

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):	Ніфекаїн
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Для комбінації схвалених сполук, ще не схвалених в якості комбінованої терапії, фармакодинамічні взаємодії повинні бути задокументовані. У літературі є багато неклінічних даних, що підтверджують раціональність цього фіксованого комбінованого продукту. Буде розглянуто вибір з найбільш актуальних досліджень, що стосуються ефектів двох окремих активних інгредієнтів.
2) вторинна фармакодинаміка	ні
3) фармакологія безпеки	Ніяких специфічних фармакологічних досліджень безпеки Ніфекаїну не проводилося. Однак, під контролем був кров'яний тиск у щурів під час повторного дослідження токсичності дози. Дані показали, що 14 і 28 днів лікування 250 мг/кг кремом Ніфекаїну індукували зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску. Ці дані показали, що, як і очікувалося, Ніфедипін всмоктується через слизову оболонку прямої кишки, і після ректального введення можна очікувати системного ефекту.

Переказано згідно з протоколом проведення спеціалістичної реєстрації сертифікації та менеджменту якості Касян О.В.



	Дослідження на тваринах безглузді для оцінки клінічної та токсикологічної значущості цієї абсорбції при клінічному застосуванні, фактично були проведені дослідження
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Вивчено фармакодинамічну взаємодію ніфедипіну та лідокаїну щодо негативної інотропної дії ніфедипіну та кардіодепресивного ефекту лідокаїну в ізольованому лівому передсерді морської свинки.</p> <p>Таким чином, було показано, що негативна інотропна потенція місцевих анестетиків значно посилюється в присутності дигідропіридинового блокатора входу кальцію нітрендипіну.</p> <p>Взаємодія ніфедипіну і лідокаїну, ймовірно, пов'язана зі зменшенням тривалості потенціалу дії і збільшенням максимальної швидкості ритму (V_{max}), що пригнічується лідокаїном, як це було показано на сосочкових м'язах морської свинки.</p> <p>Дослідження <i>in vitro</i> на ішемічному серцевому м'язі собак показали, що ніфедипін діє на кальцієвий канал, в той час як лідокаїн діє на натрієвий канал, виробляючи, таким чином, при комбінованому застосуванні додатковий ефект.</p> <p>У лікарському препараті Ніфекаїн пропонується використовувати лідокаїн гідрохлорид відповідно до відомої і консолідованої концентрації, дозуванням і способом введення, а також відповідно до знеболюючих показаннями, ефективними при лікуванні анальних тріщин і проктологій.</p>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Згідно з проектом Посібника з неклінічної розробки фіксованих комбінацій лікарських засобів (CHMP / EMEA/CHMP/SWP/258498 / 2005), для комбінації схвалених сполук, ще не схвалених в якості комбінованої терапії, за умови адекватної характеристики фармакокінетики окремих компонентів у тварин, як правило, не потрібна додаткова неклінічна документація з фармакокінетичних взаємодій.</p> <p>Ніфедипін системно всмоктується через слизову оболонку, як вказує Ландау.</p> <p>Кондо С. і Сугімото і. вивчали на щурах фармакокінетику і біодоступність ніфедипіну після внутрішньовенного, внутрішньодуоденального, буккального, ректального і черезшкірного введення з</p>



	<p>визначенням плазмових рівнів методом газової хроматографії. Вони продемонстрували інтенсивний метаболізм препарату на рівні першого проходу в печінці після інтрадуоденального введення, при цьому рівень біодоступності досягав 52-57%. Такі рівні були збільшені на 10-30% при непортальному введенні, як щічний, ректальний і шкірний.</p> <p>Експериментальні моделі безволосої шкіри щурів на основі лаурилсульфату 1%, пропіленгліколю 20% та натрійкарбоксиметилцелюлози 20% були розроблені з метою вимірювання місцевого черезшкірного та слизового введення ніфедипіну та вимірювання системної абсорбції та фармакокінетики.</p> <p>Фармакокінетика лідокаїну добре відома. Активний інгредієнт, правильно сформульований, всмоктується ректальним шляхом. Було показано, що він сильно модифікується дисфункціями печінки. При звичайному контролі швидкість екстракції лідокаїну на печінковому рівні становить 83% і може бути знижена під впливом ліків, які втручаються в печінковий окислювальний метаболізм, таких як Циметидин.</p>
2) всмоктування	<p>Фармакокінетичні властивості крему Ніфекаїн, крем для ректального застосування були вивчені на здорових добровольцях. Визначення активних речовин в крові, за допомогою валідаційного аналітичного методу, дало негативний результат, не було виявлено присутності ніфедипіну ні в одній сироватці крові. Крім того, лише мінімальні сліди лідокаїну були виявлені у 2 пацієнтів з 12. Однак ці низькі концентрації (нижче квантування методу) значно нижче терапевтично ефективних, підтверджених після системного введення.</p> <p>Тому слід виключити, що місцеве застосування Ніфекаїну може визначати системні ефекти, що виникають в результаті всмоктування активних речовин.</p> <p>Для подальшого підтвердження цього, в ході клінічних досліджень, не було помічено побічних реакцій, обумовлених системним всмоктуванням двох активних інгредієнтів зі слизової оболонки аноректальної області.</p>
3) розподіл	Див. вище



4) метаболізм	Див. вище
5) виведення	Див. вище
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Очікується, що фіксований комбінований продукт буде діяти локально. Проте системне всмоктування двох активних інгредієнтів не може бути виключено на теоретичній основі. При всмоктуванні небажана фармакокінетична взаємодія між ними не може бути виключена, враховуючи, що обидва вони метаболізуються печінкою. Було вирішено не проводити дослідження на тваринах по цій темі, оскільки є доступні фармакокінетичні дослідження людини
7) інші фармакокінетичні дослідження	ні
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Самців і самок щурів лінії Спраг Доулі морили голодом протягом 12 годин, лікували масою з крему ректального Ніфекаїн 2000 мг/кг або з крему плацебо 2000 мг/кг (5 самців і 5 самок/група). Щурів спостерігали протягом 14 днів після лікування, реєструючи смертність і поведінку через 1, 2, 8, 12 годин і через 1, 2, 7 і 14 днів після лікування. Поведінка реєструвалася з урахуванням рухової активності і реактивності на акустичну і механічну стимуляцію за наступною шкалою: 0 = нормальна діяльність 1 = зменшення рухів і реакцій на 20% 2 = зменшення рухів і реакцій на 50% 3 = зменшення рухів і реакцій на 80% Лікування викликало лише незначне і минуше зниження рухової активності і реакції на механічну стимуляцію. Приріст маси тіла протягом 14 днів після лікування був однаковим у оброблених і контрольних тварин. При некропсії не було виявлено ніяких аномалій на серці, легенях, печінці, нирках, надниркових залозах, селезінці і статевих залозах.
2) токсичність у разі повторних введень	Самців і самок щурів морили голодом протягом 6 годин, лікували масою з крему ректального Ніфекаїн 250 мг/кг / добу або з крему плацебо 250 мг/кг / добу протягом 28 днів (5 самців і 5 самок/група). Були зафіксовані наступні параметри: 0 Прийом їжі 0 Маса тіла



	<p>0 Артеріальний тиск</p> <p>0 Частота серцевих скорочень</p> <p>В кінці лікування у тварин брали кров на аналіз, а серце, печінка, нирки, селезінку, яєчка і яєчники досліджували макроскопічно і мікроскопічно. Єдиним параметром серед оцінюваних, який був змінений в результаті лікування, був кров'яний тиск, для якого невеличке, не значне зниження спостерігалось починаючи з 2-го тижня лікування</p>
3) генотоксичність: in vitro	Літературні дані про генотоксичність цих двох активних інгредієнтів відсутні; проте дослідження генотоксичності не проводилися з урахуванням добре зарекомендованим застосуванням лідокаїну та ніфедипіну.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Якщо фіксована комбінація містить сполуки, оцінювані як некарциногенні, то дослідження канцерогенності з цією комбінацією не потрібні (CHMP/EMEA/CHMP/SWP/258498/2005). Крім того, дослідження канцерогенності не проводилися, враховуючи, що для активного інгредієнта добре зарекомендувало себе застосування дослідження канцерогенності, що необхідно планувати тільки при наявності підозри на канцерогенні ефекти (Примітка CHMP/SWP/799/95 для керівництва по Неклінічній документації лікарських засобів з добре зарекомендували себе застосуванням).
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Ніфедипін проявляв тератогенні ефекти у щурів і кроликів. Пороки розвитку, ймовірно, є результатом порушення маткового кровотоку. Введення цього препарату викликало різні токсичні ефекти для ембріона і плаценти, зниження росту плода (щура, миші, кролика), подовження терміну вагітності або невелике неонатальне виживання (щури, не оцінені у інших видів). Всі дози, пов'язані з тератогенними ефектами, ембріотоксичністю і ембріотоксичністю, були токсичні для материнського організму і, тим не менш, вони у багато разів перевищували максимальну дозу, зазначену для використання людиною. У одиничних випадках запліднення in vitro, антагоністи кальцію, такі як ніфедипін, були пов'язані з оборотними біохімічними змінами відповідно до апікальної стороною сперматозоїда, з можливими функціональними
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	



	<p>змiнами сперматозоїдiв. У випадках повторної невдачі заплiднення in vitro, не пов'язаної з iншими причинами, антагонiсти кальцiю, такі як нiфедипiн, слiд розглядати як можливу причину.</p> <p>Дослiдження на щурах i кроликах, які отримували мiсцевий лiдокаїн, не виявили жодних ризикiв для плода, але не була встановлена його безпека у людей. Тому, мiсцевий лiдокаїн, сам по собі або в поєднаннi, слiд застосовувати з обережнiстю пiд час вагiтності, особливо в перші мiсяцi.</p> <p>З огляду на ці дані, Нiфекаїн слiд розглядати як потенційно небезпечний при вагiтності та годуваннi груддю.</p>
б) мiсцева переносимiсть	<p>З самця новозеландських кроликiв були поголенi на площi не менше 8 см² на спинi, i були визначенi двi дiлянки по 2 см². Одну дiлянку на кожному кролику було покрито кремом ректальним Нiфекаїн 250 мг/кг, iнша була необроблена. Пов'язку накладали протягом 18 годин, а потiм тварин спостерiгали протягом 14 днiв, реєструючи змiни на обробленiй шкiрi, поведiнковi змiни i змiни дихальних функцiй i НС. Нiяких токсичних ефектiв, які можуть бути вiднесенi до крему ректального Нiфекаїн крем не виявлено. Мiсце застосування в нормальному станi i тому була надбавка у вазi.</p> <p>Нiфекаїн був класифiкований як такий, який "не подразнює шкiру".</p>
7) додатковi дослiдження токсичності:	<p>Нiяких iнших дослiджень токсичності заявником не проводилося.</p>
антигенність (утворення антитiл)	
iмунотоксичність	
дослiдження механiзмiв дiї	
лiкарська залежність	
токсичність метаболiтiв	
токсичність домишок	
iнше	
5. Висновки щодо доклiнiчного вивчення	<p>Нiфекаїн, крем ректальний - це мiсцевий препарат для лiкування анальних трiщин.</p> <p>Активнi iнгредiєнти нiфедипiн i лiдокаїн</p>



	<p>мають терапевтичну дію, поєднуючи судинорозширювальну і знеболюючу дію. Схема неклінічних досліджень не є повною і не відповідає вимогам керівних принципів; навіть коли проводилися токсикологічні тести, вони не відповідали вимогам GLP (належна лабораторна практика).</p> <p>Тим не менш, ці два активні інгредієнти широко використовуються в клінічній практиці, і вони, як правило, вважаються безпечними, якщо їх правильно вводити. Як лідокаїн, так і ніфедипін метаболізуються печінкою, тому їх слід з обережністю призначати пацієнтам з печінковою недостатністю.</p> <p>Повторні дослідження токсичності доз ректальним шляхом показали, що препарат, хоча і добре переноситься, чинить системну серцево-судинну дію, що вказує на системне всмоктування активних інгредієнтів. Таким чином, рекомендовано попереджувати пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.</p> <p>Ніфедипін є тератогеном, тому препарат повинен бути протипоказаний під час вагітності та лактації, а також у потенційно дітородних жінок.</p> <p>Інші токсикологічні аспекти не були оцінені за допомогою неклінічних досліджень, оскільки вони повинні бути підтверджені клінічними даними.</p>
--	--

**Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)**

Нью.Фа.Дем.С.р.л.

Віале Ферровіе делло Стато Зона АСІ, 80014 Гіугліано у Кампанії (НА), Італія

Тел. +39 (0) 081.8195250 +39 (0) 081.9757469

Факс +39 081.8186893

Код платника ПДВ 01499511218 Податковий код 06115290634

www.newfadem.it

/підпис, штамп/

Арту́ро Де Мео

Одноосібний Директор

Нью.Фа.Дем.С.р.л.



Non-Clinical Trial Reports Form

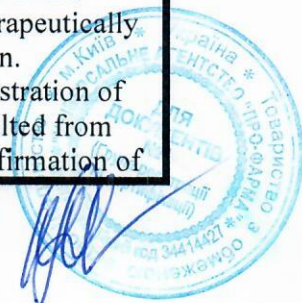
1. Brand name of medicinal product (MA number, if applicable)	NIFECAIN
1) Type of medicine product for which registration was conducted or planned	Cream for rectal use
2. Pharmacology	
1. Primary pharmacodynamics	For combination of approved compounds not yet approved as combination therapy, pharmacodynamic interactions should be documented. A lot of nonclinical data supporting the rational of this fixed combination product are available in the literature. A selection from the most relevant studies regarding the effects of the two single active ingredients will be considered.
2. Secondary pharmacodynamics	N/A
3. Safety pharmacology	<p>No specific safety pharmacology studies were carried out with Antrolin. Nevertheless blood pressure was monitored in rats during the repeated dose toxicity study. Data indicated that 14 and 28 days of treatment with 250 mg/kg of Antrolin cream induced a decrease in systolic and diastolic blood pressure. These data indicated that, as expected, nifedipine is absorbed through the rectal mucosa, and systemic effects can be expected after rectal administration.</p> <p>Animal studies are meaningless to assess the clinical and toxicological relevance of this absorption in clinical use, in fact human pharmacokinetics studies in patients were carried out</p>
4. Pharmacodynamic interactions	<p>The pharmacodynamic interaction between nifedipine and lidocaine with respect to the negative inotropic action of nifedipine and cardiodepressant effect of lidocaine has been studied in isolated guinea-pig left atria.</p> <p>Therefore it was shown that the negative inotropic potency of local anaesthetics was enhanced significantly in the presence of the dihydropyridine calcium entry blocker nitrendipine.</p> <p>The interaction of nifedipine and lidocaine is probably linked to the reduction of action potential duration and the increase of maximum upstroke velocity (V_{max}) depressed by lidocaine, as it has been shown on the guinea-pig papillary muscles.</p> <p>In vitro studies on ischemic heart muscle of dogs, indicted that nifedipine acts on calcium channel, while lidocaine act on sodium channel, thus producing, when given in combination, a complementary effect.</p> <p>In the medicinal preparation ANTROLIN® cream, lidocaine hydrochloride is proposed for the use according to known and consolidated concentration, dosage and route of administration and according to the analgesic indication effective in the treatment of anal fissure and proctologies. Even if published data attribute to lidocaine an efficacy in the treatment of anal fissure not superior of 40-50%, the analgesic symptomatic</p>

Копія відредагована



	<p>action is very useful in association with nifedipine because, with the elimination of the symptoms, the surgical treatment can be avoided, allowing nifedipine to act as medicine of etiologic type, that means to determine in time a pharmacological sphincterotomy resolving the sphincter hypertonía at the base of the aforesaid morbid condition. Concentrations of lidocaine and nifedipine were chosen basing on literature clinical data</p>
<p>3. Pharmacokinetics</p>	
<p>1. Analytical procedures and reports on their validation</p>	<p>According to the draft Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products (CHMP/EMEA/CHMP/SWP/258498/2005), for combination of approved compounds not yet approved as combination therapy, provided that the pharmacokinetics of single components are adequately characterised in animals, additional nonclinical documentation on pharmacokinetic interactions is generally not needed.</p> <p>Nifedipine is systemically absorbed through mucosal tissue, as pointed out by Landau.</p> <p>Kondo S. and Sugimoto I. studied in rats pharmacokinetics and bioavailability of nifedipine after intravenous, intraduodenal, buccal, rectal and percutaneous administration, with determination of the plasmatic levels by gas chromatography. They demonstrated the drug intense metabolism at the level of the first pass in the liver after the intraduodenal administration, with the bioavailability levels reaching 52-57%. Such levels were increased by 10-30% in non-portal administration, as buccal, rectal and cutaneous.</p> <p>Experimental models of hairless skin rat with a base of Lauryl Sulfate 1%, propylene glycol 20% and sodium carboxyl methylcellulose 20% were developed in order to measure the topical percutaneous and mucosal administration of nifedipine and were measured the systemic absorption and the pharmacokinetics.</p> <p>The pharmacokinetics of lidocaine is well known. The active ingredient, properly formulated, is absorbed by rectal route. It has been shown that it is heavily modified by liver disfunctions. In routine controls, lidocaine's extraction rate at the hepatic level is 83% and could be influenced and reduced by drugs that interfere with the hepatic oxidizing metabolism, as Cimetidine.</p>
<p>2. Absorption</p>	<p>The pharmacokinetics properties of ANTROLIN® cream for rectal use have been studied on sane volunteers. The determination of the active substances in blood, through validate analytic method, have had negative result, not being found the presence of Nifedipine in any serum. Besides, only minimum traces of Lidocaine have been found in 2 patients on 12. This low concentrations (below the quantization of the method) are however much lower than the ones therapeutically efficacious verified after the systemic administration. Therefore, should be excluded that the local administration of ANTROLIN® may determine systemic effects resulted from the absorption of active substances. For further confirmation of</p>

Копія згідно



	this, during the clinical studies have not been noticed adverse reactions due to the systemic absorption of two active ingredients from the anorectal mucosa.
3. Distribution	See above
4. Metabolism	See above
5. Excretion	See above
6. Pharmacokinetic interactions (non-clinical)	The fixed combination product is expected to act locally. Nevertheless systemic absorption of the two active ingredients cannot be excluded on a theoretical basis. If absorbed, an undesired pharmacokinetic interaction between them cannot be excluded considering that both are metabolized by the liver. It has been decided not to carry out animal studies on this topic, being available human pharmacokinetic studies
7. Other pharmacokinetic studies	
4. Toxicology	
1. Single dose toxicity	<p>Male and female Sprague Dawley rats, fasted for 12 hours, were treated by rectal rout with 2000 mg/kg Antrolin cream or with 2000 mg/kg of placebo cream (5 males and 5 females/group).</p> <p>Rats were observed throughout a 14 days period after the treatment recording mortality and behaviour at 1, 2, 8, 12 hours and 1, 2, 7 and 14 days after treatment. Behaviour was recorded scoring the locomotor activity, and the reactivity to acoustic and mechanical stimulation, according to the following scale:</p> <p>0 = normal activity 1 = 20% reduction of movements and reactions 2 = 50% reduction of movements and reactions 3 = 80% reduction of movements and reactions</p> <p>The treatment induced only low and transient reduction in locomotor activity and reaction to mechanical stimulation. Weight gain throughout the 14 days after treatment was similar in treated and control animals.</p> <p>At necropsy no abnormalities were detected on heart, lungs, liver, kidney, adrenals, spleen and gonads.</p>
2. Repeated dose toxicity	<p>Male and female Sprague Dawley rats, fasted for 6 hours, were treated by rectal rout with 250 mg/kg/day Antrolin cream or with 250 mg/kg/day of placebo cream for 28 days (5 males and 5 females/group).</p> <p>The following parameters were recorded:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◇ Food intake ◇ Body weight ◇ Blood pressure ◇ Heart rate <p>At the end of treatment animals were sacrificed and blood was taken for analysis, while heart, liver, kidneys, spleen, testes and ovarian were macroscopically and microscopically examined.</p> <p>The only parameter, among those evaluated, which was modified by the treatment, was the blood pressure for which a</p>

Копія ліцензії
ТОВ «С.С.С. Фарма»
для документу
№ 3414/21
згідно з ліцензією
№ 3414/21

	slight, not significant decrease was observed starting from the 2 nd week of treatment
3. Genotoxicity: <ul style="list-style-type: none"> - <i>In vitro</i> - <i>In vivo</i> (including additional assessment on toxicokinetics) 	Literature data on genotoxicity of the two active ingredients are not available , ; nevertheless genotoxicity studies were not carried out considering the well established use of lidocaine and nifedipine.
4. Carcinogenicity: <ul style="list-style-type: none"> - Long-term studies - Short-term studies or mid-term studies - Additional studies 	If the fixed combination contains compounds assessed as noncarcinogenic, carcinogenicity studies with the combination would not be needed (CHMP/EMEA/CHMP/SWP/258498/2005). Moreover carcinogenicity studies were not done considering that for active ingredient of well-established use carcinogenicity studies have to be planned only in the presence of a suspicion of carcinogen effects (CPMP/SWP/799/95 Note for Guidance on the Non -Clinical Documentation of Medicinal Products with Well Established Use).
5. Reproductive and developmental toxicity: <ul style="list-style-type: none"> - Effects on fertility and early embryonic development - Embryotoxicity - Prenatal and postnatal toxicity - Studies in which medication is introduced into the offspring (immature animals) and / or remote effect is assessed 	<p>Nifedipine showed teratogenic effects in rat and rabbit⁴², . Malformations are probably the result of the compromising of the uterine hematic flow. The administration of this drug has induced a variety of toxic effects for the embryo and the placenta, reduced growth of the foetus (rat, mouse, rabbit), prolongation of the gestation or small neonatal surviving (rat, no appraised in other species).</p> <p>All the dosages associated to teratogenic effects, embryo-toxics and foetus-toxics, have been toxic for the maternal organism and, however, they have resulted many times above the maximum dosage indicated for the human use. In single cases of fertilization in vitro, the calcium antagonists, like nifedipine, were associated to reversible biochemical alterations in correspondence of the apical side of the spermatozoon, with possible functional alteration of the sperm. In the cases of repeated failure of the fertilization in vitro, not referable to other causes, the calcium antagonists, like nifedipine, should be considered as possible cause.</p> <p>Studies on rats and rabbits treated with topical lidocaine have not brought out any risks for the foetus, but it has not been established its safety in humans . Therefore, topical lidocaine, by itself or in association, should be used with caution during the pregnancy, especially the first months.</p> <p>Considering these evidences, Antrolin should be considered potentially dangerous in pregnancy and lactation.</p>
6. Local tolerance	3 male New Zealand rabbits were shaved on an area of at least 8 cm ² on their back, and two sites of 2 cm ² were defined. One site on each rabbit was covered with 250 mg/kg of Antrolin cream, the other was untreated. Bandage was applied for 18 hours and then the animals were observed for 14 days recording alterations on treated skin, behavioural alterations and variation in respiratory and NS functions. No toxic effects which could be ascribed to Antrolin cream were detected. The site of application was normal and so the weight gain.

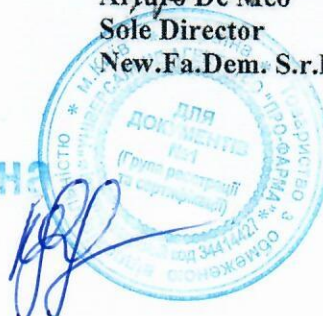
	Antrolin has been classified as "Not irritating for the skin".
7. Additional toxicity studies: <ul style="list-style-type: none"> - Antigenicity (antibody response) - Immunotoxicity - Study of the mechanisms of action - Drug dependence - Toxicity of metabolites - Toxicity of impurities - Other 	No other toxicity studies were conducted by the applicant.
5. Conclusions on non-clinical study	<p>Antrolin cream is a topical preparation for the treatment of anal fissures. The active ingredients nifedipine and lidocaine exert their therapeutic effects combining a vasorelaxing and anaesthetic action.</p> <p>The pattern of nonclinical studies is not complete and it is not compliant with Guidelines requirements; even when the toxicological tests were carried out, they were not compliant to GLP requirements.</p> <p>Nevertheless, the two active ingredients are extensively used in clinical practice and they are generally considered safe, if properly administered.</p> <p>Both lidocaine and nifedipine are metabolised by the liver, thus they must be given with caution to patients with hepatic insufficiency.</p> <p>Repeated dose toxicity studies by rectal route, indicated that the product, although well tolerated, exerts systemic cardiovascular effects, thus indicating that systemic absorption of active ingredients occurs. Thus, it should be advisable to give a warning to patients with cardiovascular diseases.</p> <p>Nifedipine is a teratogen, thus the product must be contraindicated during pregnancy and lactation and in and in potentially childbearing women.</p> <p>Other toxicological aspects were not evaluated through nonclinical studies because they need to be supported by clinical data.</p>

Applicant (MA holder)


New.Fa.Dem. s.r.l.
 (Sede) Strada 101 - Via S. Caterina Bello Stato, 1
 80014 Giugliano in Campania (NA) Italy
 T. +39 (0) 081.8195260 • +39 (0) 081.8757469
 F. +39 (0) 81.8186893
 P.I. 01499517218 • C.F. 06115290634
 www.newfa-dem.it

Arturo De Meo
Sole Director
New.Fa.Dem. S.r.l.

Копія вірна



Додаток 30
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 клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ніфекаїн
2. Заявник	Нью.Фа.Дем. С.р.л. New.Fa.Dem. S.r.l.
3. Виробник	Нью.Фа.Дем. С.р.л. New.Fa.Dem. S.r.l.
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетичний звіт по продукту Ніфекаїн, крем ректальний, виробництва Нью.Фа.Дем. С.р.л.
6. Фаза клінічного випробування	-
7. Період проведення клінічного випробування	2003
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Вимірювання рівня гемоглобіну лідокаїну і ніфедипіну в сироватці крові здорових добровольців після застосування Ніфекаїн, крем ректальний 3,0 г, (активні інгредієнти: ніфедипін 0,3% і лідокаїн гідрохлорид 1,5%), відповідно до процедури застосування, прийнятої для даного продукту: а) Після застосування разової дози (гематичні проби через 0, 30, 60, 240, 480 і 720 хвилин від початку застосування) і Після застосування дози повторюють кожні 12 годин (проби через 1 і 7 днів).
11. Дизайн клінічного випробування	Вибрано метод ВЕРХ (високоєфективної рідинної хроматографії) зі зворотною фазою, спектрофотометричним детектуванням, близьким до ультрафіолетового. Метод був кращим через необхідність індивідуалізації сильного методу і можливості вказати на гематичні концентрації, принаймні, поступаються тим, які описані в літературі- знайдені значення були наступними: Ніфедипін: 47

*Переклад здійснено
Провідником спеціалістом
з реєстрації сертифікації
та менеджменту якості
ТОВ ЧА ПРР Фарма
Кедей О.В.*



	<p>± 20 мкг/мл/* Лідокаїн: 1,5 6,0 мкг/мл Знаючи фоточутливість ніфедипіну і з метою оптимізації відтворюваності результатів, всі операції над зразками розчинів і сироваток проводилися в контрольованих умовах світла і температури. Контейнери були захищені від світла, які обернули алюмінієвими листами, а операції з розведення, обробки та відбору проб проводилися в напівтемних умовах. Кімнатну температуру термостатували при температурі 20±2 °С. Отримані сироватки застосовувались до 12 різних добровольців, класифікувалися від букви А до букви N і приймалися в 8 різних випадках (від 2 до 12 годин після одноразового введення, а потім через 1 і 7 днів після введення, повторюваного кожні 12 годин). Тому сироватки були ідентифіковані буквено-цифровим кодом X- тип Y-Z, де X вказує на пацієнта; Y вказує на хвилини (число, за яким слідує буква h, вказує на годинник, число, за яким слідує буква g, вказує на дні); Z дорівнює нулю для зразків до 12 годин і 1 або 7 для зразків, взятих відповідно через 1 і 7 днів після першого введення.</p>
12. Основні критерії включення	Здорові пацієнти обох статей
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Ректальний крем Ніфекаїн Ректальний крем Антролін має наступний якісний і кількісний склад: 100 г крему містять Активні інгредієнти: ніфедипін 0,3 г, лідокаїн HCl 1,5 г допоміжні речовини: білий вазелін, пропіленгліколь, рідкі напівсинтетичні гліцериди, поліетиленгліколь стеарат, цето-стеариловий спирт, гліцерилмоностеарат, метил-п-гідроксибензоат, пропіл-п-гідроксибензоат, очищена вода</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутня
15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Методика, проведена на синтетичних розчинах ніфедипіну і лідокаїну гідрохлориду, представляє наступні межі квантування і повторюваності: Ніфедипін: 0,125 мкг/мл і 0,040 мкг/мл відповідно; Лідокаїн гідрохлорид: 1,00 мкг/мл і 0,40 мкг/мл /мл відповідно. Проведені на сироватках, з урахуванням відсотка загоєння, такі обмеження наступні: Ніфедипін: 0,190 мкг/мл /мл і 0,060 мкг/мл відповідно; гідрохлорид лідокаїну: 1,50 мкг/мл і 0,50 мкг/мл /мл відповідно. До кінця ідентифікації компонентів в сироватках час утримання перевірено за допомогою щоденних</p>

	ін'єкцій стандартів; порушення часу ідентифікації сироваток для кожного з'єднання індивідуалізовано для представлення від часу утримання стандарту ± 10 відсотків. Для невизначених випадків підтвердження ідентичності сигналу здійснювалося шляхом додавання чистого продукту в сироватку крові.
18. Статистичні методи	Не застосовується
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки і жінки від 18 років і старше.
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	Межі повторюваності, що відносяться до лідокаїну гідрохлориду, були визнані задовільними навіть з урахуванням того факту, що поява системних токсичних ефектів такої речовини є наслідком досягнення гематологічного рівня $> 7 \div 10$ мкг/мл***. Такий рівень гемоглобіну може бути досягнутий після прийому всередину > 100 мг, в той час як добова доза, встановлена для продукту в кремі, відповідає тільки 90 мг.
22. Висновок (заключення)	Ні в одній сироватці крові не було виявлено присутності ніфедипіну, в межах повторюваності використовуваного методу. У двох сироватках спостерігалися сигнали, потенційно приписувані лідокаїну гідрохлориду, а в трьох сироватках спостерігався аналітичний сигнал, потенційно відноситься до присутності одного з метаболітів ніфедипіну. Однак, більш низька передбачувана концентрація (нижче меж квантування методу), значно нижче концентрацій, що вважаються терапевтично ефективними, не вимагає подальших досліджень для остаточного встановлення.

**Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)**

Нью.Фа.Дем.С.р.л.

Віале Ферровіе делло Стато Зона АСІ, 80014 Гіугліано у
Кампанії (НА), Італія

Тел. +39 (0) 081.8195250 +39 (0) 081.9757469

Факс +39 081.8186893

Код платника ПДВ 01499511218 Податковий код 06115290634

www.newfadem.it

/підпис, штамп/

Артуго Де Мео

Одноосібний Директор

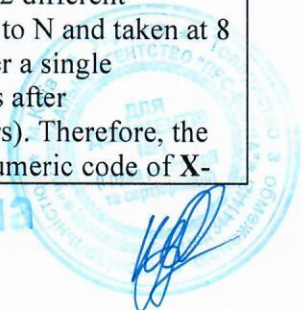
Нью.Фа.Дем.С.р.л.



Clinical Trial Report Form

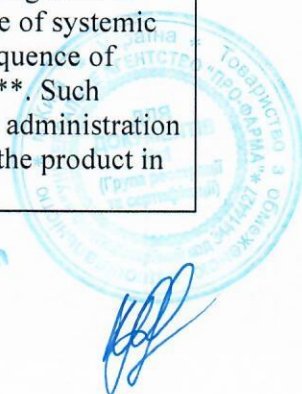
1. Brand name of medicinal product (MA number, if applicable)	NIFECAIN
2. Applicant	New.Fa.Dem. S.r.l.
3. Manufacturer	New.Fa.Dem. S.r.l.
4. Studies conducted	<input checked="" type="checkbox"/> X yes <input type="checkbox"/> no if not, substantiate
1) Type of medicine product for which registration was conducted or planned	0.3% Nifedipine + 1.5% Lidocaine rectal cream
5. Full name of Clinical Trial Report, CT Code	Pharmacokinetic report for the product Antrolin® cream of the company New.Fa.Dem S.r.l
6. CT Phase	
7. Period of CT	2003
8. Countries where CT conducted	Italy
9. Number of studied persons	12
10. CT goal and secondary objectives	<p>Measure of lidocaine and nifedipine hematic levels in the serum of healthy volunteers after application of 3.0 grams of the product "Antrolin cream for rectal use" (active ingredients: nifedipine 0.3% and lidocaine hydrochloride 1.5%), in accordance with the use procedure decided for the product:</p> <p>a) After application of a single dose (hematic samples at 0, 30, 60, 240, 480 and 720 minutes beginning from the application) and</p> <p>b) After applications of doses repeated every 12 hours (samples at 1 and 7 days)</p>
11. CT design	<p>The method chosen was HPLC (liquid chromatography at high efficiency) with inverse phase, spectrophotometric detection close to ultraviolet.</p> <p>The method was preferred because of the necessity to individualize a strong method and able to point out hematic concentrations at least inferior of those reported in literature - the values found were the followings:</p> <p>Nifedipine: $47 \pm 20 \mu\text{g/mL}^*$</p> <p>Lidocaine: 1.5 6.0 $\mu\text{g/mL}$</p> <p>Knowing the nifedipine photosensitivity and in order to optimize the reproducibility of the outputs, all the operations on the sample solutions and on the serums were conducted in controlled conditions of light and temperature. The containers were protected from light by wrapping them in aluminum sheets and the dilution, treatment and sampling operations were carried out under semi-obscure cope. The room temperature was thermostated at $20 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$.</p> <p>The serums received were relating to 12 different volunteers, classified from the letter A to N and taken at 8 different times (from 2 to 12 hours after a single administration and then at 1 and 7 days after administrations repeated every 12 hours). Therefore, the serums were identified with an alphanumeric code of X-</p>

Копія згідно



	Y-Z type, where X indicates the patient; Y indicates the minutes (a number followed by letter h indicates the hours, a number followed by letter g indicates the days); Z is zero for the samples till 12 hours and 1 or 7 for the samples taken respectively at 1 and 7 days from the first administration.
12. Basic criteria for inclusion	Healthy patients of both sexes
13. Medicinal product studied, mode of administration, strength of action	Antrolin® rectal cream Antrolin rectal cream has the following qualitative and quantitative composition: 100 g of cream contain Active ingredients: nifedipine 0.3 g, lidocaine HCl 1.5 g Excipients: white Vaseline, propylene glycol, liquid semisynthetic glycerides, polyethylenglycol stearate, ceto-stearyl alcohol, glyceryl monostearate, methyl p-hydroxybenzoate, propyl p-hydroxybenzoate, purified water
14. Comparison drug, dose, mode of administration, strength of action	None
15. Concomitant therapy	None
16. Efficacy evaluation criteria	N/A
17. Safety evaluation criteria	The methodology, carried out on synthetic solutions of nifedipine and lidocaine hydrochloride, presents the followings quantization and repeatability limits: Nifedipine: 0.125 µg/mL and 0.040 µg/mL, respectively; Lidocaine hydrochloride: 1.00 µg/mL and 0.40 µg/mL, respectively. Carried out on serums, in consideration of the percentage of healing, such limits are: Nifedipine: 0.190 µg/mL and 0.060 µg/mL, respectively; Lidocaine hydrochloride: 1.50 µg/mL and 0.50 µg/mL, respectively. To the ends of the components identification in the serums, the retention times have been verified with daily injections of standards; the serums identification time breach for each compound has been individuated to be represented from the retention time of the standard ± 10 percent. For the uncertain cases, the confirmation of the signal identity was carried out by adding the pure product to the serum.
18. Statistical methods	N/A
19. Demographic determinants of the study population (sex, age, race, etc.)	Males and females 18 years and older.
20. Efficacy results	N/A
21. Safety results	The repeatability limits relating to lidocaine hydrochloride have been considered satisfying even in consideration of the fact that the appearance of systemic toxic effects of such substance is the consequence of reaching the hematic level > 7÷10 µg/mL***. Such hematic level may be reached after the oral administration of >100 mg, while the daily dose fixed for the product in cream corresponds to only 90 mg.


Копія згідно



22. Conclusion

In no serum was found the presence of nifedipine, within the repeatability limits of the method used.
In two serums were observed signals potentially ascribable to lidocaine hydrochloride tracks and in three serums was observed an analytical signal potentially referable to the presence of one of the nifedipine metabolites. However, the lower assumed concentration (inferior to the quantization limits of the method), much lower than the concentrations considered therapeutically effective, has not required further investigations for the definitive establishment of the presumed identity of such signals.

Applicant (MA holder)


New.Fa.Dem. s.r.l.
(sig. 01/19/2015 via Carrozza dello Stato, 1
80014 Giugliano in Campania (NA) Italy
T. +39 (0) 081 8195250 • +39 (0) 081 8757469
F. +39 081 8186893
P.I. 01499517218 • C.F. 06115290634
www.newfadem.it
Arturo De Meo
Sole Director
New.Fa.Dem. S.r.l.



Додаток 30

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 клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ніфекаїн
2. Заявник	Нью.Фа.Дем. С.р.л. New.Fa.Dem. S.r.l.
3. Виробник	Нью.Фа.Дем. С.р.л. New.Fa.Dem. S.r.l.
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	КЛІНІЧНА ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ НІФЕДИПІНУ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ АНАЛЬНИХ ТРІЩИН
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	з 08.04.1999 по 15.12.1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 110 по-факту: 110
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Перевірити ефективність місцевого застосування крему ніфедипіну і лідокаїну при загоєнні хронічної анальної тріщини.
11. Дизайн клінічного випробування	Моноцентричне перспективне рандомізоване подвійне сліпе дослідження з активним препаратом на пацієнтах, уражених анальними тріщинами. 110 послідовних пацієнтів, які задовольняли критеріям відбору, були розділені на 2 групи при первинній консультації відповідно до комп'ютеризованого централізованого рандомізаційного списку. Одна група отримувала препарат порівняння, а інша - крем

*Переклад здійснено
Провідним спеціалістом з
реєстрації лікарських засобів та
менеджером ліквіду
ТОВ "ЧА" ПРО
Кірюк О.В.*



	<p>з 0,3% ніфедипіну і 1,5% лідокаїну. Обидві групи пройшли 6-тижневе лікування шляхом нанесення 3 г крему по колу на 1 см всередину заднього проходу, поблизу внутрішнього анального сфінктера, кожні 12 годин. Після завершення дослідження пацієнтам обох груп, які невилікувалися, було надано вибір між додатковим курсом місцевого крему ніфедипіну або бічною сфінктеротомією. Нарешті, тривале спостереження проводилося починаючи з 13 місяців після закінчення лікування. Це було досягнуто шляхом телефонних інтерв'ю та клінічних обстежень на прохання пацієнтів.</p>
12. Основні критерії включення	Пацієнти з хронічною анальною тріщиною.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Місцеве застосування крему 0,3% ніфедипіну і 1,5% лідокаїну 3 г, ректальне введення
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Місцева ацетатна мазь 3 г 1,5% лідокаїну і 1% гідрокортизону, ректальне введення
15. Супутня терапія	Відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні критерії: загоєння хронічної анальної тріщини, що визначається при аноскопії, коли епітелізація або утворення рубця досягалося на 42-й день терапії.</p> <p>Вторинні критерії: умови, які могли б полегшити процес загоєння за рахунок зниження середнього анального тиску, функції внутрішньої активності анального сфінктера і за рахунок полегшення анального болю. Ці умови були встановлені на вихідному рівні і на 21-й день.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка побічних ефектів.
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз проводився за стандартними методиками з використанням Статистичного пакету для соціальних наук 8.0 і програмного забезпечення Epi-Info для розрахунку розміру вибірки. Щоб показати перевагу лікування ніфедипіном над контрольним лікуванням, розмір вибірки цього дослідження був встановлений на наступній основі: рівень значущості (1-alpha) = 95%; потужність дослідження (1-Beta) = 80%; очікувана швидкість лікування в контрольній групі = 50%; очікувана швидкість лікування в групі ніфедипіну = 80%. Для цих припущень потрібно було принаймні 45 пацієнтів для обох видів лікування. Загальний успіх лікування (первинні критерії) аналізувався шляхом порівняння всередині кожної групи результатів у вихідному стані і на 42-й день за допомогою t-критерію Стюдента для парних даних і t-</p>



	критерію Стьюдента $P < 0,05$ вважався статистично значущим. Вторинні змінні ефективності аналізувалися за допомогою критерію t-критерію Стьюдента та t-критерію Стьюдента.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки і жінки від 18 років і старше.
20. Результати ефективності	<p>Біль, оцінюваний симптоматично через 21 день терапії, був відсутній або був помірним у 87,3 і 10,9% відповідно в групі ніфедипіну порівняно з 10,9 і 58,2% в контрольній групі, при цьому стійкий біль спостерігався у 30,9% останніх ($p < 0,001$). Загоєння хронічної анальної тріщини (епітелізація або утворення рубця) відбулося через 6 тижнів терапії у 94,5% пацієнтів, які отримували Ніфедипін, на відміну від 16,4% пацієнтів контрольної групи ($p < 0,001$).</p> <p>Середній і спокійний тиск був знижений на 11% після 21 дня лікування. У групі ніфедипіну достовірних змін максимальних довільних скорочень не спостерігалось. Однак, у контрольній групі середній анальний тиск спокою збільшився на 4,4%</p> <p>Після завершення процедури "засліплення" та медіани спостереження у 18 місяців - хронічна анальна тріщина зажила у 52 пацієнтів у групі ніфедипіну через 6 тижнів терапії. 2 пацієнти лікувалися додатковим курсом місцевого ніфедипіну і лідокаїнового крему, а один-сфінктеротомією. 3 з 52 пацієнтів у групі ніфедипіну мали рецидив тріщини протягом 1 року. Одному пацієнту була виконана сфінктеротомія, а 2 пацієнти вилікувалися за допомогою додаткового курсу місцевого ніфедипіну і лідокаїнового крему. У контрольній групі хронічна анальна тріщина зажила у 9 пацієнтів через шість тижнів терапії, але у 5 з них протягом одного року стався рецидив тріщини. 4 з 46 пацієнтів, у яких загоєння не відбулось спочатку, були проліковані сфінктеротомією. Згодом, 5 пацієнтів з рецидивуючою тріщиною і 42 пацієнтам, у яких спочатку не було загоєння, довелося вибирати між іншим курсом місцевого ніфедипіну і лідокаїнового крему і сфінктеротомією:</p> <p>2 перенесли сфінктеротомію, а 45 вибрали додатковий курс лікування маззю місцевого застосування з ніфедипіном та лідокаїном. 43 вилікувалися, а 2 перенесли сфінктеротомію.</p>



21. Результати безпеки	Жоден пацієнт не вибув з дослідження, і ні в одного не було побічних явищ, які вимагали видалення з процедури "засліплення". Через шість тижнів діастолічний артеріальний тиск істотно не відрізнявся від рівня до лікування в обох групах. У жодного пацієнта, який застосовував ніфедипіновий крем, не розвинулася постуральна гіпотензія або не спостерігалось будь-яких системних побічних ефектів (наприклад, головний біль, почервоніння або набряк щиколоток). Тільки у одного пацієнта в групі, що отримувала ніфедипін, і у трьох пацієнтів в контрольній групі спостерігалася незначна локальна гіперемія, яка зникла після припинення терапії.
22. Висновок (заключення)	Терапевтичне застосування ніфедипіну, який в даний час застосовується при серцево-судинних патологіях, пов'язаних з гіпертонусом анального сфінктера, таких як хронічна анальна тріщина. Це дослідження демонструє, що досліджуваний продукт з 0,3% ніфедипіну і 1,5% лідокаїнової мазі, мабуть, є добре переносимим методом зниження анального тиску і поліпшення анального болю. Ці результати дозволили пацієнтам випробувати загоєння хронічної анальної тріщини, тим самим уникнувши хірургічного втручання без значних побічних ефектів. Після початкового загоєння тріщини тривале спостереження показало низький ризик рецидиву, який зазвичай можна було змінити на додатковий курс місцевого застосування ніфедипіну і лідокаїнової мазі.

**Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)**

Нью.Фа.Дем.С.р.л.

Віале Ферровіе делло Стато Зона АСІ, 80014 Гіугліано у Кампанії (НА), Італія

Тел. +39 (0) 081.8195250 +39 (0) 081.9757469

Факс +39 081.8186893

Код платника ПДВ 01499511218 Податковий код 06115290634

www.newfadem.it

/підпис, штамп/

Артуго Де Мео

Одноосібний Директор

Нью.Фа.Дем.С.р.л.



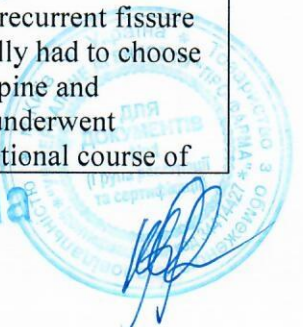
Clinical Trial Report Form

1. Brand name of medicinal product (MA number, if applicable)	NIFECAIN
2. Applicant	New.Fa.Dem. S.r.l.
3. Manufacturer	New.Fa.Dem. S.r.l.
4. Studies conducted	<input checked="" type="checkbox"/> X yes <input type="checkbox"/> no if not, substantiate
1) Type of medicine product for which registration was conducted or planned	0.3% Nifedipine + 1.5% Lidocaine rectal cream
5. Full name of Clinical Trial Report, CT Code	Clinical Evaluation of therapeutic efficacy of nifedipine for topical use for the treatment of anal fissures
6. CT Phase	3
7. Period of CT	From 08.04.1999 till 15.12.1999
8. Countries where CT conducted	Italy
9. Number of studied persons	planned: 110 actual: 110
10. CT goal and secondary objectives	To test the efficacy of local application of nifedipine and lidocaine cream in healing chronic anal fissure
11. CT design	<p>Monocentric prospective randomized double-blind study with active preparation on patients affected by anal fissures.</p> <p>The 110 consecutive patients who satisfied the selection criteria were divided into 2 groups at the initial consultation according to a computer-generated centralized randomization list. One group received the comparison drug and the other the cream with 0.3% of nifedipine and 1.5% of lidocaine. Both groups followed 6-week-long treatment by application of 3 g of cream circumferentially 1 cm inside the anus, near the internal anal sphincter, every 12 hours. At the completion of the trial, patients in either group who did not heal were given the option of either an additional course of topical nifedipine cream or lateral sphincterotomy.</p> <p>Finally, long-term follow-up was conducted beginning 13 months after the end of treatment. This was accomplished by phone interviews and by clinical examinations at the request of patients.</p>
12. Basic criteria for inclusion	Patients with chronic anal fissure.
13. Medicinal product studied, mode of administration, strength of action	Topical 0.3% nifedipine and 1.5% lidocaine cream 3 g, rectal administration
14. Comparison drug, dose, mode of administration, strength of action	Topical 1.5% lidocaine and 1% hydrocortisone acetate ointment 3 g, rectal administration
15. Concomitant therapy	None
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Primary criteria: healing of chronic anal fissure defined at anoscopy when epithelialization or formation of a scar was achieved at day 42 of therapy.</p> <p>Secondary criteria: conditions that might facilitate the healing process by reducing mean anal pressure, a function of internal anal sphincter activity and by</p>

Копія вірна

	relieving anal pain. These conditions were stated at baseline and at day 21.
17. Safety evaluation criteria	Evaluation of side effects.
18. Statistical methods	Statistical analysis was performed according to standard methods with the Statistical Package for Social Sciences 8.0 and Epi-Info Software for sample-size calculation. To show the superiority of the nifedipine treatment to the control treatment the sample-size of this trial was established on the following basis: level of significance (1-alpha) = 95%; power of the study (1-Beta) = 80%; expected rate of treatment in control group = 50%; expected rate of treatment in nifedipine group = 80%. These assumptions required at least 45 patients for both arms of treatment. The general success of treatment (primary criteria) was analysed by comparison within each group of the results at baseline and on day 42 with the Student <i>t</i> -test for paired data and the chi-squared test. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Secondary efficacy variables were analysed with the chi-squared test and the Student <i>t</i> -test.
19. Demographic determinants of the study population (sex, age, race, etc.)	Males and females 18 years and older.
20. Efficacy results	<p>Pain, assessed symptomatologically after 21 days of therapy, was absent or modest in 87.3 and 10.9% respectively, of nifedipine group compared with 10.9 and 58.2% of the control group, with persistent pain in 30.9% of the latter ($P < 0.001$). Healing of chronic anal fissure (epithelialization or formation of a scar) occurred after 6 weeks of therapy in 94.5% of the nifedipine-treated patients as opposed to 16.4% of the controls ($P < 0.001$). Mean and resting pressure was reduced 11% after 21 days of treatment. No significant change in maximal voluntary contractions was observed in the nifedipine group. However, in the control group, mean anal resting pressure increased 4.4%</p> <p>After removal of the study blinding and a median follow-up of 18 months, chronic anal fissure had healed in 52 patients in the nifedipine group at 6 weeks of therapy. 2 patients were treated by an additional course of topical nifedipine and lidocaine cream and one was treated by sphincterotomy. 3 of 52 patients in the nifedipine group had a recurrence of the fissure within 1 year. One patient underwent sphincterotomy and 2 patients healed with an additional course of topical nifedipine and lidocaine cream. In the control group chronic anal fissure healed in 9 patients at six weeks of therapy, but 5 of these had a recurrence of the fissure within one year. 4 of 46 patients, who did not heal initially, were treated by sphincterotomy. Then, 5 patients with a recurrent fissure and 42 patients who did not heal initially had to choose between another course of topical nifedipine and lidocaine cream and sphincterotomy: 2 underwent sphincterotomy and 45 opted for an additional course of</p>

Копія вірна



	topical nifedipine and lidocaine ointment. 43 healed and 2 underwent sphincterotomy.
21. Safety results	No patient dropped out of the study and none had adverse events that necessitated removing the blinding from the study. After six weeks, diastolic blood pressure was not significantly different from pre-treatment levels in either group. No patient treated with nifedipine cream developed postural hypotension or showered any systemic side effect (e.g. headache, flushing or ankle edema). Only one patient in the nifedipine-treated group and three patients in the control group showed slight local hyperemia, which disappeared when therapy was discontinued.
22. Conclusion	The therapeutic use of nifedipine, which at present is applied to cardiovascular pathologies associated with anal sphincter hypertonicity, such as chronic anal fissure. This study demonstrates that the investigation product of 0.3% nifedipine and 1.5% lidocaine ointment appears to be a well-tolerated method to decrease anal pressures and improve anal pain. These results allowed patients to experience healing of chronic anal fissure, thereby avoiding surgery without significant side effects. After initial healing of the fissure, long-term follow-up has shown a low risk of recurrence that was usually amendable to an additional course of topical nifedipine and lidocaine ointment.

Applicant (MA holder)


New.Fa.Dem. s.r.l.
20041061, 081/81952601 • +39 (0) 81.9757469
80014 Giugliano in Campania (NA) Italy
T. +39 (0) 81.8195260 • +39 (0) 81.9757469
F. +39 (0) 81.8186893
P.I. 04499517218 • C.F. 06115290634
www.newfadem.it
Arturo De Meo
Sole Director
New.Fa.Dem. S.r.l.



Додаток 30
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 клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ніфекаїн
2. Заявник	Нью.Фа.Дем. С.р.л. New.Fa.Dem. S.r.l.
3. Виробник	Нью.Фа.Дем. С.р.л. New.Fa.Dem. S.r.l.
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка абсорбції активних інгредієнтів комбінації ніфедипін та лідокаїну гідрохлориду, ректального крему для місцевого застосування, у пацієнтів з пошкодженою слизовою оболонкою прямої кишки.
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	2006
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження стало визначення фармакокінетичних параметрів (абсорбція, розподіл, елімінація) після одноразового введення досліджуваного лікарського засобу пацієнтам, які перенесли гемороїдектомію за методикою Міллігана Моргана. Слизова оболонка прямої кишки цих пацієнтів має хірургічне ураження, що робить їх валідною експериментальною моделлю, застосовною також до пацієнтів з анальною тріщиною. Також необхідно було контролювати появу системних небажаних ефектів, особливо

*Переклад здійснено
Провідним спеціалістом
реєстрації, сертифікації
та менеджменту якості
ТОВ "УА" ПРО ФАРМА
Кірюхи О.В.*



	гемодинамічних ефектів, обумовлених присутністю ніфедипіну, взаємодій і побічних явищ.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження планувалося як одноразове дозоване дослідження з місцевим препаратом (Ніфекаїн, крем ректальний, 3г), що застосовується після операції. Операція полягала в гемороїдектомії Міллігана-Моргана. Зразки крові брали до операції і через 20 хв, 40 хв, 1 год, 1 год 30 хв, 2 год, 4 год, 6 год, 8 год і 12 год після операції. Під час післяопераційної перев'язки застосовували крем ректальний Ніфекаїн (3 г).</p> <p>Були заплановані наступні оцінки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - визначення концентрацій ніфедипіну і лідокаїну гідрохлориду в плазмі крові, а також основних метаболітів лідокаїну (MEGX і GX) з оцінкою пікових концентрацій (C_{max}), часу досягнення пікових концентрацій (T_{max}), площі під кривою концентрація-час препарату з моменту дозування до 12 год пізніше (AUC₀₋₁₂), періоду напіввиведення(t_{1/2}) <p>перебіг ознак і симптомів, виявлених за допомогою анкетування, життєво важливих показників, лабораторних тестів гематології та біохімії, ЕКГ</p>
12. Основні критерії включення	<p>У дослідження були включені пацієнти обох статей, що задовольняють всім наступним критеріям:</p> <ul style="list-style-type: none"> - віком від 18 до 80 років (включно); - пройшли процедуру гемороїдектомії за методикою Міллігана-Моргана у зв'язку з гемороєм III або IV ступеня за класифікацією A. S. C. R. S. O. - підписали форму інформованої згоди до того, як була проведена будь-яка скринінгова процедура дослідження
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Ніфекаїн, крем ректальний має наступний якісний і кількісний склад:</p> <p>1 г крему містить: ніфедипіну 3 мг та лідокаїну гідрохлориду 15 мг;</p> <p><i>допоміжні речовини:</i> парафін білий м'який, пропіленгліколь, тригліцериди середнього ланцюга, макрогону стеарат, спирт цетостеариловий (тип А) емульгований, гліцерол моностеарат, натрію метилпарабен (натрію метилпарагідроксибензоат), пропілпарабен (пропілпарагідроксибензоат), вода очищена.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутня



15. Супутня терапія	<p>Післяопераційна пов'язка в кінці операції може включати "фібринові губки "або" трубчастий дренаж", відповідно до стандартної практики в центрі.</p> <p>Під час післяопераційної фази пацієнт міг отримувати будь-який препарат, який ніяк не взаємодіє з визначенням концентрації ніфедипіну або лідокаїну гідрохлориду.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Мета полягала в тому, щоб показати, що системна абсорбція, розподіл і елімінація активних інгредієнтів в лікарському засобі кремні Ніфекаїн, при запропонованих умовах застосування, відповідає поведінці активних інгредієнтів, яке спостерігалось у фармакокінетичну дослідженні у здорових добровольців (2), тобто що системна абсорбція, якщо така є, нижче, ніж абсорбція після системного введення двох активних інгредієнтів.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>У вихідному стані проводилося місцеве клінічне обстеження, що включає огляд, ректальне дослідження і аноскопію.</p> <p>Повідомлялося про ознаки і симптоми, а також про будь-які інші небажані явища, що відбулися протягом перших 24 годин. Частота серцевих скорочень і артеріальний тиск (систоличний і діастолічний) перевірялися під час усіх відборів проб після прийому препарату.</p> <p>Що стосується небажаних явищ, то випробовуваних просили повідомити про них, якщо такі мали місце.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні результати повинні були бути представлені у вигляді графіків, що ілюструють хід середніх значень, і у вигляді таблиць з індивідуальними значеннями.</p> <p>Середнє значення, стандартне відхилення (СВ), медіана, мінімальні та максимальні значення кожної однорідної групи даних (параметрів) оцінювалися за допомогою модуля описової статистики програмного забезпечення <i>Kinetica™ InnaPhase 1700 Race Street - Philadelphia, PA 19103</i>). Розраховані фармакокінетичні параметри порівнювалися з відповідними параметрами, отриманими після системного введення, опублікованими в літературі.</p> <p>Лінійний регресійний аналіз найменших квадратів був запланований з використанням статистичного програмного забезпечення SIPHAR / SISTAT (Simed, Creteil, Париж).</p> <p>Перебіг концентрацій у плазмі крові мав</p>

	корелювати з перебігом гемодинамічних параметрів-сistolічного та діастолічного артеріального тиску та частоти серцевих скорочень.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки і жінки від 18 років і старше.
20. Результати ефективності	<p><i>Ніфедипін</i>: концентрація ніфедипіну в плазмі крові після аноректального застосування крему ректального Ніфекаїн була дуже низькою і не дозволяла розрахувати будь-які фармакокінетичні параметри. Кілька зразків були кількісно визначені для вмісту ніфедипіну тільки у 5 пацієнтів (20,8%). Концентрації <i>лідокაїну гідрохлориду</i> варіювали від 5,9 до 18,8 нг/мл, на відміну від концентрації ніфедипіну, які були виявлені у всіх пацієнтів. У цьому випадку вдалося розрахувати фармакокінетичні параметри, хоча і з однією зміною (AUC 0-6 г) замість AUC (0-12 г) і одним пропуском, а саме періодом напіврозпаду. (AUC - площа під фармакокінетичною кривою, яка описує залежність "концентрація/час") Їх середні значення ± СВ і медіани були наступними: C_{max} 245.1 ± 370.8 нг/мл, 73.6 нг/мл; T_{max} 69,2 ± 78,3 хв, 40 хв; AUC (0-6 г) 756,5 ± 1254,1 год*нг/мл, 238,2 год*нг/мл. Розраховані індивідуальні значення наведені в таблиці 4.</p>
21. Результати безпеки	<p>Не було ніяких істотних змін в систолічному і діастолічному артеріальному тиску або в частоті серцевих скорочень. Про будь-які небажані явища не повідомлялося. Рутинні лабораторні дослідження не зазнали будь-яких змін, гідних уваги, не було ніяких ознак і симптомів для спостереження.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Це дослідження показує, що після одноразового застосування крему ректального Ніфекаїн абсорбція ніфедипіну була незначною, а абсорбція <i>лідокаїну гідрохлориду</i> - низькою. Низька абсорбція активних інгредієнтів призвела до відмінної переносимості, оскільки не було зареєстровано ніяких важливих змін в життєво важливих показниках і ніяких побічних явищ будь-якого іншого роду. На закінчення, це дослідження показує, що активні інгредієнти препарату Ніфекаїн -</p>



	ніфедипін і лідокаїну гідрохлорид - після місцевого застосування на пошкоджену слизову оболонку прямої кишки-всмоктуються в кровотік в невеликих кількостях, які не мають будь-яких серйозних наслідків для безпеки продукту.
--	---

**Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)**

Нью.Фа.Дем.С.р.л.

Віале Ферровіе делло Стато Зона АСІ, 80014 Гіугліано у Кампанії (НА), Італія

Тел. +39 (0) 081.8195250 +39 (0) 081.9757469

Факс +39 081.8186893

Код платника ПДВ 01499511218 Податковий код 06115290634

www.newfadem.it

/підпис, штамп/

Артуро Де Мео

Одноосібний Директор

Нью.Фа.Дем.С.р.л.



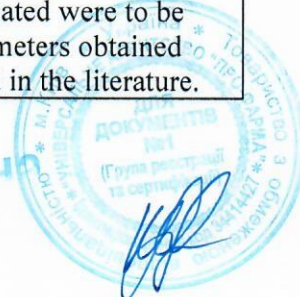
Clinical Trial Report Form

1. Brand name of medicinal product (MA number, if applicable)	NIFECAIN
2. Applicant	New.Fa.Dem. S.r.l.
3. Manufacturer	New.Fa.Dem. S.r.l.
4. Studies conducted	<input checked="" type="checkbox"/> X yes <input type="checkbox"/> no if not, substantiate
1) Type of medicine product for which registration was conducted or planned	0.3% Nifedipine + 1.5% Lidocaine rectal cream
5. Full name of Clinical Trial Report, CT Code	Assessment of the absorption of the active ingredients of the nifedipine-lidocaine combination, rectal cream for topical use, in patients with damaged rectal mucosa
6. CT Phase	3
7. Period of CT	2006
8. Countries where CT conducted	Italy
9. Number of studied persons	24
10. CT goal and secondary objectives	The objective of the study was the determination of pharmacokinetic parameters (absorption, distribution, elimination) following single dose administration of the test medicinal product to patients who had undergone hemorrhoidectomy according to the Milligan Morgan technique. The rectal mucosa of these patients has a surgical lesion that makes them a valid experimental model that applies also to patients with anal fissure. Also the appearance of systemic undesirable effects, especially hemodynamic effects due to the presence of nifedipine, interactions and adverse events were to be monitored.
11. CT design	The study was planned as a single dose study with a topical formulation (Antrolin 3 g rectal cream), applied after surgery. Surgery consisted in Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. Blood samples were drawn before surgery and 20 min, 40 min, 1h, 1h 30 min, 2h, 4h, 6h, 8h and 12h after surgery. Antrolin rectal cream (3 g) was applied during postoperative dressing. The following assessments were planned: - determination of nifedipine and lidocaine plasma concentrations, as well as of the main metabolites of lidocaine (MEGX and GX) with estimation of peak concentrations (C _{max}), time to peak concentrations (T _{max}), area under the concentration-time curve of the drug from the time of dosing to 12h later (AUC ₀₋₁₂), elimination half-life (t _{1/2}) - course of signs and symptoms elicited by questionnaire, vital signs, hematology and biochemistry laboratory tests, ECG
12. Basic criteria for inclusion	Patients of both sexes who met all following criteria were included in the study: - aged 18 to 80 years (included);




	<p>- subjected to hemorrhoidectomy according to the Milligan-Morgan technique on account of III or IV degree hemorrhoids according to the A.S.C.R.S.O. classification</p> <p>- who had undersigned the informed consent form before any screening procedure of the study had been carried out</p>
13. Medicinal product studied, mode of administration, strength of action	<p>Antrolin® rectal cream</p> <p>Antrolin rectal cream has the following qualitative and quantitative composition: 100 g of cream contain Active ingredients: nifedipine 0.3 g, lidocaine HCl 1.5 g Excipients: white Vaseline, propylene glycol, liquid semisynthetic glycerides, polyethylenglycol stearate, ceto-stearyl alcohol, glyceryl monostearate, methyl p-hydroxybenzoate, propyl p-hydroxybenzoate, purified water</p>
14. Comparison drug, dose, mode of administration, strength of action	None
15. Concomitant therapy	<p>The postoperative dressing, at the end of surgery, could include "fibrin sponges" or "tubular drainage", according to standard practice at the centre.</p> <p>During the postoperative phase the patient could receive any drug that did not interact in any way with the determination of nifedipine or lidocaine concentrations.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>The purpose was to show that the systemic absorption, distribution and elimination of the active ingredients in the medicinal product ANTROLIN® cream, at the proposed conditions of use, corresponds to the behavior of the active ingredients that has been already observed in a pharmacokinetic study in healthy volunteers (2) i.e. that systemic absorption, if any, is lower than absorption following systemic administration of the two active ingredients.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>A local clinical examination, including inspection, rectal examination and anoscopy, were carried out at baseline. Signs and symptoms and any other kind of adverse event that occurred during the first 24 hours was reported. The heart rate and blood pressure (systolic and diastolic) were checked at all sampling times after dosing. With reference to the Adverse Events, the subjects were asked to report them, if any.</p>
18. Statistical methods	<p>Pharmacokinetic results were to be presented in graphs illustrating the course of mean values and in tables with the individual values.</p> <p>The mean, the standard deviation (SD), the median, minimum and maximum values of each homogenous group of data (parameters) were estimated using the Descriptive Statistics module of the software <i>Kinetica™ InnaPhase 1700 Race Street – Philadelphia, PA 19103</i>. The pharmacokinetic parameters calculated were to be compared with the corresponding parameters obtained after systemic administration published in the literature.</p>

Копія згідно



	<p>A least squares linear regression analysis was planned using the statistical software SIPHAR/SISTAT (Simed, Creteil, Paris).</p> <p>The course of plasma concentrations was to be correlated with the course of hemodynamic parameters i.e. systolic and diastolic blood pressure and heart rate.</p> <p>16</p>
19. Demographic determinants of the study population (sex, age, race, etc.)	Males and females 18 years and older.
20. Efficacy results	<p><i>Nifedipine</i>: the plasma concentrations of nifedipine after anorectal application of Antrolin cream were very low and did not permit the calculation of any pharmacokinetic parameters. A few samples were quantifiable for nifedipine content only in 5 patients (20.8%). The concentrations ranged from 5.9 to 18.8 ng/mL</p> <p><i>Lidocaine</i> concentrations, contrary to nifedipine concentrations, were detectable in all patients. In this case it was possible to calculate pharmacokinetic parameters, albeit with one change (AUC 0-6h) instead of AUC (0-12h) and one omission, namely the half-life. Their means \pm SD and medians were as follows:</p> <p>Cmax 245.1 ± 370.8 ng/ml, 73.6 ng/ml; Tmax 69.2 ± 78.3 min, 40 min; AUC (0-6h) 756.5 ± 1254.1 h*ng/ml, 238.2 h*ng/ml.</p> <p>The individual values calculated are listed in Table 4.</p>
21. Safety results	<p>There were no important changes in systolic and diastolic blood pressure, or in heart rate.</p> <p>No adverse events were reported. The routine laboratory tests did not undergo any changes worthy of note</p> <p>There were no signs and symptoms to monitor.</p>
22. Conclusion	<p>This study shows that, following a single application of Antrolin® cream, the absorption of nifedipine was negligible and the absorption of lidocaine was low. The low absorption of the active ingredients resulted in excellent tolerability, as no important changes in vital signs and no adverse events of any other kind were reported.</p> <p>In conclusion, this study shows that the active ingredients of Antrolin - nifedipine and lidocaine – following topical application onto damaged ano-rectal mucosa - are absorbed into the bloodstream in small quantities that do not have any major implications for the safety of the product.</p>

Applicant (MA holder)


New.Fa.Dem. s.r.l.
 Sig. Arturo De Meo, Via Carrovia Bello Stato, 1
 80014 Giugliano in Campania (NA) Italy
 T. +39 (0) 081 8195250 • +39 (0) 081 8157469
 F. +39 (0) 81 8186893
 P.I. 01499517218 • C.F. 06115290634
 www.newfadem.it
Arturo De Meo
Sole Director
New.Fa.Dem. S.r.l.

Копія вірна

