

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):	ФОРТЕЗА ЛІДО льодяники зі смаком м'яти льодяники зі смаком апельсина льодяники зі смаком меду та лимона
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати Згідно 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, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 19 вересня 2005 року за № 1069/11349 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 04 січня 2013 року № 3) для гібридних лікарських засобів надання результату власних токсикологічних та фармакологічних випробувань не є необхідними.
2. Фармакологія:	-
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: in vitro	-
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
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	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Голова представництва Дельта Медікел Промоушнз АГ
 Федотова Л.В.з АГ
 (П.І.Б.)
 код 26609879



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)	ФОРТЕЗА ЛІДО льодяники зі смаком м'яти льодяники зі смаком апельсина льодяники зі смаком меду та лимона
2. Заявник	Дельта Медікел Промоушнз АГ, Отенбахгассе 26, Цюрих СН – 8001, Швейцарія
3. Виробник	П'ЕР ФАБР МЕДИКАМЕНТ ПРОДАКШН ІНФАРМАДЕ, С.Л. ЛАБОРАТОРІО ЕЧЕВАРНЕ, С.А. КІМОС ФАРМА СЕРСІСЕС, С.Л. ЛОЗІС ФАРМАЦЕУТИКАЛІЗ С.Л.
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, з двома періодами, двома послідовностями, контрольоване, рандомизоване дослідження для порівняння біодоступності двох формувань Букомакс з мятним смаком (тестове формулювання) з еквівалентною дозою Стрепсілз Лідокаїн s Lidocaine (референтне формулювання) після багаторазового прийому здоровими волонтерами чоловіками та жінками CF A-037-2
6. Фаза клінічного випробування	Порівнювальна біодоступність - основне дослідження
7. Період проведення клінічного випробування	з 10.03.2013 по 05.04.2013

клінічного випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Молдова
9. Кількість досліджуваних	запланована: -44 фактична:-42
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було порівняння доступності в місці дії активних компонентів, що містяться в Букомакс з лідокаїном з м'ятним смаком, льодяники у порівнянні з референтним складом (Стресілз Лідокаїн, льодяники Реккіт Бенкізер Хелскеа, Франція), що були приймалися здоровими волонтерами. Графік лікування: тривалість орального застосування 1, 2, 4, 6, 8, 10 або 12 хвилин (2 дні поспіль із введенням тестового складу – 4 дози в перший день та 3 дози на 2-й – в інший період дослідження). Оцінка була здійснена на основі підходу відстані Махаланобіса.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Представлене дослідження являло собою перехресне, дво-последовне, двоперіодичне, рандомізоване дослідження на 44 здорових добровольцях (27 жінок, 17 чоловіків) у віці 18-55 років. Кожен піддослідний отримав випадковим чином по сім пероральних доз будь-якого тестового або референтного складу, що вводяться протягом двох днів поспіль (4 дози в день 1 і 3 дози в день 2, для кожної точки часу) за період, згідно з двоперіодною схемою схрещування. Перед введенням дози кожен доброволець прополіскував рот 20 мл негазованої води при кімнатній температурі, яку потім просили випити.</p> <p>Введення проводили в сидячому положенні. Досліджуваний препарат поміщали в рот, в центр язика та проти піднебіння, а випробовуваних просили щоб льодяник був в тому ж положенні, за винятком перевертання її на 360 ° кожні 30 секунд, зверху язика протягом 1, 2, 4, 6, 8, 10 або 12 хвилин (відповідно до тривалості лікування, передбаченої в таблиці рандомізації для відповідного суб'єкта та введення). Випробовуваних просили проковтнути утворену слину, регулярно пропускаючи її через льодяник, намагаючись якомога менше рухати льодяник. Льодяники не можна було ламати, розжовувати, ковтати і не пересувати, за винятком перевертання кожні 30 секунд. Час між двома процедурами на кожен день був 3 години.</p> <p>Після споживання пастилок добровольцями протягом даного періоду часу, або 1, 2, 4, 6, 8, 10 або 12 хвилин, решта невитрачених порцій розбавляли, отримуючи матрицю, в якій вимірювали кількість лідокаїну, амілметакрезолу і дихлорбензилового спирту. Норми споживання лікарських речовин кожного разу для кожного льодяника розраховували, виходячи з кількості кожної лікарської речовини в цій решті порції та на кількість кожної діючої речовини, що міститься в 12 різних льодяниках кожної з формуляції з тих же серій, які були прийняті за базові значення.</p> <p>Цей дизайн був запропонований з огляду на те, що кількість кожної введеної діючої речовини унеможливило кількісну оцінку їх у крові.</p> <p>Окрім того, враховуючи характеристики продукту та місце дії, яке є місцевим у зоні введення, представляється, що кількісне визначення кількості, що</p>

	<p>виділяється з часом, може бути найкращим показником поведінки кожної з рецептур.</p> <p>Аналіз біодоступності у слині було відкинута через характеристики цього секрету, який сильно варіюється як за потоком, так і за складом. У звичайних умовах середній потік слини становить 0,3 мл/хвилину, що може стимулюватися за багатьох обставин, а зі смаковими подразниками може досягати 7 мл/хвилину при максимальній стимуляції. Крім того, той факт, що потік є безперервним і не постійним, а також що слина рефлекторно ковтається, неможливо зібрати весь вироблений обсяг, а отже, точно знати, скільки продукту було виділено таким чином.</p> <p>Оскільки активні речовини вважаються таким, що діють локально, тому вимірювання системного впливу не сприятиме оцінці ефективності препарату. Найкращим способом вимірювання вивільнення з льодянику є вимірювання концентрації в слині, однак, погоджено, що варіабільність виробництва може бути великою для достовірної оцінки вивільнення з льодяника. Тому підхід для вимірювання невивільнених сум у декількох часових періодів вважається прийнятним.</p>
12. Основні критерії включення	Діагноз та основні критерії вибору: здорові волонтери чоловіки на жінки, у віці 18-55, індекс маси тіла в діапазоні 18,5-30 кг/м ²
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ФОРТЕЗА ЛІДО ЗІ СМАКОМ М'ЯТИ (Букомакс з лідокаїном з м'ятним смаком, льодяники), серія № A99004, Термін придатності 08.2015. Спосіб введення: оральний (букофарингеальний), 1 льодяник на 1 прийом, 7 прийомів в перший день та 3 в другий), тримати на язичі в період 1, 2, 4, 6, 8, 10 або 12 хвилин (різна тривалість для кожного прийому протягом періоду дослідження). Зволоження ротової порожнини 20 мл негазованої води в пляшках кімнатної температури, яку йому потім запропонували випити.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Стрепсілз лідокаїн, Реккін Бенкізер Хеаскеар, Франція, Серія AL084, Термін придатності 11.2015. Спосіб введення: оральний (букофарингеальний), 1 льодяник на 1 прийом, 7 прийомів в перший день та 3 в другий), тримати на язичі в період 1, 2, 4, 6, 8, 10 або 12 хвилин (різна тривалість для кожного прийому протягом періоду дослідження). Зволоження ротової порожнини 20 мл негазованої води в пляшках кімнатної температури, яку йому потім запропонували випити.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Порівняльна біодоступність: фактор подібності (f ₂) профілю розчинення тестового та референтного складів в якості супутнього дослідження (умови для прийняття даних цього параметру не були дотримані); Model-Independent Multivariate Confidence Region Procedure (відстань Махаланобіса) профілю розчиненості тестового та референтного складів в якості первинного дослідження; Po-t (%): вага льодяника з часом відносно початкової ваги льодяника, виражена у відсотках, як додаткове дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Лабораторні дані/показники життєдіяльності/побічні реакції
18. Статистичні методи	Для лідокаїну, амілметакрезолу та диклорбензилового спирту використовували наступні процедури:

f2 (фактор подібності) розраховували на основі середнього відсотка активної речовини, що вивільняється з лікарської форми в кожен момент часу, коли не більше одного середнього значення вивільнення активної речовини > 85 для будь якої з формуляцій, відповідно до формули:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \sum_{t=1}^{12} [R(t) - T(t)]^2}} \right]$$

Model Independent Multivariate Confidence Region Procedure of the dissolution profile профілю розчинення випробувального та референтного складів: визначення межі подібності з точки зору багатовимірної статистичної відстані (відстань Махаланобіса (D)) на основі даних з референтної серії та порівняння оціненого D та його 90% довірчий інтервал (DL; DU) проти критичної межі подібності.

Описова статистика для P_{0-t} (%): вага льодяника з часом відносно початкової ваги льодяника, виражена у відсотках на основі інтервалів 1. 2. 4. 6 .8, 10 або 12 хвилин, Для скринінгу клінічних лабораторних лабораторій та подальшого спостереження - тест ANOVA

Для життєво важливих показників при скринінгу порівняно з подальшими тестами -ANOVA тест

Життєві ознаки, виміряні перед введенням описової статистики (середнє значення, середнє відхилення та діапазон)

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

44 здорових добровольців (27 жінок, 17 чоловіків), у віці 18-55 років

20. Результати ефективності

Сорок два суб'єкти завершили дослідження і були включені в аналіз, оскільки два суб'єкти відмовились від особистих причин.

Оцінка подібності базувалася на розрахунку параметра f2 (коефіцієнт подібності) Як передбачено в керівних принципах біоеквівалентності («Керівництво з дослідження біоеквівалентності» CPMP / QWP / EWP / 1401/98 Rev 1), значення f2 в межах 50-100 можна вважати подібними для порівняння профілів розчинення.

Розрахунки значень f2 були ≥ 85 для всіх трьох аналізованих речовин, що свідчить про те, що ці два склади мають дуже подібні профілі розчинення, однак застосовність f2 була порушена через високий коефіцієнт варіації (CV), зареєстрований як такий, що перевищує 50% у всіх випадках. Тому цей аналіз був представлений лише з метою відстеження. Відповідно до протоколу, підхід відстані Махаланобіса став основним параметром ефективності, оскільки застосовність f2 була порушена через високий рівень зареєстрованого CV. Результати підходу відповідно до підходу відстані Махаланобіса вказують, що верхні межі 90% меж довіри були нижчими за заздалегідь визначеному

	критичному значенню 20% відстані між складами, і, навіть нижче критичного значення 10% відстані між обома складами для всіх діючих речовин, що дозволяє зробити висновок, що обидва досліджувані склади є подібними щодо доступності лікарської форми.
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні у чотирьох суб'єктів спостерігались чотири побічні явища легкого ступеня тяжкості. Це не були серйозними побічними явищами. Добровольці, які зіткнулися з побічними явищами, повністю одужали до кінця дослідження.</p> <p>Аналіз тесту ANOVA клінічних лабораторних показників у порівнянні зі скринінгом показав одну статистично значущу різницю щодо нижчих значень глюкози в плазмі крові при подальшому спостереженні у порівнянні зі скринінгом та одну статистично значущу різницю щодо вищих показників рівня тригліцеридів при подальшому спостереженні проти скринінгу. Ці статистичні відмінності позбавлені клінічного значення.</p> <p>Результати порівняння ANOVA для життєво-важливих показників показали одну статистично значущу різницю щодо нижчого показника DAP під час спостереження та скринінгу. Ця статистична різниця не має клінічного значення.</p>
22. Висновок (заключення)	Дані про розчинення, отримані в цьому дослідженні, показують, що два лікарських засоби досліджуваній ФОРТЕЗА ЛІДО ЗІ СМАКОМ М'ЯТИ (Букомакс з лідокаїном з м'ятним смаком, льодяники) та референтний Стрепсілз лідокаїн, льодяники дуже схожі щодо доступності лікарської форми місцевої дії.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Україна
(підпис)

«Дельта» представництва Дельта Медікел Промоушнз АГ

МЕДІКЕЛ

Федотова Л.В.

(П.І.Б.)

Ідентифікаційний
код 26609879

