

	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):	Лісобакт Дуо® Спрей з ароматом м'яти перцевої, спреї оромукозний, розчин
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	гібрид
2) проведені дослідження	Доклінічні дані базуються на відповідній інформації, виявленій в літературі. Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості <i>лізоциму гідрохлориду</i> та <i>цетилпіридинію хлориду</i> добре відомі. Оскільки обидві діючі речовини широко використовуються та є добре відомими, додаткові дослідження не проводились і не вимагались. Таким чином, огляд на основі аналізу літератури є доречним.
2. Фармакологія:	Оскільки комбінація включає сполуки, щодо яких існує достатньо задокументований досвід їхнього індивідуального та комбінованого використання у людей, як правило, не має необхідності проведення досліджень на тваринах.
1) первинна фармакодинаміка	
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	На підтвердження цих заявок не проводилось жодних фармакокінетичних досліджень, що є прийнятним, враховуючи, що фармакокінетика окремих сполук добре відома.
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	



Handwritten signature in blue ink.

7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	Оскільки комбінація включає сполуки, щодо яких існує достатньо задокументований досвід їхнього індивідуального та комбінованого використання у людей, як правило, не має необхідності проведення таких досліджень.
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	Оскільки комбінація включає сполуки, щодо яких існує достатньо задокументований досвід їхнього індивідуального та комбінованого використання у людей, як правило, не має необхідності проведення таких досліджень.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) **Майя Чераніч (Maja Čeranić) Директор***
відділу розвитку та реєстрації (підпис) _____



	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)	Лісобакт Дуо® Спрей з ароматом м'яти перцевої, спрей оромукозний, розчин
2. Заявник	АО «Босналек» (Bosnalijek JSC)
3. Виробник	АО «Босналек» (Bosnalijek JSC)

4. Проведені дослідження:	<i>так ні якщо ні, обґрунтувати</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	гібрид
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе клінічне дослідження використання оромукозного спрею Лісобакт Спрей® порівняно зі спреєм Плацебо при лікуванні гострого тонзилофарингіту та фарингіту при застуді протягом 12 місяців BO-LYSPLA-PHARCC 01
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	3 <u>2016</u> до <u>2017</u> рр.
8. Країни, де проводилося клінічне	Боснія і Герцеговина



Handwritten signature in blue ink.

випробування	
9. Кількість досліджуваних	запланована: 240 фактична: 195
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити та порівняти ефективність, переносимість та безпеку препарату Лісобакт спреї® порівняно із спреєм Плацебо при лікуванні тонзилофарингіту та фарингіту при застуді.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, клінічне випробування в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Вік 18-64 роки. • Біль у горлі, пов'язаний з інфекційним фарингітом протягом 72 годин. • Обидві статі, чоловіки та жінки. • Жінки, які не планують завагітніти під час клінічного дослідження <ul style="list-style-type: none"> ○ На додаток до застосування контрацептиву або якщо вони використовують контрацептивний засіб, доза повинна бути стабільною більше двох місяців. • Помірний або сильний біль у горлі (пов'язаний з гострим тонзилофарингітом або фарингітом) за 11-рівневою шкалою (0 = відсутність болю, 1-4 = слабкий біль, 5-7 = помірний біль, 8-10 = сильний біль). • Можливість самостійного прийняття рішень. • Можливість самостійно читати, розуміти та заповнювати щоденники пацієнтів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лісобакт спреї® з ароматом м'яти перцевої, спреї оромукозний, розчин Застосування в ротоглотці 1 мл оромукозного спрею, розчин містить: лізоциму гідрохлорид 20,00 мг (що відповідає 800 000 О FIP (Міжнародна фармацевтична федерація)) цетилпіридинію хлорид 1,50 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо Застосування в ротоглотці



[Handwritten signature]

15. Супутня терапія	Парацетамол
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні кінцеві точки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Повне припинення болю – через дві години після прийому препарату 2. Зменшення інтенсивності болю протягом двох годин після першої дози препарату (порядкова 11-рівнева шкала) 3. Зміни слизової оболонки ротоглотки (еритема, набряк) 4. Ускладнення гострого фарингіту, тонзиліту або тонзилофарингіту та загострення протягом 30 днів після початку лікування. <p>Супутні первинні кінцеві точки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Інтенсивність болю через одну годину, через 4 години та 6 годин після прийому першої дози препарату. 2. Застосування інших препаратів (анальгетиків) з метою зменшення болю протягом 4 годин після прийому першої дози препарату. 3. Рецидив болю протягом 2 годин після проведеного лікування.
17. Критерії оцінки безпеки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Переносимість лікування. 2. Побічні ефекти досліджуваних препаратів під час дослідження.
18. Статистичні методи	<p>Усі результати обробляються за допомогою програми Microsoft® Office Excel 2003 SP 3, спеціального аналізу статистичної програми Medcalc® версії 12.6.1.0, призначеної для статистичного аналізу даних біомедичних досліджень.</p> <p>Описовий аналіз та статистична обробка, виконані за допомогою t-критерію Стьюдента, тесту Манна-Уїтні, Уїлкоксона та хі-квадрата.</p> <p>P-value < 0,05 вважали статистично значущим</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Дослідження включало 195 пацієнтів білої раси (133 жінки та 62 чоловіки), середній вік 38.</p>



[Handwritten signature]

20. Результати ефективності

Первинні кінцеві точки:

1. Вплив лікування на повне зникнення болю протягом 2 годин після введення препарату

Статистичний аналіз показав, що застосування препарату Лісобакт Спрей® призвело до повного зникнення болю протягом двох годин у 13% пацієнтів (N = 10), тоді як застосування спрею Плацебо призвело до зникнення болю у 4% (N = 3) пацієнтів. Не відзначено значущої різниці у впливі лікування на біль у горлі – повне зникнення болю, різниця у 9,0%, $\text{Chi}^2 (1) = 2,775$, $P = 0,0958$.

2. Зменшення інтенсивності болю протягом двох годин після першої дози препарату

Статистичний аналіз показав, що застосування препарату Лісобакт Спрей® зменшує біль у горлі протягом двох годин у 87% пацієнтів (N = 59) порівняно з плацебо, що призводить до зменшення болю у 67% (N = 46) пацієнтів. Значна різниця в ефекті зменшення болю, була відмічена різниця 20%, $\text{Chi}^2 (1) = 6,663$, $P = 0,0100$.

3. Зміни слизової оболонки ротоглотки (еритема, набряк)

Колір слизових оболонок та набряк горла оцінювали у всіх пацієнтів протягом трьох візитів; колір слизової (яскраво-червоний, червоний та карміново-червоний) та набряк слизових оболонок (відсутність набряку, легкий набряк, помірний набряк та сильний набряк) завдяки статистичному аналізу перетворювались у цифри; ці параметри аналізували індивідуально і, нарешті, проводили узагальнений аналіз.

Колір слизової оболонки глотки аналізували в межах груп.

У групі препарату Лісобакт Спрей® спостерігалася значуща різниця під час візиту 2 (день 4 після набору). Також в плацебо групі спостерігалася різниця під час візиту 2.

Набряк слизової глотки аналізували у групах.

У групі препарату Лісобакт Спрей® спостерігалася значуща різниця під час візиту 2. Також у групі плацебо спостерігалася різниця під час візиту 2.



4. Ускладнення гострого фарингіту, тонзиліту або тонзилофарингіту та загострення протягом 30 днів після початку лікування.

Кінцевий ефект лікування через місяць після початку. Статистичний аналіз симптомів, пов'язаних з інфекційним фарингітом, показав, що застосування препарату Лісобакт Спрей® було неефективним у 5 пацієнтів (6%), тоді як застосування спрею Плацебо було неефективним у 13 (18%) пацієнтів. Відзначена значуща різниця в ефективності лікування, різниця в 12%, $\text{Chi}^2 (1) = 4,103$, $P = 0,0428$.

Супутні первинні кінцеві точки

5. Інтенсивність болю та використання парацетамолу для зменшення болю.

Аналіз впливу лікування на інтенсивність болю через одну годину, чотири години, шість годин прийому першої дози показав подібні відмінності між групами, про які повідомляли після оцінки ефекту лікування (терапії) на інтенсивність болю протягом двох годин.

Коли монотерапія виявилася неефективною протягом двох годин після прийому другої дози, дозволяли прийом парацетамолу через чотири години після першої дози препарату (парацетамол у дозі 500 мг).

Статистичний аналіз болю в горлі при застосуванні парацетамолу показав, що 28% пацієнтів із групи «L» застосовували цей препарат (22 із 78), тоді як у групі «P» 38% пацієнтів застосовували парацетамол (27 із 72). Статистично значущої різниці у кількості пацієнтів, які застосовували парацетамол при болю в горлі, не спостерігалось; різниця становила 10,0%, $\text{Chi}^2 (1) = 1,275$, $P = 0,2588$.

6. Рецидив болю протягом 2 годин після проведеного лікування.

Проаналізовано рецидив болю протягом двох годин після терапії.

Значущої різниці в частоті не було, $\text{Chi}^2 (1) = 0,674$, $P = 0,4115$.



Handwritten signature

<p>21. Результати безпеки</p>	<p>1. Переносимість лікування.</p> <p>Під час клінічного випробування оцінювали переносимість лікарських засобів в обох групах. У групі плацебо було зареєстровано двох пацієнтів, які скаржились на відчуття печіння в горлі після застосування спрею, а 2 пацієнти скаржились на кашель, через що одна пацієнтка припинила участь у клінічному дослідженні. У цієї пацієнтки була астма, і в одного пацієнта була алергія. У групі препарату Лісобакт Спрей® один пацієнт скаржився на сухість у роті після застосування препарату.</p> <p>2. Побічні ефекти досліджуваних препаратів під час дослідження.</p> <p>Під час клінічного випробування повідомлялося про одну побічну реакцію при застосуванні препарату Лісобакт Спрей® та одну в групі плацебо.</p> <p>Не було інших серйозних побічних реакцій, що могло б вимагати припинення застосування препарату та продовження участі у випробуванні.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Статистичний аналіз результатів показав кращу ефективність препарату Лісобакт Спрей® в якості монотерапії і в комбінації з антибіотиками, для лікування простуди із симптомами фарингіту та тонзилофарингіту. У пацієнтів групи препарату Лісобакт Спрей® було менше ускладнень після гострого запалення глотки (фарингіт, тонзиліт та тонзилофарингіт) та загострення захворювання протягом 30 днів після початку лікування порівняно з пацієнтами, які застосовували спрей плацебо (різниця становила 12%, $\text{Chi}^2 = 4,103$, $P = 0,0428$).</p> <p>Порівнювали ефект терапії в обох групах на повне припинення та зменшення болю в горлі та статистично значущу різницю у зменшенні болю у пацієнтів групи препарату Лісобакт Спрей® порівняно з групою спрею плацебо (різниця становила 20,0%, $\chi^2(1) = 6,663$, $P = 0,0100$); не спостерігалось значущої різниці між групами у кількості пацієнтів з повним зникненням болю після терапії (різниця становила 9,0%, $\text{Chi}^2(1) = 2,775$, $P = 0,0958$).</p>



[Handwritten signature]

	<p>Парацетамол можна було застосовувати в тому випадку за неефективності або недостатньо ефективності монотерапії препаратом Лісобакт Спрей® або спреєм Плацебо. Подібний результат, як і при аналізі монотерапії, був отриманий також після обробки даних щодо використання парацетамолу, тому пацієнтам групи препарату Лісобакт Спрей® рідше потрібно було застосовувати парацетамол у порівнянні з групою спрею Плацебо.</p> <p>Переносимість препарату контролювали під час клінічних візитів.</p> <p>Безпеку лікування оцінювали на основі життєво важливих параметрів. У будь-якому випадку, не було взаємозв'язку між застосуванням препаратів та впливом на життєві параметри пацієнтів.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) Майя Чераніч (Maia Čeranić) Директор відділу розвитку та реєстрації (підпис)_____

