

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Назоферон® спрей назальний 100 000 МО/мл, по 5 мл у флаконі з світлозахисного скла, який укупорено насосом-дозатором з розпилювачем назального призначення по 1 флакону у пачці <i>(інтерферон альфа-2b людини рекомбінантний)</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє, відома діюча речовина
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні      якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Вивчення специфічної активності препарату «Назоферон®» проведено з використанням експериментальних модельних систем <i>in vitro</i>.</p> <p>Оцінку специфічної антивірусної активності препаратів інтерферону альфа-2b проводили мікрометодом <i>in vitro</i>, використовуючи в якості тест-системи клітини нирки бика лінії MDBK та вірус везикулярного стоматиту.</p> <p>За результатами оцінки специфічної антивірусної дії встановлено специфічну активність лікарських засобів ІФН-альфа в чутливій клітинній тест-системі <i>in vitro</i> у відповідності до міжнародних стандартів протівірусної активності інтерферону альфа-2b (2nd WHO International Standard, 1999, Interferon alpha 2b Human, rDNA E. coli derived 95/566).</p>
	<p>Дослідження антипроліферативної активності препаратів інтерферону альфа-2b здійснювали <i>in vitro</i> на моделі злоякісно трансформованих клітинних ліній людини (аденокарцинома молочної залози MCF-7, меланома SK-Mel-28, карцинома нирки A-498). За результатами порівняльного дослідження антипроліферативної активності трьох серій ІФН-альфа (виробництва АТ «Фармак») та серії ІФН-альфа (препарат порівняння) на пухлинних клітинах людини різного гістогенезу (раку молочної залози, меланоми, карциноми нирки) було встановлено подібну дію щодо гальмування проліферації (цитостатичної дії) клітин та / або клітинної загибелі (цитотоксичної дії) внаслідок впливу досліджених препаратів ІФН-альфа.</p>



	<p>Дослідження з вивчення біологічної активності препарату «Назоферон®» (інтерферон альфа-2b) проводили з використанням експериментальних модельних систем <i>in vitro</i> та <i>ex vivo</i>. Було оцінено вплив досліджуваного препарату та референс-зразку на:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- імуномодулюючі та протизапальні властивості препарату <i>in vitro</i> з використанням модельних систем оцінки продукції прозапальних цитокінів моноклеарами периферичної крові людини та пухлинних клітин людини різного гістогенезу;</li> <li>- фагоцитарну активність моноклеарів периферичної крові людини з використанням модельної системи мічених GFP бактерій <i>E. coli</i>.</li> </ul> <p>За результатами проведеного аналізу було показано однаковий рівень активності препарату «Назоферон®» (інтерферон альфа-2b) та референс-зразку.</p> <p>Імуномодулююча активність препарату «Назоферон®» (інтерферон альфа-2b) відповідала міжнародному стандарту інтерферону альфа-2b.</p>
	<p>Оцінка фагоцитарної активності моноклеарів периферичної крові людини після дії дослідних тест- та референс-зразків інтерферону альфа-2b.</p> <p>Було оцінено показники фагоцитарної активності моноклеарів людини 5 здорових донорів після дії на клітини <i>ex vivo</i> препарату «Назоферон®» (інтерферон альфа-2b) в різних концентраціях методом проточної цитометрії.</p> <p>Результати досліджень показали, що досліджувані зразки препаратів дозозалежно підвищували фагоцитарну активність моноклеарів людини подібно до позитивного контролю (інтерферон-<math>\gamma</math>).</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>В науковій літературі широко представлені описи специфічних фармакологічних аспектів лікарських засобів ІФН-альфа, таких як протипухлинна дія, протизапальна, ангіопротекторна та імуномодулююча дії, анагетична активність. Так як ЛЗ «Назоферон®» не є інноваційним препаратом, і вторинна фармакодинаміка описана в науковій літературі, при доведенні первинних фармакодинамічних властивостей ЛЗ «Назоферон®», є всі підстави для реалізації вторинних властивостей. Через це власні дослідження не проводились.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Доклінічні фармакологічні дослідження безпеки Назоферон®, спрей назальний 1000000 МО/мл, 5 мл проводилось в рамках токсикологічних досліджень при одноразовому та повторних уведеннях, що є прийнятним відповідно до міжнародних рекомендацій.</p>



4) фармакодинамічні взаємодії	За опублікованими літературними даними, препарати інтерферону альфа-2b успішно використовується в медичній практиці у лікуванні онкологічної патології, вірусного гепатиту С, як монопрепарат, так і одночасно з хіміотерапевтичними препаратами. Так як ЛЗ «Назоферон®» не є інноваційним препаратом, і фармакодинамічні взаємодії описані в науковій літературі, власні дослідження не проводились.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження з вивчення фармакокінетики при інтраназальному застосуванні лікарського засобу Назоферон®, спрей назальний, 100000МО/мл, 5 мл не проводилися.
2) всмоктування	У матеріалах досє представлено огляд наукової літератури щодо особливостей фармакокінетики діючої речовини лікарського засобу – інтерферону альфа-2b.
3) розподіл	Відомо, що інтерферони-альфа є білками, молекулярна маса яких варіює від 17,5 до 23 кДа. Інтраназальний шлях введення інтерферону здатний збільшити його концентрацію в слизовій носа, але не в кровотоці. Це пов'язане з тим, що поріг проникності для слизової носа становить 1 кДа, і речовини з більшою молекулярною масою не дифундують через слизову. Не очікується надходження діючої речовини препарату в організм дослідних тварин.
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	Інші доклінічні фармакокінетичні дослідження при інтраназальному застосуванні лікарського засобу Назоферон®, спрей назальний, 100000МО/мл, 5 мл не проводилися.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Гостра токсичність лікарського засобу Назоферон® (людський рекомбінантний інтерферон альфа-2b) була вивчена в експерименті на мишах обох статей. Інтерферон альфа-2b внутрішньовенно вводили тваринам у дозах 10000000 МО/кг та 30000000 МО/кг. Результати вивчення гострої токсичності лікарського засобу свідчать, що препарат при різних рівнях доз не викликає значних ознак токсичності, не порушує функцію життєвоважливих органів та є безпечним.  Також вивчення гострої токсичності препаратів Назоферон®, спрей назальний виробництва АТ «Фармак» проводили на білих беспородних щурах обох статей. Введення спрею щурам здійснювали також за допомогою дозуючої насадки. Результати вивчення гострої токсичності показали, що при інтраназальному введенні препарату Назоферону®, назальний спрей, не



	<p>викликали загибелі тварин; не спричиняли токсичного впливу на загальний стан, поведінку, на споживання їжі та води, масу тіла щурів; не викликав видимих змін внутрішніх органів щурів; не впливав на абсолютну та відносну масу внутрішніх органів щурів.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Субхронічну токсичність було оцінено за результатами проведеного дослідження токсичності при повторних інтраназальних введеннях препарату «Назоферон®» (інтерферон альфа-2b), виробництва АТ «Фармак» на статевозрілих щурах самках.</p> <p>Тваринам вводили досліджувану речовину інтраназально щоденно протягом 14 діб. Досліджували токсичність двох доз, які перевищували терапевтичну дозу для людини у 5 і 10 разів, відповідно. Речовину вводили в діапазоні випробуваних доз шляхом зміни об'єму тест-зразка та референс-зразка.</p> <p>Результати дослідження з вивчення субхронічної токсичності препарату Назоферон®, спрею назального показали, що препарат не чинив токсичного впливу на поведінку, споживання води та їжі, масу тіла; не впливали на електрофізіологічну активність міокарда та функціональний стан центральної нервової системи щурів; не чинив токсичного впливу на показники периферичної крові; не змінювали показовий, що характеризують функціональний стан печінки та нирок щурів. Препарат не чинив кардіотоксичної, нефротоксичної і гепатотоксичної дії на організм експериментальних тварин; не викликав видимих зрушень у морфофункціональному стані органів імунної системи – тимусу та селезінки, а також в різних ділянках кори надниркових залоз.</p>
<p>3) генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p>Дослідження генотоксичної дії проводили на двох серіях препарату Назоферон® та серії референс-зразку на експериментальних модельних системах <i>in vitro</i> на мононуклеарах периферичної крові здорових донорів.</p> <p>Результати аналізу показали, що усі досліджувані серії і розведення препарату Назоферон мають незначний генотоксичний вплив на мононуклеари людини. При цьому достовірних відмінностей % виходу ДНК у хвіст комет між серіями не виявлено: генотоксичний вплив на мононуклеари людини в досліджених концентраціях ЛЗ тест- та референс-зразку був подібний, дозозалежний та без значних генотоксичних ефектів.</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	
<p>4) канцерогенність: довгострокові дослідження</p>	<p>Оскільки препарат Назоферон®, спрею назального 1000000 МО/мл, 5 мл рекомендовано застосовувати інтраназально, та не передбачається його системного</p>

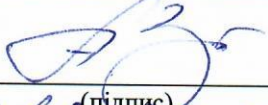


короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	впливу на організм, а також, враховуючи, що рекомендована тривалість його застосування не перевищує 2 тижнів, дослідження канцерогенної дії лікарського засобу не проводилося.
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Оцінка можливої репродуктивної токсичності інтерферону альфа-2b проводилася за даними наукової літератури та результатам дослідження при повторному введенні препарату Назоферон® спрей назальний 1000000 МО/мл, 5 мл.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дослідження репродуктивної токсичності препарату Назоферон® проводили в рамках вивчення токсичної дії препарату при повторних введеннях. Дослідження проведено на статевозрілих щурах (самках та самцях). Тваринам вводили досліджувану речовину інтраназально (у кожную ніздрю) щоденно протягом 14 діб. Досліджували токсичність двох доз, які перевищували терапевтичну дозу для людини у 5 і 10 разів.
ембріотоксичність	Результати експериментальних досліджень свідчать, що інтраназальне введення препарату Назоферон® (інтерферон альфа-2b) не спричиняє репродуктивної токсичності у статевозрілих тварин.
пренатальна і постнатальна токсичність	Дослідження ембріотоксичної та тератогенної дії препарату, а також оцінку потенційного впливу на розвиток потомства не проводили, оскільки лікарський засіб протипоказаний при вагітності.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Оцінку ювенільної токсичності препарату Назоферон® (інтерферон альфа-2b) здійснювали при повторних інтраназальних введеннях (досліджуваного та рефереренс-зразку) статевонезрілим щурам обох статей протягом 14 діб. Досліджували токсичність двох доз, які перевищували терапевтичну дозу для людини у 5 і 10 разів.  Результати проведеного дослідження свідчать, що досліджуваний зразок препарату Назоферон® (Інтерферон альфа-2b) при інтраназальному введенні ювенільним щурам обох статей не викликав значимих порушень досліджуваних показників та морфо-функціональних змін в організмі тварин та не чинив токсичної дії.
б) місцева переносимість	Місцеву переносимість препарату Назоферон®, спрей назальний 1000000 МО/мл, 5 мл було досліджено в рамках експерименту при повторних інтраназальних введеннях статевозрілим та ювенільним щурам. Макроскопічне та гістологічне обстеження слизової оболонки носової порожнини щурів не виявило патоморфологічних змін в слизовій. Ознак



	місцевоподразнюючої чи токсичної дії препарату не було виявлено.
7) додаткові дослідження токсичності:	<p>Дослідження імунотоксичності препарату Назоферон® проводили в рамках вивчення токсичної дії препарату при повторних введеннях. Було проведено порівняльне дослідження токсичності при повторних інтраназальних введеннях двох серій препарату «Назоферон®» (інтерферон альфа-2b), виробництва АТ «Фармак», та з серією референс-зразка.</p> <p>Результати досліджень показали, що у щурів усіх дослідних груп не реєструвалося зміни абсолютної та відносної маси імунних органів (тимус, селезінка), а макроскопічний та гістологічний аналіз не виявив морфологічних змін як у самок, так і у самців. Результати проведеного дослідження свідчать, що препарат Назоферон® (інтерферон альфа-2b) при інтраназальному введенні щурам у дозах, які перевищували терапевтичну дозу для людини у 5 і 10 разів, не чинить імунотоксичної дії.</p>
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Проведені доклінічні дослідження з вивчення специфічної фармакологічної активності та токсикологічних аспектів в умовах <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> та <i>ex vivo</i> лікарського засобу Назоферон® спреї назальний 1000000 МО/мл, 5 мл, виробництва АТ «Фармак», Україна, засвідчують протівірусну, імуномодулюючу, протизапальну, антипроліферативну активність лікарського засобу та відсутність токсичної дії на життєво важливі системи органів тварин, такі як центральна нервова, серцево-судинна та дихальна системи) при його інтраназальному введенні. Отже, при застосуванні лікарського засобу у терапевтичних дозах згідно з інструкцією для медичного застосування, системних ефектів та, зокрема впливу на життєво-важливі органи, не очікується.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
 \_\_\_\_\_  
 (підпис)  
 Заросля А.В.  
 \_\_\_\_\_  
 (П. І. Б.)

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Назоферон® спрей назальний 100 000 МО/мл, по 5 мл у флаконі з світлозахисного скла, який укупорено насосом-дозатором з розпилювачем назального призначення по 1 флакону у пачці (інтерферон альфа-2b людини рекомбінантний)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	<p>так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Якісні параметри нового лікарського засобу Назоферон®, інтерферон альфа-2b людини рекомбінантний, спрей назальний 100 000 МО/мл, по 5 мл у флаконі з світлозахисного скла, який укупорено насосом-дозатором з розпилювачем назального призначення по 1 флакону у пачці, відповідають європейським стандартам фармацевтичної розробки.</p> <p>Доклінічні дослідження, проведені у відповідності до європейської настанови Guideline on Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha or pegylated recombinant interferon alpha. European medicines Agency (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006), продемонстрували всі притаманні ІФН альфа-2b властивості.</p> <p>Так як інтерферон альфа-2b є відомою діючою речовиною, дані про клінічну ефективність представлені у вигляді наукових оглядів, включаючи досвід застосування готової лікарської форми «Назоферон® спрей назальний, 100000МО/мл, 5мл» (РП № UA/15653/01/01, термін дії необмежений з 06.08.2021) протягом 16 років перебування препарату на ринку, та екстраполяції власних результатів, отриманих в ході доклінічних досліджень, а також результатами</p>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє, відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічні випробування не проводились
6. Фаза клінічного випробування	Клінічні випробування не проводились




7. Період проведення клінічного випробування	Клінічні випробування не проводились
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Клінічні випробування не проводились
9. Кількість досліджуваних	Клінічні випробування не проводились
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Клінічні випробування не проводились
11. Дизайн клінічного випробування	Клінічні випробування не проводились
12. Основні критерії включення	Клінічні випробування не проводились
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Клінічні випробування не проводились
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Клінічні випробування не проводились
15. Супутня терапія	Клінічні випробування не проводились
16. Критерії оцінки ефективності	Клінічні випробування не проводились
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічні випробування не проводились
18. Статистичні методи	Клінічні випробування не проводились
19. Демографічні показники досліджуваної	Клінічні випробування не проводились



популяції (стать, вік, раса, тощо)	
20. Результати ефективності	Клінічні випробування не проводились
21. Результати безпеки	Клінічні випробування не проводились
22. Висновок (заклучення)	Клінічні випробування не проводились

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Зареєстрована А.В.  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)