

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)	Еффезел форте, гель
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	<p>ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондесір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція (Виробництво, первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск продукції)</p> <p>Г ПРОДАКШН ІНК. (ГПІ) 19400 Роут Трансканадіен Баіе д'Урфе, Квебек, Канада Н9Х 3S4 (Додаткова дільниця зберігання та контролю якості для дослідження стабільності)</p> <p>ФАРМ АДІС 19 руе дес Кутілс 63118 Себаза, Франція (Вторинне пакування)</p>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> 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 кумулятивної здатності викликати подразнення шкіри препарату CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, та відповідного плацебо при багаторазовому нанесенні на шкіру здорових волонтерів. Дослідження RD.06.SRE.18242 (25-липня-2014)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1, дослідження безпеки
7. Період проведення клінічного випробування	Дата проведення скринінгу першого пацієнта: 27 серпня 2013 Дата завершення участі в дослідженні останнього пацієнта: 25 жовтня 2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	Було рандомізовано 36 учасників, 34 учасники завершили участь в дослідженні.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка кумулятивної здатності викликати подразнення шкіри препарату CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, та відповідного плацебо при багаторазовому нанесенні на шкіру здорових волонтерів.
11. Дизайн клінічного випробування	Проведене одноцентрове, рандомізоване, плацебо контрольоване, з негативним та позитивним контролем, сліпе для дослідників, з індивідуальною оцінкою, клінічне дослідження, до якого було включено пацієнтів чоловічої та жіночої статі. В дослідженні було використано шість (6) лікарських препаратів, включно з досліджуваним препаратом:

	<p>CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, та препарати порівняння: плацебо, гель, CD0271, 0,1%/CD1579, 2,5%, в формі гелю (Епідуро – Epiduo®), CD0271, 0,3%, в формі гелю (Дифферин – Differin®), білий вазелін в якості препарату негативного контролю, та 0,2% натрію лаурилсульфат (SLS; під закриту та напівзакриту пов'язку) в якості препарату позитивного контролю.</p> <p>Досліджувані препарати наносили під напівзакриту пов'язку (пластир) на заздалегідь визначені ділянки шкіри на спині учасників протягом трьох тижнів поспіль. На цьому ділянку шкіри наносили 0,2% SLS на 24 години. Загальна тривалість експерименту становила 22 тижні.</p> <p>Оцінку шкірної реакції (за 6-бальною шкалою) проводили щонайменше через 30 хвилин після зняття пластиру з кожної з ділянок в дні 2 – 22.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Головні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком від 18 до 65 років включно на час візиту на етапі скринінгу.</li> <li>• Задовільний стан здоров'я учасника за оцінкою, наданою дослідником</li> <li>• Фототип шкіри I – IV (Wolff 2007)</li> <li>• Для жінок, здатних до народження дитини, отриманий негативний результат експрес-тесту сечі на вагітність (UPT) на етапі скринінгу та на етапі до початку лікування/в День 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Жінки, здатні до народження дитини, повинні були дати згоду на застосування подвійного сліпого методу контрацепції в період участі в дослідженні та протягом щонайменше одного місяця після останнього застосування досліджуваного лікарського препарату.</li> </ul> </li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, для зовнішнього застосування, вміст активних речовин: адапален, 0,3% та бензоїл пероксид, 2,5%.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, для зовнішнього застосування, вміст активних речовин: адапален, 0,1% та бензоїл пероксид, 2,5%</li> <li>2. CD0271, 0,3%, в формі гелю, для зовнішнього застосування, вміст активних речовин: адапален, 0,3%</li> <li>3. Плацебо, в формі гелю, для зовнішнього застосування, вміст активних речовин: незастосовне</li> <li>4. Білий вазелін (препарат негативного контролю), для зовнішнього застосування, вміст активних речовин: незастосовне</li> <li>5. Натрію лаурилсульфат, SLS (препарат позитивного контролю, два варіанта нанесення), для зовнішнього застосування, вміст активних речовин: незастосовне</li> </ol>
15. Супутня терапія	Незастосовне
16. Критерії оцінки ефективності	Незастосовне
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка шкірної реакції (за 6-бальною шкалою оцінки шкірної реакції)</li> <li>• Небажані явища (НЯ)</li> <li>• Результати лікарського обстеження та головні показники життєдіяльності організму</li> </ul>
18. Статистичні методи	Оцінки шкірної реакції були підсумовані методами описової статистики. Було розраховане значення середнього індексу

	<p>кумулятивного подразнення (МСІІ) та підсумоване для кожного з досліджуваних препаратів.</p> <p>Дані щодо НЯ, з урахуванням лікарського препарату, наведені в формі таблиць. Також була підсумована інформація щодо небажаних явищ (НЯ), які розвинулись не в зоні оцінки, з урахуванням лікарського препарату. На додаток, наведені і підсумкові дані щодо кожного з учасників в цілому.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>В дослідження було включено тридцять шість (36) учасників віком від 23 до 65 років. Середній вік пацієнтів становив <math>44,9 \pm 12,01</math> років. Більшість учасників дослідження були жінками (28 учасниць, 77,8%), білими (31 пацієнт, 86,1%) та не латиноамериканського походження (27 пацієнтів, 75,0%). Розподіл пацієнтів за фототипом шкіри був приблизно рівномірним; шкіра 13 учасників (36,1%), 12 учасників (38,9%) та 9 учасників (25,0%) була II, III та IV фототипу, відповідно.</p>
20. Результати ефективності	Незастосовне
21. Результати безпеки	<p>Для більшості учасників, шкіра яких була надана впливу CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, протягом трьох тижнів поспіль, найгірша оцінка шкірної реакції становила «0 = реакція відсутня» (29 учасників, 85,3%). Лише для двох учасників (5,9%) найгірша оцінка становила «4 = бульозна, поширювана або інша тяжка реакція». Подібні результати були отримані і на інших ділянках шкіри, підданих впливу CD0271, 0,3%, в формі гелю (Дифферин - Differin®), білого вазеліну та SLS, нанесеного під напівзакриту пов'язку. Для пацієнтів, ділянки шкіри яких були піддані впливу CD0271, 0,1%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, найгірша оцінка шкірної реакції становила «0 = реакція відсутня» (25 учасників, 73,5%) і лише для одного учасника (2,9%) найгірша оцінка становила «4 = бульозна, поширювана або інша тяжка реакція». Реакція на плацебо була відсутня у всіх учасників. У всіх учасників найгірша оцінка становила «3 = пухирці [маленькі пухирці] чи папули [підвищення шкіри з обмеженими границями, маленького розміру]» чи «4 = бульозна [великі пухирі], поширювана або інша тяжка реакція» на ділянках нанесення препарату позитивного контролю (0,2% SLS) під закриту пов'язку. Менше з тим, реакція шкіри на SLS такої ж концентрації, при нанесенні під напівзакриту пов'язку була відносно низькою. Результати цього дослідження свідчать про належність застосування 0,2% SLS в якості препарату позитивного контролю при нанесенні під закриту пов'язку. Препарат позитивного контролю, 0,2% SLS, перевіряли при нанесенні, як під закриту пов'язку, так і під напівзакриту пов'язку, оскільки в попередніх дослідженнях було продемонстровано, що використання SLS при нанесенні під напівзакриту пов'язку, в якості препарату позитивного контролю є неефективним (оскільки не викликає подразнення).</p> <p>У випадку виявлення обмежувальної реакції (тобто оцінка шкірної реакції «3» або вище) на будь-який з досліджених препаратів, нанесення такого препарату на відповідну ділянку припиняли, і оцінку в усі подальші часові точки враховували, як «4».</p> <p>Істотне подразнення при нанесенні CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, або відповідного плацебо, було відсутнє. Значення середнього кумулятивного індексу подразнення (МСІІ) становило від 0,00 (плацебо в формі гелю) до 2,39.</p>

	<p>Два учасники повідомили про три небажані явища. У обох учасників виникли порушення з боку шкіри та підшкірних тканин/подразнення шкіри. Ступень тяжкості одного (1) НЯ була високою, одного – середньою та ще одного – низькою; усі три НЯ були класифіковані, як такі, що мають можливий причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваними препаратами. Для учасника 046 реакція виникла на усі препарати, за винятком плацебо, було підтверджено, що у цього учасника наявний «дуже тяжкий синдром спини». У учасника 016 виникла реакція на SLS при нанесенні під закриту пов'язку. Жоден з учасників не був відсторонений від подальшої участі в дослідженні через НЯ. Випадки смерті в період участі в дослідженні були відсутні.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Істотне подразнення при застосуванні CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, та відповідного плацебо, було відсутнє. Значення МСП при застосуванні лікарського препарату (CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю) та двох лікарських препаратів, представлених на ринку (Дифферин [Differin®], 0,3% гелю, та Епідуо [Epiduo®], 0,1% гелю) було низьким (0,03 – 0,07). Усі досліджувані препарати добре переносились, за винятком 0,2% SLS при нанесенні під закриту пов'язку, в якості препарату позитивного контролю.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
 \_\_\_\_\_  
 (підпис)  
 Федотівна Карине Васильвна  
 \_\_\_\_\_  
 (П. І. Б.)



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)	Еффезел форте, гель
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	<p>ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція (Виробництво, первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск продукції)</p> <p>Г ПРОДАКШН ІНК. (ГПІ) 19400 Роут Трансканадіен Баіе д'Урфе, Квебек, Канада Н9Х 3S4 (Додаткова дільниця зберігання та контролю якості для дослідження стабільності)</p> <p>ФАРМ АДІС 19 rue des Cutils 63118 Себаза, Франція (Вторинне пакування)</p>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> 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	<p>Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, дослідження в паралельних групах, контрольоване за допомогою плацебо та активного препарату для порівняння ефективності та безпеки гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% для місцевого застосування відносно гелю-наповнювача для місцевого застосування в пацієнтів з <i>acne vulgaris</i>.</p> <p>Дослідження RD.06.SRE.18240 (28 липня 2014 р.)</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	<p>Дата скринінгу першого потенційного учасника: 22 липня 2013 р.</p> <p>Дата завершення дослідження останнім учасником: 25 березня 2014 р.</p>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки та Канада
9. Кількість досліджуваних	Всього скринінг пройшли 554 особи, 503 з яких були рандомізовані.

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>У дослідження було 3 набори цілей ефективності, що були представлені в ієрархічному порядку. Три цілі мали бути перевірені в порядку, зазначеному нижче, кожна умовно залежно від успіху попередньої цілі.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. продемонструвати перевагу в ефективності CD0271/2,5% CD1579, гелю 0,3% у порівнянні з гелем-наповнювачем при лікуванні <i>acne vulgaris</i> протягом до 12 тижнів у всій популяції пацієнтів із помірним та тяжким акне.</li> <li>2. продемонструвати перевагу в ефективності гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% у порівнянні з гелем-наповнювачем у підгрупі пацієнтів із акне тяжкого ступеню (загальна оцінка симптомів дослідником [IGA]=4).</li> <li>3. оцінити перевагу гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% у порівнянні з гелем Епідуро в підгрупі пацієнтів із акне тяжкого ступеню (IGA=4).</li> </ol> <p>Вважалося, що випробування буде позитивним щодо ефективності препарату, якщо будуть досягнуті цілі (1) і (2).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження в паралельних групах, контрольоване за допомогою плацебо та активного препарату в пацієнтів із <i>acne vulgaris</i>. Досліджуваними препаратами, які порівнювали в цьому дослідженні, були гель CD0271/CD1579 (що містить 0,3% адапалену та 2,5% бензоїлу пероксиду), гель Епідуро (зареєстрований лікарський засіб, що містить як діючі речовини 0,1% адапалену та 2,5% бензоїлу пероксиду) та гель-наповнювач як препарат порівняння.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Особи обох статей віком від 12 років на момент скринінгового візиту.</li> <li>✓ Клінічний діагноз <i>acne vulgaris</i> із ураженням обличчя</li> <li>✓ Бал загальної оцінки дослідником (IGA), що відповідає акне середнього (3) або тяжкого (4) ступеня, розрахований під час скринінгового та першого візитів.</li> <li>✓ Щонайменше 20, але не більше 100 запальних уражень (папули та пустули) на обличчі (включно з носом) під час скринінгового та першого візитів.</li> <li>✓ Щонайменше 30, але не більше 150 незапальних уражень (відкриті комедони</li> </ul>

	та закриті комедони) на обличчі (у тому числі ніс) під час скринінгового та першого візитів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Гель CD0271 0,3%/CD1579 2,5%, місцеве застосування, сила дії: адапален 0,3% та бензоїлу пероксид 2,5%.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	1. Епідуо, гель (Еффезел, гель), місцеве застосування, сила дії: адапален 0,1% та бензоїлу пероксид 2,5%. 2. Гель-наповнювач, місцеве застосування, сила: Не застосовується.
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Бал IGA, кількість уражень шкіри</li> <li>✓ Первинні кінцеві точки: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Показник ефективності — відсоток учасників із загальною оцінкою дослідником (IGA), що визначається як досягнення показника «чиста шкіра» або «майже чиста шкіра» (і, отже, покращення показника на тижні 12 щонайменше на 2 бали в порівнянні з вихідним рівнем [популяція ІТТ]).</li> <li>- Зміна кількості запальних уражень від вихідного рівня до тижня 12 (популяція ІТТ).</li> <li>- Зміна кількості незапальних уражень від вихідного рівня до тижня 12 (популяція ІТТ).</li> </ul> </li> <li>✓ Вторинні кінцеві точки ефективності: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Відсоткова зміна кількості запальних і незапальних уражень від вихідного рівня до тижня 12 (популяція ІТТ).</li> </ul> </li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	✓ Небажані явища (НЯ), оцінка місцевої переносимості, визначення основних фізіологічних показників, фізикальне обстеження, аналіз сечі на вагітність
18. Статистичні методи	<p>Перевірка гіпотез проводилася у формі ієрархічної перевірки 3 груп лікування за 2 стратами ступеню захворювання (IGA=3 і IGA=4) в цьому клінічному випробуванні. Ієрархічна перевірка проводилася поетапно та докладно описана нижче. Первинні кінцеві точки перевірялися на кожному етапі. Вимагалось, щоб на кожному етапі двобічний тест для кожної кінцевої точки був значущим при рівні альфа 0,05.</p> <p>Три послідовні етапи перевірки гіпотез полягали в порівнянні:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% із гелем-наповнювачем (об'єднані страти із 3-м та</li> </ol>

	<p>4-м ступенем захворювання за IGA [IGA 3 і 4]); якщо показано перевагу гелю на всіх 3 кінцевих точках, то:</p> <p>2. гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% % із гелем-наповнювачем при застосуванні в страті з тяжким ступенем (IGA=4); якщо було показано перевагу гелю на всіх 3 кінцевих точках, то:</p> <p>3. гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% із гелем Епідуро при застосуванні в страті з тяжким ступенем (IGA=4). Різниця між цими групами активного лікування мала бути оцінена через 95% довірчий інтервал. Формальна перевірка гіпотез не планувалася.</p> <p>Оскільки структуру перевірки гіпотез було ієрархічною, коригування на множинність не було потрібне. Статистичну перевірку показника ефективності (частки) проводили за критерієм Кохрана-Мантеля-Гензеля (КМГ) з використанням методу генерального узагальнення. Для 1-го етапу критерій був стратифікований за ступенем захворювання за IGA і центром обробки даних, для 2-го етапу тест був стратифікований за центром обробки даних, а для 3-го етапу для оцінки відмінностей у видах лікування стратифікація не використовувалася. Для всіх етапів аналіз зміни кількості запальних та незапальних уражень від вихідного рівня до тижня 12 (популяція ITT) було проаналізовано за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANOVA), при цьому кількість уражень на вихідному рівні було взято за коваріату, а центр обробки даних та вид лікування за фактор. Для 1-го етапу до моделі був доданий степінь тяжкості за IGA. Як основний метод підстановок відсутніх даних використовувалися методи багаторазової підстановки (БП). Для аналізу чутливості використовувалося перенесення вперед даних останнього спостереження (LOCF).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Розподіл за статтю був рівномірним між чоловіками (47,7%) та жінками (52,3%), більшість учасників випробування були представниками європеїдної раси (77,3%). Загалом середній вік становив 19,6 років (медіана віку — 17,0 років), діапазон віку — від 12 до 57 років; приблизно половина учасників (54,3%) були віком від 12 до 17 років.</p>



## 20. Результати ефективності

Для 1-го етапу (аналіз вторинних первинних кінцевих точок в об'єднаних стратах) ефективність препарату була продемонстрована для всіх 3 первинних кінцевих точок (показник ефективності, зміна кількості запальних уражень від вихідного рівня та зміна кількості незапальних уражень від вихідного рівня). Усі аналізи чутливості з використанням методу LOCF на тижні 12 показали аналогічні результати. Аналіз популяції дослідження за протоколом для показника ефективності, зміни кількості запальних та незапальних уражень в об'єднаних стратах захворювання підтвердив висновок первинних аналізів.

✓ Для аналізу вторинних кінцевих точок (відсоткова зміна кількості запальних уражень і відсоткова зміна кількості незапальних уражень) контроль множинності, пов'язаної з двома вторинними кінцевими точками, був досягнутий із використанням методу Хохберга. Аналізи чутливості з використанням методу LOCF на тижні 12 показали аналогічні результати.

- У обох із об'єднаних страт (IGA=3 і IGA=4)

- гель CD0271 0,3%/CD1579 2,5% був статистично ефективніший за гель-наповнювач ( $p < 0,001$ ; 12 тижень, БП) на підставі поправки із використанням методу Хохберга. Середня відсоткова зміна кількості запальних уражень від вихідного рівня до тижня 12 становила 68,70% у групі гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% у порівнянні з 39,23% у групі гелю-наповнювача.

- Гель CD0271 0,3%/CD1579 2,5% був статистично ефективніший за гель-наповнювач ( $p < 0,001$ ; тижень 12, БП). Середня відсоткова зміна кількості незапальних уражень від вихідного рівня до тижня 12 становила 68,34% у групі гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% в порівнянні з 37,38% у групі гелю-наповнювача.

- У страті з тяжким ступенем (IGA=4)

- гель CD0271 0,3%/CD1579 2,5% був статистично ефективніший за гель-наповнювач ( $p < 0,001$ ; 12 тижень,

	<p>БП) на підставі поправки із використанням методу Хохберга. Середня відсоткова зміна кількості запальних уражень від вихідного рівня до тижня 12 становила -74,44% у групі гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% у порівнянні з 33,00% у групі гелю-наповнювача.</p> <p>- Гель CD0271 0,3%/CD1579 2,5% був статистично ефективніший за гель-наповнювач (<math>p &lt; 0,001</math>; тиждень 12, БП). Середня відсоткова зміна кількості запальних уражень від вихідного рівня до тижня 12 становила 72,05% у групі гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% у порівнянні з 30,79% у групі гелю-наповнювача.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Під час дослідження небажані явища (НЯ) були зареєстровані в 50 учасників (23,0%) у групі гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5%, 42 учасники (19,4%) в групі гелю Епідуро та 13 учасників (18,8%) у групі гелю-наповнювача.</li> <li>✓ У групі гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% 12 учасників (5,5%) мали НЯ, які за оцінкою дослідника були пов'язані з досліджуваним препаратом, у порівнянні з 1 учасником (0,5%) в групі гелю Епідуро та жодним учасником у групі гелю-наповнювача.</li> <li>✓ У групі гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% найпоширенішими НЯ були ринофарингіт (6,5% учасників) і подразнення шкіри (4,1%). У групі гелю Епідуро найпоширенішими НЯ були назофарингіт (5,1% учасників), інфекції верхніх дихальних шляхів (2,3%) та алергічні дерматити (1,4%). У групі гелю-наповнювача інфекція верхніх дихальних шляхів була єдиним небажаним явищем, зареєстрованим більш ніж у 1 учасника (4 учасники [5,8%]).</li> <li>✓ Більшість НЯ, які за оцінкою дослідника були пов'язані з досліджуваним препаратом, відзначалися в системно-органному класі (СОК) «Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини» Більшість із НЯ, пов'язаних із досліджуваним препаратом, виникли у групі застосування гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% (15 НЯ у 12 учасників), а решта 2 — виникли в</li> </ul>

	<p>1 учасника в групі гелю Епідуо. У групі гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% найпоширенішими НЯ, пов'язаними з досліджуваним препаратом, були подразнення шкіри (2,8% учасників) та відчуття печіння шкіри (0,9%). У групі гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% в 1 учасника був пов'язаний з досліджуваним препаратом atopічний дерматит, який призвів до припинення участі учасника в дослідженні, і в 1 учасника було пов'язане з досліджуваним препаратом легке подразнення шкіри.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Більшість НЯ, які були зареєстровані в цьому дослідженні, були легкого або середнього ступеня. Лише в 1 учасника в групі гелю-наповнювача було зареєстроване тяжке НЯ (гіпокаліємія), і за оцінкою дослідника воно не було пов'язане з досліджуваним препаратом.</li> <li>✓ Під час дослідження не було зареєстровано випадків смерті. Єдиним серйозним НЯ у дослідженні був непов'язаний із досліджуваним препаратом генералізований тривожний розлад, який був зареєстрований в 1 учасника в групі гелю Епідуо.</li> <li>✓ Два учасники припинили досліджуване лікування через НЯ: В 1 учасника в групі гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% відзначався atopічний дерматит, який за оцінкою дослідника був легкого ступеня та пов'язаний із досліджуваним препаратом, і у 1 учасника в групі гелю Епідуо відзначалося погіршення акне, яке за оцінкою було помірного ступеня та пов'язане з досліджуваним препаратом.</li> <li>✓ Дві (2) пацієнтки повідомили про настання вагітності під час дослідження: по одній у групах гелю Епідуо та гелю-наповнювача. Обидві вагітності тривали на момент останнього звіту.</li> <li>✓ Сенсibilізація підозрювалася в 1 учасника (небажане явище особливого значення (НЯОЗ) — легке подразнення шкіри), але не була ані підтверджена, ані виключена, тому що учасник не погодився на шкірну пробу.</li> <li>✓ Загалом ознаки/симптоми за параметрами місцевої переносимості (еритема, десквамація, сухість,</li> </ul>
--	--

	<p>поколвання/печіння) найвищий бал яких, був гіршим за вихідний рівень, були поширеніші в групі гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5%, ніж у групах гелю Епідуро і гелю-наповнювача. Однак середні бали мали тенденцію до зниження з часом, а НЯ у групі гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% був переважно легкого або помірного ступеня, при цьому в кількох учасників (<math>\pm 6,1\%</math>) відзначалися тяжкі ознаки/симптоми.</p> <p>✓ Клінічно значущих аномальних тенденцій щодо основних фізіологічних показників та результатів фізикальних обстежень не було ні в одній із груп дослідження.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>✓ Це дослідження продемонструвало, що гель CD0271 0,3%/CD1579 2,5% перевершує гель-наповнювач за такими первинними кінцевим точками, як показник ефективності за загальною оцінкою дослідником/IGA («чиста шкіра»/«майже чиста шкіра» з покращенням оцінки принаймні на 2 ступені) та зміни кількості запальних і незапальних уражень. Статистична значущість була стабільно високою (<math>p &lt; 0,001</math>), а результат лікування клінічно переконливим. Дослідження є робастним, дає послідовні результати в аналізі популяції за протоколом та аналізами чутливості.</p> <p>✓ У підгрупі учасників із акне тяжкого ступеню (вихідний бал IGA=4) гель CD0271 0,3%/CD1579 2,5% перевершував гель-наповнювач за показниками ефективності IGA (<math>p = 0,029</math>) та змінами кількості запальних (<math>p &lt; 0,001</math>) і незапальних уражень (<math>p &lt; 0,001</math>). Для цих первинних кінцевих точок показник ефективності відображає покращенням балу IGA принаймні на 3 ступені протягом 12-тижневого періоду лікування. Результат дослідження підтверджений робастними аналізами чутливості.</p> <p>✓ Тенденція кількісної переваги гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% у порівнянні з гелем Епідуро за показниками ефективності IGA та змінами кількості запальних і незапальних уражень відзначалася в учасників із акне тяжкого ступеню (IGA=4).</p>

	<p>✓ У цьому дослідженні гель CD0271 0,3%/CD1579 2,5% добре переносився. Небажані явища (НЯ), що виникали протягом лікування (НЯПЛ), зазвичай були легкого та помірною ступенів. Нечисленні НЯ, що виникли протягом лікування, які були пов'язані з лікуванням, зазвичай носили дерматологічний характер, були легкого та помірною ступенів і не вимагали припинення лікування.</p> <p>✓ Отже, дослідження надає підтверджуючі докази ефективності та безпеки гелю CD0271 0,3%/CD1579 2,5% у цільовій популяції.</p>
--	--

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p><i>(підпис)</i> </p> <p><i>(П.І.Б.)</i> <i>Васильвна</i></p> 
---	---

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)	Еффезел форте, гель
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція <i>(Виробництво, первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск продукції)</i>  Г ПРОДАКШН ІНК. (ГПІ) 19400 Роут Трансканадіен Баіе д'Урфе, Квебек, Канада Н9Х 3S4 <i>(Додаткова дільниця зберігання та контролю якості для дослідження стабільності)</i>  ФАРМ АДІС 19 rue des Cutіle 63118 Себаза, Франція <i>(Вторинне пакування)</i>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> 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	Фармакокінетика адапалену після багаторазового місцевого застосування гелю адапалену 0,3 % на обличчі, спині та грудях пацієнтів зі звичайними вуграми, RD.03.SRE.2690
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата скринінгу першого потенційного учасника: 16 травня 2002 р. Дата завершення дослідження останнім учасником: 11 червня 2002 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	У дослідження було включено 16 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета полягала в тому, щоб визначити фармакокінетику адапалену 0,3 % у гелевій формі при його застосуванні один раз на день протягом 10 днів у пацієнтів зі звичайними вуграми за допомогою чутливого біоаналітичного методу з межею кількісного

	визначення 0,1 нг/мл для визначення адапалену у плазмі крові.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження буде проводитися як одноцентрове відкрите дослідження.</p> <p>Шістнадцять пацієнтів чоловічої або жіночої статі (від 18 до 35 років зі звичайними вуграми) були обрані для оцінки фармакокінетичного профілю адапалену після застосування багатократних доз гелю адапалену 0,3 % (один раз на день вранці протягом 10 днів при нанесенні на обличчя, грудну клітину та спину).</p> <p>Зразки крові відбирали у цих пацієнтів перед ранковим застосуванням на 10-й день та через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48 та 72 години після останнього нанесення.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Ключові критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Чоловіки або жінки будь-якої раси, віком від 18 до 35 років.</li> <li>- Пацієнт має звичайні вугри на обличчі, верхній частині грудей та спині.</li> <li>- Пацієнт жіночої статі репродуктивного віку застосовувала ефективний метод контрацепції протягом останніх п'яти тижнів поспіль і буде продовжувати робити це під час дослідження одним з таких методів: пероральна контрацепція, внутрішньоматковий пристрій, презерватив.</li> <li>- Пацієнт жіночої статі репродуктивного віку має негативний аналіз сечі на вагітність на початку дослідження.</li> <li>- Пацієнт жіночої статі не має дітородного потенціалу (тобто гістеректомія, двостороннє перев'язування маткових труб або двостороння оваріектомія).</li> <li>- Пацієнт має масу тіла від 45 до 100 кг і знаходиться в межах 20 % від його або її ідеальної маси тіла відповідно до таблиць компанії «Метрополітан Лайф Іншуранс» (Metropolitan Life Insurance).</li> <li>- Пацієнт бажає і може дотримуватися вимог протоколу, зокрема, дотримуватися графіка візитів і заборони на супутню терапію.</li> <li>- Пацієнт підписав та зрозумів письмову форму інформованої згоди.</li> <li>- Пацієнт зареєстрований у системі соціального страхування відповідно до законодавства Франції (закон Хьюрієта (Huriet)): № 88.I 138-</li> </ul>

	20.12.88) щодо біомедичних досліджень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Адапален гель, препарат № 557.301, для місцевого застосування, сила дії: Адапален 0,3%
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	Н/З
16. Критерії оцінки ефективності	Н/З
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Побічні явища</li> <li>• Смерть, інші серйозні та інші значні побічні явища</li> <li>• Клінічно-лабораторна оцінка <ul style="list-style-type: none"> <li>- Загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, серологічний аналіз</li> </ul> </li> <li>• Основні фізіологічні показники, дані фізикального обстеження та інші спостереження <ul style="list-style-type: none"> <li>- Артеріальний тиск та частота серцевих скорочень</li> </ul> </li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Офіційний інференціальний статистичний аналіз проводиться не буде.</p> <p>Розраховувалися наступні змінні:</p> <p>Фармакокінетика: Концентрації адапалену у плазмі та фармакокінетичні параметри, якщо застосовно:</p> <p><math>C_{max}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>AUC[0-t]</math></p> <p>Необхідно було проаналізувати вибірку усіх рандомізованих пацієнтів відповідно до призначеного лікування (ІТТ) або вибірку для оцінки безпеки. Ця вибірка складається з усіх зарахованих та рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.</p> <p>Наступні клінічні дані підлягали описовому узагальненню:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Демографічні дані</li> <li>• Зріст/вага та основні фізіологічні показники</li> <li>• Частота і множинність побічних явищ.</li> </ul> <p>Зведена таблиця демографічних даних повинна була включати перерахування пацієнтів за расою, статтю та описові підсумки (середнє значення, стандартне відхилення, медіана і діапазон) віку, зросту і ваги.</p> <p>Основні фізіологічні показники, включно з частотою серцевих скорочень і артеріальним тиском, повинні були бути підсумовані в кожній часовій точці вимірювання під час кожного візиту лікування з використанням описової</p>



	<p>статистики (середнє значення, стандартне відхилення, медіана і діапазон).</p> <p>Зведені таблиці побічних явищ мали включати частоту та кількість випадків кожного побічного явища. Усі інші заходи безпеки мають бути наведені у списках даних пацієнтів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Серед 16 пролікованих досліджуваних було 9 чоловіків та 7 жінок. Середній вік (СВ) усіх пацієнтів становив 23,8 (4,1) років у діапазоні від 18 до 35 років. Більшість досліджуваних (93,75 %, 15/16) були представниками європеоїдної раси, інші — представниками монголоїдної раси (6,25 %, 1/16).</p>
20. Результати ефективності	Н/З
21. Результати безпеки	<p>Не було жодних серйозних ПЯ або припинення участі в дослідженні через ПЯ. Повідомлялося в цілому про три ПЯ, і всі вони були випадками «головного болю» легкої інтенсивності, не пов'язаними з досліджуваним препаратом. Основні фізіологічні показники були нормальними у всіх пацієнтів під час дослідження, і всі вони були нормальними на момент завершення дослідження.</p>
22. Резюме (висновок)	<p>Розраховували середню площу під кривою «концентрація в плазмі-час». Середня площа протягом 24-годинного інтервалу дозування на 10-й день (середня AUC(0-24 години)) становила 8,94 нг.ч/мл (стандартне відхилення: 8,99 нг.год/мл, n=14).</p> <p>Адапален швидко виводився з плазми крові після закінчення 10-денного періоду лікування. Кінцевий спостережуваний період напіввиведення становив 13–16 годин, тим самим вказуючи на те, що фармакокінетичний рівноважний стан був досягнутий до 10 дня.</p> <p>Під час цього дослідження не було зареєстровано жодного СПЯ та жодного пов'язаного ПЯ. Жодне з ПЯ не призвело до припинення участі в дослідженні, що підтвердило хороший профіль безпеки адапалену, гелю 0,3 %.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) <i>Тетяна Лариса Вайницька</i>
--	--



to the Procedure for expertise of registration materials for medicinal products submitted for state registration (renewal), as well as expertise of the materials on variations to the registration materials during the marketing authorization validity period (clause 4 of Section IV)

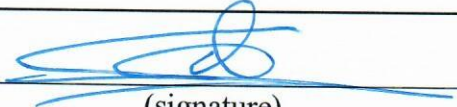
### Report on Clinical Studies

1. Name of the medicinal product (marketing authorization number, if available)	Effezel forte, gel
2. Applicant	Galderma SA
3. Manufacturer	LABORATOIRES GALDERMA ZI Montdesir 74540 ALBY-SUR-CHERAN France ( <i>manufacturing, primary packaging, secondary packaging, testing, release</i> )  G PRODUCTION INC. (GPI) 19400 Route Transcanadienne Baie d'Urfe, Quebec, Canada H9X 3S4 ( <i>additional stability studies storage and testing site</i> )  PHARM ADIS 19 rue des Coutils 63118 Cebazat, France ( <i>secondary packaging</i> )
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, to justify
1) type of medicinal product for which the registration was conducted or planned	Fixed-Dose Combination
5. Full name of clinical study, code number of clinical study	Pharmacokinetics of adapalene after repeat topical applications of adapalene 0.3% gel on the face, back and chest of patients with acne vulgaris RD.03.SRE.2690
6. Clinical study phase	Phase 1
7. Clinical study period	Date of first subject screened: 16 <sup>th</sup> May 2002 Date of last subject completed: 11 <sup>th</sup> June 2002
8. Countries where clinical study was conducted	France
9. Number of subjects	16 subjects were enrolled into the study
10. Aim and secondary purposes of clinical study	The objective was to determine the pharmacokinetics of adapalene 0.3% in a gel formulation when applied to subjects with acne vulgaris after 10 days of once daily application using a sensitive bioanalytical method with a quantification limit of 0.1 ng/mL for the determination of adapalene in plasma.
11. Clinical study design	This study will be conducted in a single-center, with an open label design. Sixteen male or female subjects (18 to 35 years old with acne vulgaris) were chosen to evaluate

	<p>the pharmacokinetic profile of Adapalene after application of multiple doses of adapalene 0.3% gel (once daily morning for 10 days to the face, chest and back).</p> <p>Blood samples were taken from these patients before morning administration on day 10 and 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48 and 72 hours after the last application.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Key Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Male or female subjects of any race, 18 - 35 years of age.</li> <li>- The subject has acne vulgaris on face, upper chest and back.</li> <li>- Female subject of childbearing potential has practiced an effective method of contraception for the past five consecutive weeks and will continue to do so during the study with one of the following methods: oral contraception, intra-uterine device, condom.</li> <li>- Female subject of childbearing potential has a negative urinary pregnancy test at the beginning of the study.</li> <li>- Female subject is of non-childbearing potential, (i.e. hysterectomy, bilateral tubal ligation or bilateral ovariectomy).</li> <li>- The subject has a body weight between 45 and 100 kg and is within 20% of his or her ideal body weight according to the Metropolitan Life Insurance tables.</li> <li>- The subject is willing and able to comply with the requirements of the protocol, in particular, to adhere to the visit schedule and concomitant therapy prohibitions.</li> <li>- The subject has signed and understood a written informed consent form.</li> <li>- The subject is registered with Social Security in agreement with the French law (Huriet law: n°88.I 138 -20.12.88) on biomedical research.</li> </ul>
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Adapalene Gel, Formulation# 557.301 Topical administration, strength: Adapalene 0.3%
14. Reference medicinal product, method of administration, strength	NA
15. Concomitant therapy	NA
16. Efficacy evaluation criteria	NA
17. Safety evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse events</li> <li>• Deaths, other serious. and other significant adverse events</li> <li>• Clinical laboratory evaluation</li> <li>- Hematology, Biochemistry, Serology</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vital signs, physical findings, and other observations</li> <li>- Blood pressure and heart rate</li> </ul>
18. Statistical methods	<p>No formal inferential statistical analyses will be conducted.</p> <p>The following variables were to be calculated:  Pharmacokinetics: Adapalene plasma concentrations and PK parameters, if feasible: Cmax, Tmax, AUC[0-t]</p> <p>The intent-to-treat (ITT) or safety population was to be analyzed. This population consists of the entire population enrolled and randomized subjects who had received at least one dose of study treatment.</p> <p>The following clinical data was to be descriptively summarized:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demographic Data</li> <li>• Height/weight and Vital signs</li> <li>• Incidence and multiplicity of adverse events.</li> </ul> <p>A summary table of demographics was to include enumeration of subjects by race, gender and descriptive summaries (mean, standard deviation, median, and range) of age, height and weight.</p> <p>Vital signs including heart rate and blood pressure were to be summarized at each measurement time point during each treatment visit using descriptive statistics (mean, standard deviation, median, and range).</p> <p>Adverse events summary tables were to include the frequencies and incidences of each adverse event. All other safety measures were to be provided in Subject Data Listings.</p>
19. Demographic indicators of the study population (gender, age, race, etc.)	<p>Among the 16 subjects treated, treated, there were 9 males and 7 females. The mean age (S.D.) of all subjects was 23.8 (4.1) years, and ranged from 18 to 35 years. A majority of subjects (93.75%, 15/16 subjects) were Caucasian, the remaining subject was Mongoloid (6.25%, 1/16 subjects).</p>
20. Efficacy outcomes	NA
21. Safety outcomes	<p>There were no serious AEs or discontinuations due to AEs. A total of three AEs were reported and all were 'headache' of mild intensity, considered unrelated to study treatment. Vital signs</p>

	were normal for all subjects during the study and all were normal at the termination of the study.
22. Summary (conclusion)	<p>A mean area under the plasma concentration-time curve was calculated. The mean area over a 24-hour dosing interval on Day 10 (mean AUC(0-24h)) amounted to 8.94 ng.h/mL (standard deviation: 8.99 ng.h/mL, n= 14).</p> <p>Adapalene was rapidly cleared from plasma after the end of the 10-day treatment period. The terminal apparent half-life ranged from 13 to 16 hours, thereby indicating that a pharmacokinetic steady-state was reached before Day 10.</p> <p>During this study, no SAE and no related AE was reported. No AE led to study discontinuation, thus confirming the good safety profile of adapalene, 0.3% gel.</p>

Applicant (Marketing Authorization Holder)	 _____ (signature)
	<b>Régis Schulz</b> _____ (full name)

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)	Еффезел форте, гель
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	<p>ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція (Виробництво, первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск продукції)</p> <p>Г ПРОДАКШН ІНК. (ГПІ) 19400 Роут Трансканадіен Баіе д'Урфе, Квебек, Канада Н9Х 3S4 (Додаткова дільниця зберігання та контролю якості для дослідження стабільності)</p> <p>ФАРМ АДІС 19 rue des Cutils 63118 Себаза, Франція (Вторинне пакування)</p>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> 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	Фармакокінетичне дослідження для визначення системної експозиції адапалену під час дермального застосування гелю з фіксованою комбінацією адапалену 0,1 % та бензоїлу пероксиду 2,5 % (гелю для місцевого застосування з адапаленом та бензоїлу пероксидом) або адапалену 0,1 %, гелю для місцевого застосування, протягом 30 днів у пацієнтів зі звичайними вуграми, RD.06.SRE.18097
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата скринінгу першого потенційного учасника: 27 березня 2004 р. Дата завершення дослідження останнім учасником: 13 червня 2004 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	В цілому 24 досліджуваних були проліковані та проаналізовані щодо фармакокінетики, безпеки та ефективності. Двадцять (20) досліджуваних завершили дослідження.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження є оцінка системної експозиції адапалену у пацієнтів зі звичайними вуграми під час лікування шкіри один раз на день протягом 30 днів з використанням двох грамів гелю для місцевого застосування з адапаленом 0,3 % та бензоїлу пероксидом 2,5 % (адапален+БПО гель), або гелю для місцевого застосування з адапаленом 0,1 % (адапален-гель) на обличчя, верхню частину грудей та верхню частину спини.
11. Дизайн клінічного випробування	Це одноцентрове подвійне сліпе рандомізоване дослідження у паралельних групах з активним контролем. Персонал клініки наносив 2 грами подвійного сліпого досліджуваного препарату, адапален+БПО-гель або адапален-гель, один раз на день на обличчя, верхню частину грудей та верхню частину спини досліджуваного протягом 30 днів.
12. Основні критерії включення	Чоловіки або жінки віком від 18 до 35 років зі звичайними вуграми
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Адапален 0,1 % та пероксиду бензоїл 2,5 % гель, препарат № 555.610, для місцевого застосування, сила дії: адапален 0,1 % та бензоїлу пероксид 2,5 %.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Адапален 0,1 % гель, препарат № 555.610, для місцевого застосування, адапален 0,1 %
15. Супутня терапія	Н/З
16. Критерії оцінки ефективності	Вторинні змінні ефективності оцінювали шляхом запису кількості уражень на обличчі під час скринінгу, на вихідному рівні/день 1 та в кінці лікування/день 30. Були підсумовані середні процентні зміни в цілому, запальних і незапальних уражень в порівнянні з вихідним рівнем/день 1 в кінці лікування/день 30 та в кінцевій точці.
17. Критерії оцінки безпеки	Вторинні змінні безпеки були оцінені за допомогою повідомлень про побічні явища (ПЯ) та оцінки основних показників життєдіяльності (температура, частота серцевих скорочень, дихання, артеріальний тиск), стандартних гематологічних і біохімічних параметрів крові, а також оцінок місцевої переносимості (еритема, сухість, лущення і поколювання/печіння) на обличчі, верхній частині грудей і верхній частині спини за шкалою «немає, легкий, середній та важкий ступінь».
18. Статистичні методи	Усі дані були узагальнені за допомогою описової статистики. Категоріальні змінні підсумовувалися за частотою та відсотками для кожної категорії відповідей (N, %). Безперервні змінні підсумовувалися з використанням кількості досліджуваних (N), середнього значення, медіани, мінімального, максимального і стандартного

	<p>відхилення (СВ) для даних, зібраних при кожному візиті, та зміни від вихідного рівня або процентні зміни від вихідного рівня при кожному візиті після вихідного рівня, за потреби.</p> <p>Площу поверхні тіла (ППТ) досліджуваних обчислювали за допомогою методу Дюбуа (6). Потім відсоток обробленої ППТ був розрахований шляхом ділення 1000 см<sup>2</sup> на загальну ППТ.</p> <p>Розрахунок площі поверхні тіла виконувався програмно з використанням ваги і зросту досліджуваного для оцінки загальної ППТ кожного досліджуваного, а результати підсумовувалися з використанням описової статистики. Кількість запальних уражень розраховували як суму папул і пустул. Кількість незапальних уражень розраховували як суму відкритих комедонів та закритих комедонів, а загальну кількість уражень обчислювали як суму запальних, незапальних уражень та вузликів або кіст.</p> <p>Змінні місцевої переносимості підсумовувалися за шкалою ступеню тяжкості під час кожного візиту. Досліджувані з оцінкою ступеня тяжкості «гірше, ніж вихідний рівень» заносилися в таблицю при кожному візиті після вихідного рівня. Також були підсумовані найгірший результат та остаточний результат в період після вихідного рівня.</p> <p>Усі побічні явища були кодовані за допомогою словника MedDRA (версія 6.0) та занесені в таблиці частот за класом системних органів (КСО) та терміном переважного застосування (ТПЗ). Описова статистика лабораторних значень під час скринінгу, в кінці лікування/день 30 та в кінцевій точці, а також зміни з моменту скринінгу в кінці лікування/день 30 та в кінцевій точці була узагальнена за групами лікування для кожного лабораторного показника. Була побудована зведена таблиця динаміки лабораторних показників для кожного лабораторного показника на скринінгу та в кінцевій точці. Кількість пацієнтів з лабораторними показниками нижче, у межах та вище нормального лабораторного діапазону було узагальнено для кожного лабораторного показника за групами лікування. Були перелічені пацієнти, які мали будь-які лабораторні показники за межами нормальних контрольних діапазонів.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики на вихідному рівні були подібними в обох групах лікування. Середній вік становив 22,8 (18-34) років.</p> <p>У групі досліджуваного препарату було 5 чоловіків і 7 жінок європейської (7, 58,3%),</p>



	<p>негроїдної (2, 16,7 %) та латиноамериканської (3, 25%) етнічної приналежності.</p> <p>У групі препарату порівняння було 6 чоловіків і 6 жінок європеїдної (6, 50%), негроїдної (1, 8,3 %) та латиноамериканської (5, 41,7 %) етнічної приналежності.</p>												
20. Результати ефективності	<p>Середні процентні зміни від вихідного рівня в кінцевій точці:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Препарат порівняння</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість незапальних уражень</td> <td>-65,30</td> <td>-52,61</td> </tr> <tr> <td>Кількість запальних уражень</td> <td>-57,06</td> <td>-29,98</td> </tr> <tr> <td>Загальна кількість уражень</td> <td>-61,93</td> <td>-43,27</td> </tr> </tbody> </table>		Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Кількість незапальних уражень	-65,30	-52,61	Кількість запальних уражень	-57,06	-29,98	Загальна кількість уражень	-61,93	-43,27
	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння											
Кількість незапальних уражень	-65,30	-52,61											
Кількість запальних уражень	-57,06	-29,98											
Загальна кількість уражень	-61,93	-43,27											
21. Результати безпеки	<p>Гель для місцевого застосування з адапаленом та бензоїлу пероксидом та гель для місцевого застосування з адапаленом добре переносилися. Не було смертей, серйозних чи непередбачених небажаних явищ. Більшість зареєстрованих ознак та симптомів місцевого подразнення шкіри були легкими або помірними, і лише деякі були тяжкими, однак, як і очікувалося, гель для місцевого застосування з адапаленом та бензоїлу пероксидом був більш подразнюючим, ніж гель для місцевого застосування з адапаленом. Гель для місцевого застосування з адапаленом та бензоїлу пероксидом та гель для місцевого застосування з адапаленом були безпечними, і лише одне пов'язане серйозне побічне явище (свербіж на спині) було зареєстровано для пацієнта, який отримував гель для місцевого застосування з адапаленом та бензоїлу пероксидом.</p>												
22. Резюме (висновок)	<p>Щоденне застосування гелю для місцевого застосування з адапаленом та бензоїлу пероксидом або гелю для місцевого застосування з адапаленом у максимізованих умовах протягом 30 днів призвело до однаково низької системної експозиції адапалену. Концентрації у плазмі крові були нижчими за LoQ (0,1 нг/мл) у більшості досліджуваних. Окремі рівні адапалену, що піддається кількісному вимірюванню (від 0,1 до 0,2 нг/ мл), були виявлені у двох досліджуваних, які отримували гель для місцевого застосування з адапаленом та бензоїлу пероксидом та у трьох досліджуваних, які отримували гель для місцевого застосування з адапаленом.</p> <p>Деяко більше зменшення кількості уражень спостерігалось при використанні гелю для</p>												

	місцевого застосування з адапаленом та бензоїлу пероксидом порівняно з гелем для місцевого застосування з адапаленом.
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p><i>[Signature]</i> (ПІП)</p> <p><i>Резцова Лариса Василівна</i> (ПІБ)</p>
--	--

to the Procedure for expertise of registration materials for medicinal products submitted for state registration (renewal), as well as expertise of the materials on variations to the registration materials during the marketing authorization validity period (clause 4 of Section IV)


### Report on Clinical Studies

1. Name of the medicinal product (marketing authorization number, if available)	Effezel forte, gel
2. Applicant	Galderma SA
3. Manufacturer	<p>LABORATOIRES GALDERMA ZI Montdesir 74540 ALBY-SUR-CHERAN France (<i>manufacturing, primary packaging, secondary packaging, testing, release</i>)</p> <p>G PRODUCTION INC. (GPI) 19400 Route Transcanadienne Baie d'Urfe, Quebec, Canada H9X 3S4 (<i>additional stability studies storage and testing site</i>)</p> <p>PHARM ADIS 19 rue des Coutils 63118 Cebazat, France (<i>secondary packaging</i>)</p>
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, to justify
1) type of medicinal product for which the registration was conducted or planned	Fixed-Dose Combination
5. Full name of clinical study, code number of clinical study	A Pharmacokinetic Study to Determine the Systemic Exposure to Adapalene During Dermal Application of Either a Fixed-Combination of Adapalene 0.1% and Benzoyl Peroxide 2.5% (Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel) Gel or Adapalene 0.1% Topical Gel for 30 Days in Subjects with Acne Vulgaris, RD.06.SRE.18097
6. Clinical study phase	Phase 1
7. Clinical study period	Date of first subject screened: 27 March 2004 Date of last subject completed: 13 June 2004
8. Countries where clinical study was conducted	United States
9. Number of subjects	A total of 24 subjects were treated and analyzed for pharmacokinetics, safety and efficacy. Twenty (20) subjects completed the study.
10. Aim and secondary purposes of clinical study	The study objective is to assess the systemic exposure to adapalene in subjects with acne vulgaris during once daily dermal treatment for 30 days with two grams of either Adapalene 0.1% and Benzoyl Peroxide 2.5% Topical Gel (Adapalene +

	BPO Gel) or of Adapalene 0.1% Topical Gel (Adapalene Gel) on the face, upper part of chest, and upper part of back.
11. Clinical study design	It is a single-center, double-blind, randomized, active-controlled, parallel-group study. Clinic personnel applied 2grams of double-blind study medication, either Adapalene + BPO Gel or Adapalene Gel, once daily to a subject's face, upper part of the chest, and upper part of the back for 30 days.
12. Main inclusion criteria	Male or female subjects between 18 to 35 years of age with acne vulgaris
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Adapalene 0.1% and Benzoyl Peroxide 2.5% Gel, Formulation #555.610 Topical administration, strength: Adapalene 0.1% & Benzoyl peroxide 2.5%.
14. Reference medicinal product, method of administration, strength	Adapalene 0.1% Gel, Formulation #555.610, Topical administration, Adapalene 0.1%
15. Concomitant therapy	NA
16. Efficacy evaluation criteria	Secondary efficacy variables were assessed through the recording of facial lesion counts at Screening, Baseline/ Day 1, and End of Treatment/ Day 30. Mean percent changes in total, inflammatory and non-inflammatory lesions from Baseline/ Day 1 at End of Treatment/ Day 30 and Endpoint were summarized.
17. Safety evaluation criteria	Secondary safety variables were assessed through the reporting of adverse events (AEs) and assessment of vital signs (temperature, heart rate, respirations, blood pressure), routine hematology and blood chemistry parameters and local tolerability assessments (erythema, dryness, scaling, and stinging/burning) of the face, upper part of the chest, and the upper part of the back using a scale of none, mild, moderate and severe.
18. Statistical methods	All data were summarized using descriptive statistics. The categorical variables were summarized by the frequency and percentage for each response category (N, %). The continuous variables were summarized using number of subjects (N), mean, median, minimum, maximum, and standard deviation (SD) for the data collected at each visit and change from Baseline or percent change from Baseline at each post-baseline visit when appropriate. Subject body surface area (BSA) was calculated using the DuBois and DuBois method (6). The percent BSA-treated was then derived by using 1000 cm <sup>2</sup> divided by total BSA. Body surface area calculations were performed programmatically using the subject's weight and

	<p>height to estimate each subject's total BSA and the results summarized using descriptive statistics. The inflammatory lesion count was calculated as the sum of papules and pustules. The non-inflammatory lesion count was calculated as the sum of open comedones and closed comedones, and the total lesion count was calculated as the sum of inflammatory, non-inflammatory lesions, and nodules or cysts.</p> <p>Local tolerability assessment variables were summarized by severity score at each visit. Subjects with a severity score Worse than Baseline were tabulated at each post-baseline visit. The Worst score and the Final score during the post-baseline period were also summarized.</p> <p>All adverse events were coded using the MedDRA dictionary (version 6.0) and tabulated in frequency tables by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT). Descriptive statistics for laboratory values at Screening, End of Treatment/ Day 30 and Final, as well as changes from Screening at End of Treatment/ Day 30 and Final were summarized by treatment group for each laboratory parameter. A shift table for each laboratory parameter at Screening and Final was constructed. The number of subjects with laboratory results below, within, and above the laboratory normal reference range was summarized for each laboratory parameter by treatment group. Subjects who had any laboratory result outside the normal reference ranges were listed.</p>												
<p>19. Demographic indicators of the study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>The demographic characteristics at Baseline were similar in both treatment groups. Mean age was 22.8 (18-34) years.</p> <p>In the investigational medicine group, there were 5 males and 7 females with Caucasian (7, 58.3%), Black (2, 16.7%) and Hispanic (3, 25%) ethnicity.</p> <p>In the reference therapy group, there were 6 males and 6 females with Caucasian (6, 50%), Black (1, 8.3%) and Hispanic (5, 41.7%) ethnicity.</p>												
<p>20. Efficacy outcomes</p>	<p>Mean Percent Changes from Baseline at Endpoint:</p> <table border="1" data-bbox="791 1816 1442 2051"> <thead> <tr> <th></th> <th>Investigational product</th> <th>Reference product</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Non-Inflammatory Lesion Counts</td> <td>-65.30</td> <td>-52.61</td> </tr> <tr> <td>Inflammatory Lesion Counts</td> <td>-57.06</td> <td>-29.98</td> </tr> <tr> <td>Total Lesion Counts</td> <td>-61.93</td> <td>-43.27</td> </tr> </tbody> </table>		Investigational product	Reference product	Non-Inflammatory Lesion Counts	-65.30	-52.61	Inflammatory Lesion Counts	-57.06	-29.98	Total Lesion Counts	-61.93	-43.27
	Investigational product	Reference product											
Non-Inflammatory Lesion Counts	-65.30	-52.61											
Inflammatory Lesion Counts	-57.06	-29.98											
Total Lesion Counts	-61.93	-43.27											

21. Safety outcomes	Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel and Adapalene Topical Gel were well tolerated. There were no deaths, serious, or unexpected adverse events. Most of the recorded signs and symptoms of local cutaneous irritation were mild or moderate and few were severe, however, as expected, Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel was more irritating than Adapalene Topical Gel. Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel and Adapalene Topical Gel were safe with only one related, severe adverse event recorded (pruritus located on the back) for a subject treated with Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel.
22. Summary (conclusion)	Daily application of Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel or Adapalene Topical Gel under maximized conditions for 30 days resulted in equally low systemic exposure to adapalene. Plasma concentrations were below LoQ (0.1 ng/mL) in most subjects. Isolated quantifiable adapalene levels (between 0.1 and 0.2 ng/mL) were detected in two subjects treated with Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel and three subjects with Adapalene Topical Gel. Somewhat greater reductions in lesion counts were observed with Adapalene and Benzoyl Peroxide Topical Gel compared with Adapalene Topical Gel.

Applicant (Marketing Authorization Holder)	 _____ (signature)  <b>Régis Schulz</b> _____ (full name)
--	---

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)	Еффезел форте, гель
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	<p>ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондесір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція (Виробництво, первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск продукції)</p> <p>Г ПРОДАКШН ІНК. (ГПІ) 19400 Роут Трансканадіен Баіе д'Урфе, Квебек, Канада Н9Х 3S4 (Додаткова дільниця зберігання та контролю якості для дослідження стабільності)</p> <p>ФАРМ АДІС 19 руе дес Кутіле 63118 Себаза, Франція (Вторинне пакування)</p>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> 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	Фармакокінетичне дослідження для порівняння системної експозиції адапалену під час дермального застосування препарату Діфферин®, гель 0,3 % (адапален 0,3 %) або препарату Діфферин®, гель 0,1 % (адапален 0,1 %) протягом 30 днів у пацієнтів зі звичайними вуграми RD.06.SRE.18115 (27 лютого 2008 р.)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 4
7. Період проведення клінічного випробування	Дата скринінгу першого потенційного учасника: 8 травня 2008 р. Дата завершення дослідження останнім учасником: 29 серпня 2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: приблизно 50 суб'єктів; Пройшли скринінг: 64 суб'єкти; Рандомізовано: 51 суб'єкт; Аналізовано: дані 50 суб'єктів включено до фармакокінетичного аналізу та 51 суб'єкта – в групі


	аналізу наміру до лікування (ITT, Intention-to-treat) та аналізу безпеки
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою клінічного дослідження було оцінити системну експозицію адапалену в умовах максимального застосування у пацієнтів зі звичайними вуграми, яким 1 раз на день протягом 30 днів наносили 2 г препарату Діфферин®, гель 0,3 % або препарату Діфферин®, гель 0,1 % на приблизно 1000 см <sup>2</sup> площі поверхні тіла (ППТ) обличчя, верхньої частини грудей та верхньої частини спини.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване дослідження у паралельних групах за участю чоловіків або жінок зі звичайними вуграми.
12. Основні критерії включення	Ключові критерії включення: - Чоловіки або жінки будь-якої раси, віком від 18 до 35 років включно. - Клінічний діагноз «звичайні вугри». - Мінімум 20 запальних (папули та пустули) уражень на обличчі (за винятком носа). - Мінімум 20 незапальних уражень (відкриті комедони та закриті комедони) на обличчі (за винятком носа).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Діфферин®, гель 0,3 %, препарат № 557.301, для місцевого застосування, адапален 0,3%
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Діфферин®, гель 0,1 %, препарат № 0051, для місцевого застосування, адапален 0,1 %
15. Супутня терапія	Н/З
16. Критерії оцінки ефективності	Підрахунок запальних та незапальних уражень на обличчі під час скринінгу, на вихідному рівні (1-й день) та на 30-й день.
17. Критерії оцінки безпеки	- Побічні явища - Системна безпека: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Основні фізіологічні показники: артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, температура, частота дихальних рухів</li> <li>• Стандартні лабораторні показники: загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові натще</li> </ul> - Шкірна безпека: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінки місцевої переносимості: еритема, лущення, сухість та відчуття поколювання/печіння окремо на обличчі, верхній частині грудей та верхній частині спини за 4-бальною шкалою</li> </ul>
18. Статистичні методи	Наступні змінні будуть узагальнені описовою статистикою. - Демографічні дані та вихідні характеристики

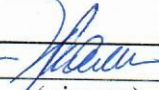


	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Основні фізіологічні показники (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, температура, частота дихальних рухів)</li> <li>- Шкірна безпека (оцінка місцевої переносимості)</li> <li>- Підрахунок уражень обличчя (запальних, незапальних та загальна кількість)</li> <li>- Стандартні лабораторні показники (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові натще)</li> <li>- Концентрації адапалену у плазмі та фармакокінетичні параметри, якщо застосовно</li> <li>- Побічні явища</li> <li>- Відсоток обробленої площі поверхні тіла (ППТ)</li> </ul>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Серед 51 пролікованого досліджуваного було 20 чоловіків та 31 жінка. Середній вік (СВ) усіх пацієнтів становив 22,4 (4,46) років у діапазоні від 18 до 35 років. Більшість досліджуваних (60,8 %, 31/51) були представниками європеїдної раси, інші — представниками латиноамериканської раси (21,6 %, 11/51) або негроїдної, азіатської або іншої раси (17,7 %, 9/51).
20. Результати ефективності	<p>Ключові критерії ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Кількість запальних уражень</li> <li>- Кількість незапальних уражень</li> <li>- Загальна кількість уражень</li> </ul>
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- В цілому, Діфферин®, гель 0,3 % та Діфферин®, гель 0,1 % однаково добре переносилися. З 51 пацієнта з групи дослідження безпеки, загальний відсоток пацієнтів, які зазнали принаймні однієї ПЯ, був дещо вищим у групі лікування Діфферин®, гель 0,3 % (34,6 % (9/26 пацієнтів)) порівняно з групою лікування гелем Діфферин®, гель 0,1 % (24,0 % (6/25 пацієнтів)). Було два пацієнти з побічними явищами подразнення шкіри, пов'язаними з лікуванням, легкого ступеня тяжкості: 1 (3,8 %) для групи Діфферин®, гель 0,3 % та 1 (4,0 %) для групи Діфферин®, гель 0,1 %. В цілому, більшість ПЯ були легкими за ступенем тяжкості, і у дослідженні не було зареєстровано серйозних побічних явищ (СПЯ) або побічних явищ особливого значення (ПЯОЗ). Тільки одне повідомлення про ПЯ призвело до припинення участі в дослідженні</li> <li>- Не було клінічно значущих змін у основних фізіологічних показниках, масі тіла або результатах фізикального обстеження від вихідного рівня до 30-го дня/кінця дослідження</li> <li>- Результати кожного лабораторного показника для обох груп лікування були порівнюваними під</li> </ul>

	<p>час скринінгу, і ніяких тенденцій, пов'язаних з лікуванням, в динаміці не спостерігалось для жодного з оцінюваних показників.</p> <p>- В цілому, Діфферин®, гель 0,3 % та Діфферин®, гель 0,1 % однаково добре переносилися. Загалом 15 досліджуваних повідомили про побічні явища. Під час цього дослідження не було зареєстровано жодної смерті досліджуваного або СПЯ.</p>
<p>22. Резюме (висновок)</p>	<p>Результати ФК, отримані в цьому дослідженні, узгоджуються з результатами попередніх досліджень ФК, проведених для Діфферин®, гель 0,3 % (тобто RD.03.SRE.2649 та RD.03.SRE.2690) та для Діфферин®, гель 0,1 % (CR90103). У групі лікування Діфферин®, гель 0,3 % жоден пацієнт не зазнав вищої системної експозиції, ніж повідомлялося раніше, а міжіндивідуальна варіабельність була нижчою. Отже, профіль безпеки препарату Діфферин®, гель 0,3 % добре підтверджується дослідженням 4 фази.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



  
 (підпис)  
 Федотова І. В.  
 (П.І.Б.)

to the Procedure for expertise of registration materials for medicinal products submitted for state registration (renewal), as well as expertise of the materials on variations to the registration materials during the marketing authorization validity period (clause 4 of Section IV)

### Report on Clinical Studies

1. Name of the medicinal product (marketing authorization number, if available)	Effezel forte, gel
2. Applicant	Galderma SA
3. Manufacturer	<p>LABORATOIRES GALDERMA ZI Montdesir 74540 ALBY-SUR-CHERAN France (<i>manufacturing, primary packaging, secondary packaging, testing, release</i>)</p> <p>G PRODUCTION INC. (GPI) 19400 Route Transcanadienne Baie d'Urfe, Quebec, Canada H9X 3S4 (<i>additional stability studies storage and testing site</i>)</p> <p>PHARM ADIS 19 rue des Coutils 63118 Cebazat, France (<i>secondary packaging</i>)</p>
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    if no, to justify
1) type of medicinal product for which the registration was conducted or planned	Fixed-Dose Combination
5. Full name of clinical study, code number of clinical study	A pharmacokinetic study to compare the systemic exposure to adapalene during dermal application of either Differin® gel, 0.3% (adapalene 0.3%) or Differin® gel, 0.1% (adapalene 0.1%) for 30 days in subjects with acne vulgaris RD.06.SRE.18115 (27-Feb-2008)
6. Clinical study phase	Phase 4
7. Clinical study period	Date of first subject screened: 8 May 2008 Date of last subject completed: 29 August 2008
8. Countries where clinical study was conducted	United States
9. Number of subjects	Approximately 25 subjects with acne vulgaris will be enrolled per arm at 1 to 2 study centers
10. Aim and secondary purposes of clinical study	The clinical study objective was to assess the systemic exposure to adapalene under maximal usage conditions in subjects with acne vulgaris treated once daily for 30 days with 2 grams of either Differin® Gel, 0.3% or Differin® Gel, 0.1% to approximately 1000 cm <sup>2</sup> body surface

	area (BSA) of the face, upper part of chest, and upper part of back.
11. Clinical study design	Multi-center, double-blind, randomized, parallel group study enrolling male or female subjects with acne vulgaris.
12. Main inclusion criteria	Key Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Male or female subjects of any race, 18 to 35 years of age, inclusive.</li> <li>- A clinical diagnosis of acne vulgaris.</li> <li>- A minimum of 20 Inflammatory (papules and pustules) lesions on the face (excluding the nose).</li> <li>- A minimum of 20 Non-inflammatory lesions (open comedones and closed comedones) on the face (excluding the nose).</li> </ul>
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Differin® Gel, 0.3%, Formulation# 557.301 Topical administration, strength: Adapalene 0.3%
14. Reference medicinal product, method of administration, strength	Differin ® Gel 0.1%, Formulation# 0051 Topical administration, Adapalene 0.1%
15. Concomitant therapy	NA
16. Efficacy evaluation criteria	Inflammatory and Non-inflammatory lesion counts on the face performed at Screening, Baseline (Day 1), and on Day 30.
17. Safety evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adverse events</li> <li>- Systemic safety: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vital signs: blood pressure, heart rate, temperature, respirations</li> <li>• Routine laboratory parameters: fasting hematology and blood chemistry</li> </ul> </li> <li>- Cutaneous safety: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Local tolerability assessments: erythema, scaling, dryness, and stinging/burning sensation separately on the face, upper part of chest, and upper part of back on a 4 point scale</li> </ul> </li> </ul>
18. Statistical methods	The following variables will be summarized by descriptive statistics. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demographics and baseline characteristics</li> <li>- Vital signs (blood pressure, heart rate, temperature, respirations)</li> <li>- Cutaneous safety (local tolerability assessments)</li> <li>- Facial lesion counts (Inflammatory, Non-inflammatory, and Total)</li> <li>- Routine laboratory parameters (fasting hematology, blood chemistry)</li> <li>- Adapalene plasma concentrations and pharmacokinetic parameters, if applicable</li> <li>- Adverse events</li> <li>- Percent Body Surface Area (BSA) treated</li> </ul>

<p>19. Demographic indicators of the study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Among the 51 subjects treated, there were 20 males and 31 females. The mean age (S.D.) of all subjects was 22.4 (4.46) years, and ranged from 18 to 35 years. A majority of subjects (60.8%, 31/51 subjects) were Caucasian, the remaining subjects were Hispanic (21.6%, 11/51 subjects) or Black, Asian or other (17.7%, 9/51 subjects).</p>
<p>20. Efficacy outcomes</p>	<p>The key efficacy criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflammatory Lesion Count</li> <li>- Non-inflammatory Lesion Count</li> <li>- Total Lesion Count</li> </ul>
<p>21. Safety outcomes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall, Differin® Gel, 0.3% and Differin® Gel, 0.1% were similarly well tolerated. Of the 51 subjects in the safety population, the overall percentage of subjects who experienced at least one AE was slightly higher in the Differin® Gel, 0.3% treatment group (34.6% (9/26 subjects)) compared to the Differin® Gel, 0.1% treatment group (24.0% (6/25subjects)). There were two subjects with treatment-related AEs of skin irritation that were mild in severity: 1 (3.8%) for Differin® Gel, 0.3% and 1 (4.0%) subject for Differin® Gel, 0.1% group. Overall, most AEs were mild in severity and no SAEs or AESIs were reported in the study. Only one of the AEs reported resulted in study discontinuation</li> <li>- There were no clinically important changes in vital signs, body weight, or physical examination findings from Baseline to Day 30/End of Study</li> <li>- Results of each laboratory parameter for both treatment groups were comparable at Screening, and no treatment-related trends were observed over time for any of the parameters evaluated.</li> <li>- Overall, Differin® Gel, 0.3% and Differin® Gel, 0.1% were similarly well tolerated. In total, 15 subjects reported adverse events. There were no subject deaths or SAEs reported during this study.</li> </ul>
<p>22. Summary (conclusion)</p>	<p>The PK results obtained in this study are consistent with the results of the previous PK studies conducted with both Differin® Gel, 0.3 % (i.e., RD.03.SRE.2649 and RD.03.SRE.2690) and Differin® Gel, 0.1% (CR90103). In the Differin® Gel, 0.3% treatment group no subject experienced higher systemic exposure than previously reported and inter-subject variability was lower. Hence, the safety profile of</p>

	Differin® Gel, 0.3% is well supported by the Phase 4 commitment study.
--	--

Applicant (Marketing Authorization Holder)	 _____ (signature)  <b>Régis Schulz</b> _____ (full name)
--	--

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)	Еффезел форте, гель
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	<p>ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція (Виробництво, первинне пакування, вторинне пакування, контроль якості, випуск продукції)</p> <p>Г ПРОДАКШН ІНК. (ГПІ) 19400 Роут Трансканадіен Баіе д'Урфе, Квебек, Канада Н9Х 3S4 (Додаткова дільниця зберігання та контролю якості для дослідження стабільності)</p> <p>ФАРМ АДІС 19 руе дес Кутіле 63118 Себаза, Франція (Вторинне пакування)</p>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> 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	Фармакокінетичне дослідження для оцінки системного впливу CD0271 при нанесенні комбінованого препарату з фіксованими дозами CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, або препарату Дифферин, 0,3% гель, протягом 4 тижнів на шкіру пацієнтів, підлітків та дорослих, зі звичайними вуграми. Дослідження RD.06.SRE.18229 (22-жовтня-2013)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата проведення скринінгу першого пацієнта: 28 березня 2013 Дата завершення участі в дослідженні останнього пацієнта: 22 жовтня 2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	В цілому було рандомізовано та проведене лікування 58 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Задачею клінічного дослідження була оцінка та порівняння показників системного впливу адапалену, 0,3%, в складі комбінованого препарату з фіксованими дозами (ФДК), CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, та препарату Дифферин (Differin®), 0,3% гель, при багаторазовому зовнішньому застосуванні один раз на добу пацієнтами з простими вуграми високого ступеня тяжкості.</p> <p>Проведення оцінки було здійснене шляхом визначення фармакокінетичних (ФК) параметрів у максимально збільшених</p>

	умовах застосування (пацієнти наносили тонкий шар гелю на обличчя, плечі, верхню частину грудей та спини) (проект галузевої інструкції: прості вугри: розробка лікарських засобів для лікування, 2005).
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, сліпе для дослідників дослідження в двох паралельних групах: CD0271, 0,3% / CD1579, 2,5%, в формі гелю, нанесення один раз на добу (група 1) та Дифферин, 0,3% гель, нанесення один раз на добу (група 2).
12. Основні критерії включення	Головні критерії включення: пацієнти чоловічої або жіночої статі, віком від 12 до 35 років з вуграми на обличчі 4 ступеня тяжкості за загальною оцінкою, наданою дослідником (IGA), масою тіла від 45 до 100 кг, індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 30 кг/м <sup>2</sup> , включно, для дорослих при візиті на етапі скринінгу, а для підлітків – ІМТ в діапазоні, відповідному для віку та статі. Жінки не здатні до народження дитини або здатні до народження дитини, які суворо дотримувались абстиненції протягом одного місяця до включення в дослідження та погодилися продовжувати в період участі в клінічному дослідженні і/або які погодилися на застосування високоефективного та схваленого методу контрацепції протягом щонайменше одного місяця після останнього застосування досліджуваного лікарського препарату.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, для зовнішнього застосування, вміст активних речовин: адапален, 0,3% та бензоїл пероксид, 2,5%.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	CD0271, 0,3%, в формі гелю, для зовнішнього застосування, вміст активних речовин: адапален, 0,3%
15. Супутня терапія	Незастосовне
16. Критерії оцінки ефективності	Незастосовне
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ), місцева переносимість (еритема, лущення шкіри, сухість шкіри, відчуття печіння), результати загального лікарського обстеження, маса тіла, головні показники життєдіяльності організму, результати лабораторних аналізів (клінічного та біохімічного аналізу крові, експрес-тест сечі на наркотики, тест на вагітність, експрес тест на алкоголь).
18. Статистичні методи	Методи описової статистики були застосовані, щоби підсумувати інформацію щодо розподілу пацієнтів, демографічних характеристик, ФК характеристик та показників безпеки. Перевірка офіційної статистичної гіпотези запланована не була. Категорійні змінні були підсумовані за частотою та відсотком за кожною з категорій відповіді. Тривалі змінні були підсумовані, наведені середні значення, медіанні, мінімальні та максимальні значення, а також наведені значення стандартного відхилення (СВ) даних, отриманих при кожному візиті, а також зміна та відсоток зміни, в порівнянні з показником до початку лікування, показників, визначених при кожному з візитів після початку лікування, якщо застосовне. Значення ФК параметрів, C <sub>trough</sub> , AUC <sub>0-24h</sub> та C <sub>max</sub> , наведені, як логарифмічно трансформовані результати дисперсійного аналізу (ANOVA), проведеного для оцінки впливу часу в кожній з терапевтичних груп, та різниці між терапевтичними групами, з використанням коефіцієнтів геометричних середніх. На додаток, на вимогу FDA (Управління з контролю харчових продуктів та лікарських засобів) (зустріч перед реєстрацією лікарського засобу, 25 червня 2014) ефект терапевтичної групи



	<p>оцінювали з використанням двох різних правил урахування даних, що не надаються кількісній оцінці, а саме:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (1) виключення даних пацієнтів, для яких не були розраховані значення <math>AUC_{0-24h}</math>, або для яких значення <math>C_{max}</math> було нижчим за межу кількісного визначення (BLQ);</li> <li>- (2) включення даних усіх пацієнтів, для яких були застосовані особливі методи розрахунку концентрацій, нижчих BLQ. Значення <math>C_{max}</math>, що не надаються кількісній оцінці, були враховані, як відповідні L.O.Q. (межа кількісного визначення) (тобто, 0,1 нг/мл), а значення <math>AUC_{0-24h}</math> були враховані, як найнижче значення, отримане в дослідженні (тобто, 1,634 нг*год./мл).</li> </ul>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Демографічні характеристики та характеристики захворювання пацієнтів до початку лікування були однаковими в обох терапевтичних групах. Середній вік становив 18,3 роки, частка пацієнтів віком від 12 до 17 років та віком від 18 до 33 років також була однаковою. В дослідження було включено 16 пацієнтів найменшої вікової групи, від 12 до 15 років, включно. Більшість пацієнтів були чоловіками (58,6%), білими (75,9%), та не латиноамериканського походження (70,7%). Для усіх пацієнтів оцінка IGA становила 4 (високий ступень тяжкості) до початку лікування.</p>
20. Результати ефективності	Незастосовне
21. Результати безпеки	<p>Загальна кількість пацієнтів, які повідомили про принаймні одне ТЕАЕ (НЯ після початку лікування) була однаковою в обох терапевтичних групах, менше з тим, кількість ТЕАЕ в групі застосування CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, була меншою, ніж в групі застосування препарату Дифферин, 0,3% гелю.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Багаторазове застосування один раз на добу CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, та препарату Дифферин, 0,3% гелю, протягом 4 тижнів, дорослими пацієнтами та пацієнтами підлітками (віком від 12 до 33 років) з простими вуграми в тяжкій формі, з дотриманням умов максимального застосування, призвело до постійно низьких показників системної експозиції в обох групах.</p> <p>Подібні показники системної експозиції в обох терапевтичних групах підтверджує відсутність впливу бензоїлу пероксиду, 2,5%, на трансдермальне проникнення адапалену. Отже, профіль безпеки, за системними показниками, препаратів CD0271, 0,3%/CD1579, 2,5%, в формі гелю, та Дифферин, 0,3% гелю, повинен бути однаковим.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



*Рогова Лариса Василівна*