

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):	ЛЕКАДОЛ ХОТ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<p>так <u>Х</u> ні якщо ні, обґрунтувати:</p> <p>Доклінічну оцінку проводили на основі даних літератури.</p> <p>Розроблено комбінований лікарський засіб, що містить парацетамолу 500 мг та фенілефрину гідрохлориду 12,2 мг, для симптоматичного лікування застуди та грипу, включаючи полегшення болю у горлі, ломоти та болю у тілі, головного болю, закладеності носа та зниження температури.</p> <p>На території ЄС заявку на отримання дозволу на продаж даної комбінації було подано в декількох європейських країнах за децентралізованою процедурою з Великобританією, що виступає в якості референтного країни-члена, згідно зі статтею 10.3 Директиви 2001/83/ЄС зі змінами. Враховуючи той факт, що лікарські засоби, що містять дані активні речовини (як окремо так і в комбінації), вже десятиріччями знаходяться на ринку Європи, та навіть мають безрецептурний</p>

статус, додаткові доклінічні дослідження не проводилися.

Оцінка фармакодинаміки, фармакокінетики та безпеки активних інгредієнтів ґрунтувалася виключно на основі опублікованої інформації. Пошук літератури проводився в базах даних RTECS (Реєстр токсичних ефектів хімічних речовин), CCRIS (Інформаційна система досліджень хімічного канцерогенезу) та Xtoxline, що надаються DIMDI (Німецьким інститутом медичної документації та інформації).

2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи 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)	<p>(підпис) Боголопов А.А. начальник відділу з реєстрації лікарських засобів (П. І. Б.)</p>  <p>(підпис) Старший фахівець з реєстрації лікарських засобів А.В. Корновська (П. І. Б.)</p>

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)	ЛЕКАДОЛ ХОТ
2. Заявник	Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія Sandoz Pharmaceuticals d.d., Slovenia
3. Виробник	1. ХЕРМЕС Фарма Гес.м.б.Х., Австрія HERMES Pharma Ges.m.b.H., Austria (виробництво за повним циклом) 2. Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина Salutas Pharma GmbH, Germany (випуск серій)
4. Проведені дослідження:	так Х ні якщо ні, обґрунтувати: Вищевказаний лікарський засіб, що подається на державну реєстрацію і містить парацетамолу 500 мг та фенілефрину гідрохлориду 12,2 мг, є водним пероральним розчином на момент введення. Він містить дві діючі речовини в порівняній концентрації, що і його ERMP (Європейський референтний лікарський засіб), який також є порошком для перорального розчину (Lemsip® Max Cold & Flu, PL 0063/0069).

Згідно з "Керівництвом щодо дослідження біоеквівалентності" EMEA (CPMP / EWP / QWP / 1401/98 Rev. 1 / Corr, 20 січня 2010 р.), від дослідження біоеквівалентності можна відмовитись, якщо досліджуваний продукт є водним пероральним розчином під час введення і містить діючу речовину в тій же концентрації, що і вже затверджений лікарський засіб. В даному випадку застосований підхід фармацевтичної еквівалентності.

Крім того, тести на розчинення демонструють, що лікарський засіб, що подається на державну реєстрацію, має порівняну поведінку при розчиненні, як і референтний лікарський засіб Lemsip® Max Cold & Flu (PL 0063/0069).

Склад вищевказаного лікарського засобу, що подається на державну реєстрацію, за своєю суттю схожий на склад ERMP. В ньому не містяться допоміжні речовини, що відрізняються від допоміжних речовин ERMP, які б впливали на транзит через шлунково-кишковий тракт, абсорбцію, *in vivo* розчинність чи *in vivo* стабільність активних речовин.

Якісний склад лікарського засобу, що подається на державну реєстрацію, та ERMP дуже подібний, і деякі відмінності в допоміжних речовинах не впливають на біодоступність АФІ, враховуючи, що продукт є справжнім розчином під час введення. Єдина відмінність у складі, що примушує використовувати заявку на гібридний лікарський засіб, полягає в кількості діючої речовини парацетамолу в пакетику.

Парацетамол належить до I класу біофармацевтичної системи класифікації, що відображено в інструкціях ЕМА для парацетамолу в пероральних лікарських формах (ЕМА/СНМР/356877/2017). Парацетамол дуже добре розчинний і майже повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, і має дуже широке терапевтичне вікно. Біодоступність розчину парацетамолу становить 87-89 %.

Заявник провів дослідження розчинності лікарського засобу, що подається на державну реєстрацію при різних значеннях рН від 1,0 до 6,8 згідно з міжнародними рекомендаціями щодо тестів *in vitro*, які замінюють дослідження біоеквівалентності. Це дослідження було проведено, щоб показати, що, незалежно від рН середовища, профілі розчинення лікарського засобу, що подається на державну реєстрацію та ЕРМР подібні. Тести на розчинення демонструють, що лікарський засіб, що подається на державну реєстрацію, має порівнянну поведінку щодо розчинення, як і ЕРМР Lemsip Max Cold & Flu (PL 0063/0069), не дивлячись на те, що кількість парацетамолу в ньому вдвічі більша.

На основі дослідження можна зробити висновок, що для речовини, яка належить до першого класу біофармацевтичної системи класифікації, якою є парацетамол, кількість активної речовини в дослідженні не впливає істотно на поведінку профілю розчинення. Враховуючи науково підтверджену інформацію про майже > 85% всмоктування парацетамолу, можна говорити про схожість лікарського засобу, що подається на державну реєстрацію та ЕРМР.

Крім того, концентрація парацетамолу в пероральному розчині на момент прийому в новій комбінації та препараті порівняння однакова через різницю в кількості води, яка використовується для розчинення – 250 мл для Lemsip Max Cold & Flu та 125 мл для лікарського засобу, що подається на державну реєстрацію. Це разом із фізико-хімічними параметрами парацетамолу та лікарською формою перорального розчину перед безпосереднім застосуванням дозволяє не проводити додаткові фармакологічні дослідження.

Варто зазначити, що парацетамол у дозі 500 мг також є добре відомою терапевтично активною дозою, і різниця в кількості порівняно з ERMP не становить жодного ризику щодо безпеки чи ефективності.

Фенілефрину гідрохлорид належить до III класу біофармацевтичної системи класифікації (з межею рівня проникності до I класу, оскільки загальне виділення препарату та метаболітів із сечею через 48 годин після перорального прийому становить 80%).

Профілі розчинення фенілефрину гідрохлориду схожі для лікарського засобу, що подається на державну реєстрацію та ERMP, що дозволяє зробити висновок, що незначні відхилення кількісного та якісного складу не вплинули на фізико-хімічні властивості діючої речовини, що, в свою чергу дозволяє зробити висновок про однакову біодоступність лікарського засобу, що подається на державну реєстрацію та ERMP щодо фенілефрину гідрохлориду.

Таким чином, доведено, що лікарський засіб, що подається на державну реєстрацію та ERMP (Lemsip Max Cold & Flu) є фармацевтично еквівалентними, тому додаткові дослідження не повинні проводитися.

Деякі відхилення в складі продукту не становлять жодного ризику щодо біодоступності/біоеквівалентності, безпеки та ефективності для пацієнтів, враховуючи фармакокінетичні властивості обох АФІ щодо лінійності, швидкого розчинення, доброї або середньої проникності та широкого терапевтичного вікна, а також порівнянності допоміжних речовин лікарського засобу, що подається на державну реєстрацію та ERMP.

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	
6. Фаза клінічного випробування	
7. Період проведення клінічного випробування	з _____ по _____
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	запланована: фактична:
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	
11. Дизайн клінічного випробування	
12. Основні критерії включення	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	
15. Супутня терапія	
16. Критерії оцінки ефективності	
17. Критерії оцінки безпеки	

18. Статистичні методи	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	
20. Результати ефективності	
21. Результати безпеки	
22. Висновок (заключення)	
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>Боголєпов А.А.</p> <p>начальник департаменту з регуляторних питань (П. І. Б.)</p>
	<p>_____</p> <p>Корновська А.В.</p> <p>начальник відділу з реєстрації лікарських засобів (П. І. Б.)</p>

**Боголєпов
v Andrey**

Digitally signed by Bogolepov Andrey
DN: dc=com, dc=novartis, ou=people,
ou=GX, serialNumber=1768319,
cn=Bogolepov Andrey
Reason: I am the author of this
document
Date: 2022.09.20 17:24:57 +03'00'

**Корновська
Alla**

Digitally signed by Kornovska Alla
DN: dc=com, dc=novartis,
ou=people, ou=GX,
serialNumber=1734000,
cn=Kornovska Alla
Date: 2022.09.20 17:32:06 +03'00'