таблетованих форм протягом перших 10 годин, а більше залишається в місці його дії. Однак загальна кількість абсорбованого лопераміду ( $AUC_{\text{INF}}$ ) з усіх трьох препаратів є еквівалентною.

Серйозних пов'язаних з лікуванням побічних ефектів або відхилень у результатах лабораторних досліджень не спостерігалось.

**Представник Заявника МакНіл Продакс Лімітед, Англія  
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна**

**Косянчук М.В.**



### Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	IMODIUM®DUO
2. Applicant	McNeil Products Limited, England
3. Manufacturer	Janssen-Cilag, France Johnson & Johnson Private Ltd., India Janssen Cilag S.P.A., Italia
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with fixed dose combination according to item 1 (sub-item 1.5) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Study Protocol No. 98-068. Bioequivalence Between Loperamide-Simethicone Caplets and Imodium® Advanced Chewable Tablets.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	Clinical Phase – from March 26 to May 3, 1999. Analytical Phase – from May 17 to September 6, 1999.
8. Countries where the clinical trial was conducted	The clinical phase – USA. Plasma samples were analyzed by Janssen Pharmaceutica NV, Belgium.
9. Number of study participants	planned: 28 subjects (14 men and 14 women). actually: 29 subjects (15 men and 14 women) were enrolled in the study and evaluated for safety; 28 subjects completed both periods, and 26 subjects were included in the pharmacokinetic and statistical analyses
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To determine the bioequivalence of loperamide-simethicone caplets with Imodium® Advanced chewable tablets.
11. Design of the clinical trial	A single-dose, open-label, randomized, two-treatment crossover design.
12. Main inclusion criteria	Healthy male and female subjects ages 18 through 55 years, inclusive, were eligible for enrollment. They were considered healthy based on medical history, physical examination, and clinical laboratory tests. Women were included only if they were either postmenopausal, as demonstrated by elevated follicle stimulating hormone (FSH)/luteinizing hormone (LH) levels, or using an effective form of birth control for at least three months before being enrolled in the study.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Four loperamide-simethicone caplets, providing a single dose of 8 mg loperamide and 500 mg simethicone, were administered orally with six fluidounces of water.

14. Comparator, dose, method of administration, strength	Four Imodium® Advanced Chewable Tablets, providing a single dose of 8 mg loperamide and 500 mg simethicone, were chewed and swallowed with six fluidounces of water.
15. Concomitant therapy	Oral contraceptives were used by 3 subjects, which were permitted by protocol. One subject consumed one packet of Thera Flu® (acetaminophen, pseudoephedrine, and chlorpheniramine) for cold symptoms between the first and second study periods. No other medications were used concomitantly during the study.
16. Efficacy evaluation criteria	<p>The following primary, single-dose pharmacokinetic parameters for loperamide in plasma were determined:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Areas under the plasma concentration-time curve (AUC, AUC<sub>INF</sub>)</li> <li>- Peak plasma concentration (C<sub>MAX</sub>)</li> <li>- Natural logarithmically transformed values for peak plasma concentration and areas under the curve (LC<sub>MAX</sub>, LAUC, and LAUC<sub>INF</sub>)</li> </ul> <p>The following secondary pharmacokinetic parameters were also determined to provide a complete profile of the products:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Peak time (T<sub>MAX</sub>)</li> <li>- Apparent elimination rate constant and half-life (k<sub>EL</sub>, t<sub>1/2</sub>)</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	Safety was assessed by reviewing vital signs, clinical laboratory test results, and the occurrence and seriousness of any adverse events.
18. Statistical methods	Bioequivalence was determined by the shortest 90% confidence interval test on the geometric means of the primary parameters, AUC, AUC <sub>INF</sub> , and C <sub>MAX</sub> . A general linear models procedure (GLM) was used in an analysis of variance (ANOVA) on both primary and secondary parameters. This model tested for effects of treatment sequence, subjects within sequence, study period, and treatment. In addition, data for each product were sorted by gender and summarized with descriptive statistics.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Twenty-nine healthy adults, 15 men and 14 women, were enrolled in the study. The study population ranged in age between 19 and 55years, and in weight between 130 and 191 pounds (59 and 87 kg), inclusively. Twenty subjects were Caucasian, six were Hispanic, two were African-American and one was Asian.
20. Efficacy results	<p><b>Pharmacokinetics:</b></p> <p>Comparison of geometric means for AUC, AUC<sub>INF</sub>, and C<sub>MAX</sub> indicate that the caplets and Imodium® Advanced chewable tablets were bioequivalent. The shortest 90% confidence intervals for these parameters met the criteria for bioequivalence by falling within the 80 to 125% range.</p> <p>For the secondary pharmacokinetic parameters (T<sub>MAX</sub>, k<sub>EL</sub>, and t<sub>1/2</sub>) comparison of all parameter means for the loperamide-simethicone caplets with those for the Imodium® Advanced chewable tablets showed no statistically significant differences.</p> <p>The parameters and profiles for the two formulations were similar among both men and women, indicating that loperamide's bioavailability did not depend on gender.</p>
21. Safety results	Loperamide-Simethicone caplets were well tolerated by the study subjects. No serious adverse events occurred during this study and no subjects withdrew due to adverse events. Nine mild adverse events were reported in seven subjects. In one

	<p>subject, headache and dizziness were categorized as possibly or probably related to study drugs, respectively. No clinically relevant changes in vital signs or clinical laboratory test results were observed.</p>
22. Conclusion	<p>Comparison of geometric means for loperamide AUC, AUC<sub>INF</sub>, and C<sub>MAX</sub> indicate that the loperamide-simethicone caplets and Imodium® Advanced chewable tablets were bioequivalent. The shortest 90% confidence intervals for these parameters met the criteria for bioequivalence by falling within the 80 to 125% range.</p> <p>The bioavailability of loperamide from both the caplets and chewable tablets was similar among men and women.</p> <p>The loperamide-simethicone caplets were well tolerated by the study subjects. No subjects withdrew because of an adverse event, and no serious events were reported.</p>

Applicant's  
representative  
LLC "Johnson and  
Johnson Ukraine"

  
\_\_\_\_\_  
(signature)  
\_\_\_\_\_  
Kosyanchuk M.V.  
(full name)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІМОДІУМ® ДУО
2. Заявник	МакНіл Продактс Лімітед, Англія
3. Виробник	Янссен-Сілаг, Франція Джонсон і Джонсон Прайват Лтд., Індія Янссен Сілаг С.П.А., Італія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією згідно пункту 1 (підпункту 1.5) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол дослідження № 98-068. Біоеквівалентність лікарських засобів лоперамід-симетикон, таблетки, та Imodium® Advanced, таблетки жувальні.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза – з 26 березня до 3 травня 1999 р. Аналітична фаза – з 17 травня до 6 вересня 1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Клінічна фаза – США. Зразки плазми крові аналізували у компанії Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 28 здорових добровольців (14 чоловіків та 14 жінок). Фактична: 29 здорових добровольців (15 чоловіків та 14 жінок) було включено у дослідження та їх дані проаналізовані щодо безпеки; 28 здорових добровольців завершили обидва періоди дослідження та дані 26 учасників було включено у аналіз фармакокінетики і статистичний аналіз.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити біоеквівалентність лікарських засобів лоперамід-симетикон, таблетки, та Imodium® Advanced, таблетки жувальні.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкритий рандомізований перехресний дизайн дослідження одноразової дози двох препаратів
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років включно відповідали критеріям включення у дослідження. Вони були визнані здоровими за даними анамнезу та результатами фізикального обстеження і лабораторних досліджень. Жінок включали, лише якщо вони були в постменопаузі, про що свідчив підвищений рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ)/лютеїнізуючого гормону (ЛГ), або використовували ефективний метод контролю народжуваності протягом щонайменше трьох місяців до включення у дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Чотири таблетки лоперамід-симетикону, що забезпечують одноразову дозу 8 мг лоперамід- та 500 мг симетикону, приймали перорально, запиваючи шістьма рідкими унціями (≈ 180 мл) води.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Чотири жувальні таблетки лікарського засобу Imodium® Advanced, що забезпечують одноразову дозу 8 мг лопераміду та 500 мг симетикону, розжовували і проковтували, запиваючи шістьма рідкими унціями ( $\approx 180$ мл) води.
15. Супутня терапія	Три учасники дослідження застосовували пероральні контрацептиви, що було дозволено протоколом. Один учасник прийняв один пакет лікарського засобу Thera Flu® (ацетамінофен, псевдоефедрин і хлорфенірамін) для лікування симптомів застуди між першим і другим періодами дослідження. Інші супутні лікарські засоби не застосовували під час дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Були визначені такі первинні фармакокінетичні параметри лопераміду в плазмі крові:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- площа під кривою концентрація-час (<math>AUC</math>, <math>AUC_{INF}</math>);</li> <li>- максимальна концентрація в плазмі крові (<math>C_{MAX}</math>);</li> <li>- логарифмічно перетворені значення максимальної концентрації в плазмі крові та площ під кривою (<math>LC_{MAX}</math>, <math>LAUC</math> і <math>LAUC_{INF}</math>).</li> </ul> <p>Такі вторинні фармакокінетичні параметри також були визначені для отримання повного профілю лікарських засобів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- час до досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (<math>T_{MAX}</math>);</li> <li>- константа швидкості елімінації (<math>k_{EL}</math>) та період напіввиведення (<math>t_{1/2}</math>).</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом вивчення показників життєво важливих функцій, результатів клінічних лабораторних досліджень, а також виникнення та серйозності будь-яких побічних явищ.
18. Статистичні методи	Біоеквівалентність визначали за допомогою найкоротшого 90 % довірчого інтервалу для геометричних середніх значень первинних параметрів ( $AUC$ , $AUC_{INF}$ та $C_{MAX}$ ). Загальна лінійна модель (GLM) була використана для дисперсійного аналізу (ANOVA) як первинних, так і вторинних параметрів. Ця модель тестувала вплив послідовності лікування, учасників у межах послідовності, періоду дослідження та лікування. Крім того, дані для кожного лікарського засобу були розподілені за статтю та узагальнені за допомогою описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні взяли участь 29 здорових дорослих добровольців, 15 чоловіків і 14 жінок. Вік досліджуваної популяції варіював у діапазоні від 19 до 55 років, а маса тіла – від 130 до 191 фунтів (59 і 87 кг) включно. Двадцять учасників дослідження були європеїдної раси, 6 – латиноамериканського походження, 2 були афроамериканцями та 1 належав до азіатської раси.
20. Результати ефективності	<p><b>Фармакокінетика</b></p> <p>Порівняння геометричних середніх значень <math>AUC</math>, <math>AUC_{INF}</math> і <math>C_{MAX}</math> свідчить, що лоперамід-симетикон, таблетки, та Imodium® Advanced, таблетки жувальні, є біоеквівалентними. Найкоротший 90 % довірчий інтервал для цих параметрів відповідає критеріям біоеквівалентності, потрапляючи у межі діапазону від 80 до 125 %.</p> <p>При порівнянні всіх середніх значень вторинних фармакокінетичних параметрів (<math>T_{MAX}</math>, <math>k_{EL}</math> і <math>t_{1/2}</math>) лопераміду-симетикону, таблеток, з такими лікарського засобу Imodium® Advanced, таблеток жувальних, не виявлено статистично значущих відмінностей.</p> <p>Параметри та профілі двох лікарських форм були подібними як у чоловіків, так і у жінок, що свідчить про відсутність залежності</p>



	біодоступності лопераміду від статі.
21. Результати безпеки	<p>Лоперамід-симетикон у формі таблеток добре переносився учасниками дослідження. Під час цього дослідження не виникло будь-яких серйозних побічних явищ, і жоден учасник не вибув із дослідження у зв'язку з побічними явищами. Дев'ять побічних явищ легкого ступеня зареєстровано у семи досліджуваних. У одного учасника головний біль і запаморочення були класифіковані відповідно як можливо або ймовірно пов'язані з досліджуваними лікарськими засобами.</p> <p>Клінічно значущих змін показників життєво важливих функцій або результатів клінічних лабораторних досліджень не спостерігалось.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Порівняння геометричних середніх значень AUC, AUC<sub>INF</sub> та C<sub>MAX</sub> лопераміду свідчить, що лікарські засоби лоперамід-симетикон, таблетки, та Imodium® Advanced, таблетки жувальні, є біоеквівалентними. Найкоротші 90 % довірчі інтервали для цих параметрів відповідали критеріям біоеквівалентності, потрапляючи в діапазон від 80 до 125 %.</p> <p>Біодоступність лопераміду як із таблеток, так і з жувальних таблеток була однаковою серед чоловіків і жінок.</p> <p>Лоперамід-симетикон у формі таблеток добре переносився здоровими добровольцями. Жоден учасник не вибув з дослідження через побічні явища, і серйозних явищ не зареєстровано.</p>

**Представник Заявника МакНіл Продакс Лімітед, Англія  
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна**

**Косянчук М.В.**

