

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Естезія[®], розчин для ін'єкцій пролонгованої дії, 75 мг/мл
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Повне досье (автономне досье) з відомою діючою речовиною
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	Диналбуфіну себакат [НС; себакоїловий ефір диналбуфіну (СЕД), YP8208, SDN, або себакат налбуфіну, відповідно до оригінальних звітів], є попередником налбуфіну. Масляний розчин, що містить НС, вводиться внутрішньом'язово, після чого, повільно всмоктується в кров, де швидко перетворюється на основну активну молекулу - налбуфін. Перевага ін'єкцій з пролонгованим вивільненням НС полягає у досягненні тривалої анальгетичної дії, за рахунок, пролонгованого вивільнення налбуфіну — синтетичного опіоїдного анальгетика з групи агоністів-антагоністів (к-агоніст, μ -антагоніст), схваленого FDA у 1979 році для полегшення помірною та сильного болю. Налбуфін є потужним знеболюючим засобом, який можна вводити внутрішньовенно (IV), підшкірно (SC) або внутрішньом'язово (IM), застосовується протягом багатьох років для усунення болю. Налбуфін швидко починає діяти (IV: 2–3 хв); SC або IM: <15 хв.), а тривалість знеболюючої активності коливається від 3 до 6 годин.
1) первинна фармакодинаміка	Оцінювали знеболюючий ефект масляного розчину НС і порівнювали його з налбуфіном HCl за допомогою тесту стискання лапи у щурів, морських свинок та собак. У щурів тривалість знеболювального засобу, досягнута при застосуванні 125 мкмоль/кг (110 мг/кг) НС при 50% знеболювальному ефекті, була в 8,8 разів більшою, ніж така за внутрішньом'язового введення налбуфіну в молярно еквівалентній дозі [250 мкмоль/кг (98 мг/кг)]. У морських свинок тривалість анальгетичного ефекту, досягнута при застосуванні 250 мкмоль/кг (220 мг/кг) НС при 30% знеболювальному ефекті, була в 5,1 рази більшою, ніж така за внутрішньом'язового введення налбуфіну в молярно еквівалентній дозі [500 мкмоль/кг (197 мг/кг)]. У собак внутрішньовенне (IV) введення масляного розчину НС також забезпечувало більшу тривалість знеболювання, ніж при введенні налбуфіну в молярно еквівалентній дозі. В цілому ці результати узгоджуються з фармакокінетичним профілем налбуфіну, що перетворюється на НС та характеризується забезпеченням стійкого

рівня налбуфіну в плазмі протягом кількох днів, що досягається за допомогою однієї ІМ ін'єкції масляного розчину НС.

Звіт щодо дослідження НС та налбуфіну у щурів

Самцям щурів Sprague-Dawley (n=6 на групу) одноразово внутрішньом'язово вводили р-н налбуфіну-НСІ. Знеболюючий ефект налбуфіну та масляного розчину НС оцінювали за допомогою тесту стискання лапи у тварин. Як НС, так і налбуфін демонстрували більшу тривалість знеболення при більш високих дозах. При 50% знеболюючому ефекті тривалість анагетичного ефекту, досягалась при застосуванні 250 мкмоль/кг (98 мг/кг) налбуфіну та 125 мкмоль/кг (110 мг/кг) НС, що складала 10 та 88 годин відповідно. Таким чином, хоча і НС, і налбуфін демонстрували більшу тривалість анагетичної дії при більш високих дозах, при застосуванні НС досягалась більша тривалість знеболення, ніж при застосуванні налбуфіну в еквівалентній молярній дозі.

Дослідження НС та налбуфіну у морських свинок

Самцям морських свинок (n=9) внутрішньом'язово вводили налбуфін-НСІ або НС (125 та 250 мкмоль/кг; що еквівалентно 110 та 220 мг/кг). Знеболюючий ефект налбуфіну та масляного розчину НС оцінювали за допомогою тесту стискання лапи. Як НС, так і налбуфін демонстрували більшу тривалість знеболення при більш високих дозах. При 30% знеболюючому ефекті тривалість знеболення, досягалась при застосуванні 500 мкмоль/кг (197 мг/кг) налбуфіну та 250 мкмоль/кг (220 мг/кг) НС, що становила 10 та 51 годину відповідно. Таким чином, хоча і НС, і налбуфін демонстрували більшу тривалість анагезії при більш високих дозах, більша тривалість досягалась при застосуванні НС, ніж при застосуванні налбуфіну в еквівалентній дозі.

Дослідження НС та налбуфіну у собак

Самцям собак (n = 1 на групу) здійснювали одноразове внутрішньовенне введення налбуфіну НСІ в дозі 12 мкмоль/кг (4,7 мг/кг) або НС в дозі 6 мкмоль/кг (5,3 мг/кг). Знеболюючий ефект налбуфіну та масляного розчину НС оцінювали за допомогою тесту стискання лапи. Тривалість знеболення при застосуванні НС була більшою, ніж при застосуванні налбуфіну в молярно еквівалентній дозі.

Опубліковані дані

Фармакологічну активність налбуфіну у мишей та щурів описано у фармакологічному огляді FDA NUBAIN® (NDA 18-024). Нижче наведено коротке обговорення даних.

Знеболюючу дію налбуфіну аналізували за допомогою двох різних тестових систем: тесту на фенілхінонові корчі (PQW) та тесту на знеболення з гарячою пластиною. У тесті на PQW налбуфін за перорального введення мишам натще характеризувався активністю, яка становила приблизно одну третину від активності морфіну, був еквіпотентним кодеїну та в два рази перевищував за активністю пентазоцин. При підшкірному введенні мишам, натще, налбуфін приблизно у 2, 8 і 3 рази перевищував за активністю морфін, кодеїн та пентазоцин відповідно. У мишей, які не голодували, пероральне та підшкірне введення налбуфіну викликало подібний знеболювальний ефект, який був меншим, порівняно з мишами в стані натще. Щури є більш чутливими до налбуфіну ніж миші, що підтверджується нижчим значенням напівефективної дози (ED₅₀). За підшкірного введення щурам налбуфін був приблизно в 5 та 17 разів сильнішим за морфін та пентазоцин відповідно.

2) вторинна фармакодинаміка	<p>Опубліковані дані</p> <p>Антагоністичну дію налбуфіну аналізували у чотирьох різних тестових системах: тест на хвіст Штрауба, тест на оксиморфон-індуковану втрату установочного рефлексу, тест на індуковане оксиморфоном пригнічення дихання та тест на морфінову залежність. У тесті на хвіст Штрауба налбуфін, який вводили перорально або підшкірно, мишам натще, блокував оксиморфонову індукцію Штрауба. У кроликів внутрішньовенно введений налбуфін усував пригнічення дихання, викликане оксиморфоном. У мавп, залежних від морфію, налбуфін викликав стабілізацію стану.</p> <p>Антагоністичну дію налбуфіну порівняно з іншими змішаними опіюідними антагоністами (такими як пентазоцин, налорфін та циклазоцин) та опіюідним антагоністом налоксоном.</p> <p>Відносна ефективність налбуфіну змінюється залежно від тестової системи. Загалом, антагоністичний ефект налбуфіну більший ніж у пентазоцину, налорфіну, циклазоцину та налоксона відповідно.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Центральна нервова система</p> <p>Поведінкові ефекти налбуфіну [введеного перорально, підшкірно або внутрішньовенно (IV)] оцінювали у мишей, щурів, морських свинок, кроликів, собак та мавп. Спостережувані ефекти, пов'язані з центральною нервовою системою, включали анорексію, атаксію, неврологічний дефіцит (рефлекс вертикальної смуги), депресію, тремтіння, судоми, заспокоєння, слиновиділення, блювоту та мідріаз.</p> <p>Серцево-судинна та респіраторна система</p> <p>Вплив налбуфіну, введеного підшкірно або внутрішньовенно на серцево-судинну та дихальну системи оцінювали у щурів, кроликів та собак. У дослідженнях на тваринах не спостерігалось значного впливу на частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск, температуру тіла або функції дихання при менших, ніж токсичні дози.</p> <p>Гастроінтестинальна система</p> <p>Було показано, що налбуфін затримує роботу шлунково-кишкового тракту у мишей та щурів. Крім того, було показано, що налбуфін значно антагонізує інгібуючу дію морфіну на спорожнення шлунка та шлунково-кишкову моторику. Налоксон може антагонізувати інгібуючу дію як налбуфіну, так і морфіну щодо спорожнення шлунка. Обидва препарати пригнічують шлунково-кишкову моторику через один і той же опіюідний рецептор, а також альфа-1- та альфа-2-адренорецептори, периферичні опіатні рецептори.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Взаємодії</p> <p>Тривалий прийом анальгетиків-антагоністів викликає якісно інший тип фізичної залежності, ніж той, що спостерігається у морфіноподібних агоністів, з більш м'якими симптомами абстиненції. Хоча в деяких дослідженнях, налбуфін (анальгетик-антагоніст-антагоніст) рідше викликає ейфорію при не високих дозах, ніж наркотичні агоністи, і може давати такий ефект при високих дозах.</p> <p>У морфін-залежних мишей налбуфін викликав симптоми помірної або важкої абстиненції.</p> <p>Раніше залежні від морфіну щури, навчені самостійно вводити наркотики за допомогою важільного преса, відновили подібну поведінку пошуку наркотиків з морфієм, налбуфіном, буторфанолом та пентазоцином. Фізична залежність була очевидною для морфіну та пентазоцину, але не для налбуфіну чи буторфанолу.</p>
3. Фармакокінетика:	

<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>Були розроблені біоаналітичні методи для визначення диналбуфіну себакату (НС) та налбуфіну в біологічних зразках. Хоча повідомлялося про багато аналітичних методів для аналізу налбуфіну в біологічних рідинах, жоден із цих методів не підходив для одночасного аналізу НС та налбуфіну. Розроблений біоаналітичний метод являв собою високоефективний рідинно-хроматографічний метод із зворотною фазою з використанням подвійних детекторів. Ультрафіолетові (моніторинг на 210 нм) та флуоресцентні (збудження на 210 нм та випромінювання на 345 нм) детектори були з'єднані послідовно для визначення НС та налбуфіну відповідно. Два аналіти та внутрішній стандарт (етилморфін) екстрагували з плазми шляхом лужної рідинно-рідкої екстракції за допомогою н-гексан-ізоамілового спирту. Хроматографічні фракції були отримані з використанням μProsil (300 x 3,9 мм, розмір частинок 10 мкм) та використанням колонки з розміром частинок 15 x 3,2 мм, 10 мкм. Колонку підтримували при 40 °С у колонній печі. Налбуфін, НС та етилморфін елюювали ізократично за допомогою рухомої фази, що складається з ацетонітрилу та ацетатного буфера натрію. Нижня межа кількісного визначення (LLOQ) для НС та налбуфіну у плазмі (0,5 мл) становила 25 та 10 нг/мл відповідно.</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p>В цілому було проведено 4 дослідження, для оцінки фармакокінетичного профілю масляного розчину НС при внутрішньом'язовому введенні (передбачуваний шлях для застосування у людини) та внутрішньовенному введенні у щурів та собак. Результати цих досліджень показують, що НС швидко перетворюється на свою активну форму - налбуфін, після внутрішньом'язового введення. Інших метаболітів або побічних продуктів не виявлено. Період напіввиведення НС після внутрішньом'язового введення був довшим, ніж при внутрішньовенних ін'єкціях масляного розчину НС як у щурів, так і у собак. Одноразове внутрішньом'язове введення масляного розчину НС забезпечувало стійкий рівень налбуфіну в плазмі протягом декількох днів, що і передбачається при клінічному використанні у пацієнтів для полегшення болю протягом кількох днів після одноразової ін'єкції.</p> <p>Щури (ІМ введення)</p> <p>Однократну ін'єкцію 75 мг/кг НС здійснювали п'ятьом самцям щурів Sprague Dawley внутрішньом'язово. Зразки крові брали через 0,5, 1, 2, 6, 24, 30, 48, 54, 72, 96, 102, 120, 168, 192, 216 та 240 години, після введення препарату. Концентрації диналбуфіну себакату та налбуфіну в плазмі визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВРХ) Фармакокінетичні параметри були розраховані тільки для налбуфіну, оскільки НС не був виявлений у плазмі після внутрішньом'язової ін'єкції масляного розчину.</p> <p>Профіль концентрації налбуфіну, перетвореного з НС, може бути встановлений двокамерною моделлю з поглинанням нульового порядку комп'ютерною програмою PCNONLIN. Розраховано, що системна доступність становить $28,5 \pm 11,9\%$ при швидкості абсорбції нульового порядку $243,8 \pm 100,2$ мкг/кг/год. Значення C_{max} та T_{max} складають 256 ± 69 нг/мл та $70,9 \pm 0,6$ год відповідно. Орієнтовний період напіввиведення становить $88,2 \pm 13,6$ год, а загальний кліренс організму $0,53 \pm 0,17$ мл/год/кг.</p> <p>Щури (ІV введення)</p> <p>Одноразову внутрішньовенну ін'єкцію 25 мг/кг НС проводили самцям щурів Sprague Dawley. Зразки крові брали через 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45,</p>

	<p>60, 90, 120 та 180 хвилин після введення препарату. Концентрації диналбуфіну себакату та налбуфіну в плазмі визначали методом HPLC. НС не ідентифікувався у плазмі через 20 хвилин після введення. Орієнтовний період напіввиведення, безпосередньо, налбуфіну становив $1,5 \pm 0,6$ години, а об'єм розподілу - $8,5 \pm 1,6$ л/кг, загальний кліренс становив $76,2 \pm 33,5$ мл/хв/кг.</p> <p>Собаки (ІМ введення) Ін'єкцію НС, однократно, здійснювали у об'ємі 30 мг/кг, внутрішньом'язово, п'ятьом самцям гончих собак. Зразки крові отримували через 1, 2, 6, 24, 30, 48, 54, 72, 78, 96, 102, 120, 168 та 192 години після введення препарату. Концентрації диналбуфіну себакату та налбуфіну в плазмі визначали методом ВРХ. Параметри фармакокінетики були розраховані тільки для налбуфіну. Розраховано, що системна доступність налбуфіну становила $63,1 \pm 17,3\%$ при швидкості абсорбції нульового порядку $180,6 \pm 46,4$ мкг/кг/год. Значення C_{max} та T_{max} становили відповідно 149 ± 77 нг/мл та $92,6 \pm 45,4$ години. Орієнтовний період напіввиведення становив $27,7 \pm 9,9$ годин, а кліренс був у межах $1,2 \pm 0,6$ мл/год/кг. Середній час перебування у плазмі $73,2 \pm 10,6$ годин.</p> <p>Собаки (ІV введення) Одноразову внутрішньовенну ін'єкцію НС у об'ємі 20 мг/кг, здійснювали п'ятьом самцям бігль. Зразки крові брали через 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 та 360 хвилин після введення препарату. Концентрації диналбуфіну себакату та налбуфіну в плазмі визначали методом HPLC. Для НС період напіввиведення становив $1,0 \pm 0,2$ год, а сам об'єм розподілу НС складав $19,2 \pm 7,7$ л/кг. Середній час перебування у плазмі становив $1,5 \pm 0,2$ год, а загальний кліренс - $327,4 \pm 127,1$ мл/хв/кг. Очікуваний період напіввиведення конвертованого налбуфіну становив $2,0 \pm 0,7$ години, а об'єм розподілу - $14,8 \pm 5,8$ л/кг. Середній час перебування у плазмі - $3,3 \pm 1,0$ год, загальний кліренс - $65,7 \pm 14,1$ мл/хв/кг. Однократно, внутрішньовенно або підшкірно, ін'єкцію 1 мг/кг налбуфіну хлориду здійснювали щурам самцям CFN або щурам Charles River відповідно. Зразки крові отримували шляхом пункції серця з інтервалами часу до 60 хвилин після введення дози. У всіх досліджуваних видів (щури, собаки, людина) фармакокінетика налбуфіну, що вводився позасудинно, була найкраще описана двокамерною відкритою моделлю. Всмоктування препарату було швидким у всіх видів тварин, причому пікові рівні в крові досягалися незабаром після введення. Було показано, що у щурів значно коротший період напіввиведення з термінальної фази, ніж у собак чи людини. Обсяг розподілу у людини дещо більший за рахунок маси тіла, що свідчить про певне зв'язування препарату з тканинами.</p>
3) розподіл	<p>Дослідження розподілу у тканинах у щурів показало, що щойно перетворений налбуфін переважно розподілявся у нирках, легенях та серці після разового внутрішньом'язового введення масляного розчину НС. Дослідження зв'язування білків плазми крові <i>in vitro</i> з диналбуфіном себакатом показує, що обсяг зв'язування становить приблизно 93% у плазмі крові людини.</p> <p>Розподіл в тканинах у щурів Розподіл в тканинах щурів досліджували шляхом разового внутрішньом'язового введення НС в обсязі 110 мг/кг чотирьом самцям щурів Sprague Dawley. Концентрації НС та налбуфіну у плазмі, мозку,</p>

	<p>серці, нирках, легенях, печінці, селезінці, підшлунковій залозі, жировій клітковині, шлунку, вмісті шлунка, кістковому мозку, скелетних м'язях, кістках та яєчках визначали методом HPLC. Диналбуфіну себакат не був виявлений у жодній із тканин. Налбуфін переважно накопичувався у нирки, легенях та серці, досягаючи максимальної концентрації приблизно через 24 години після введення.</p> <p>Зв'язування з білками плазми крові людини</p> <p>Зв'язування <i>in vitro</i> НС з білками плазми крові визначали шляхом ультрафільтрації (UF) у концентрації 250 мкг/мл при 0°C з чотирьохгодинним центрифугуванням та ультрацентрифугуванням (UC) у різних концентраціях (10, 50 або 250 мкг/мл) за температури 0°C або 37°C протягом 4, 6, 8 або 18 годин.</p> <p>Концентрації диналбуфіну себакату та налбуфіну в плазмі визначали методом HPLC. Результати ультрафільтрації (UF) показують, що близько 90% НС зв'язувалося з білками плазми людини.</p> <p>Також дослідження розподілу НС у тканинах щурів проводили із застосуванням 6-[3H] налбуфіну, що вводився підшкірно у дозі 1 мг/кг. Через 1 та 3 години відповідно у мозку та плазмі не було виявлено жодної активності. Максимальний рівень тритію в кишечнику досяг 44% від загальної дози через шість годин після прийому. В іншому експерименті щурам внутрішньовенно вводили 6-[3H] налбуфіну у дозі 1 мг/кг та досліджували розподіл у тканинах. Результати цього експерименту узгоджувалися з попереднім; печінка містила найбільшу кількість (від 30 до 40%), при цьому кишкова тканина також показувала велику частку налбуфіну (від 25 до 35%). Рівень розподілу у мозку (15 хв) становив близько 0,2% від початкової дози. Очевидний період напіввиведення з плазми крові в цих дослідженнях (26 хв і 32 хв для внутрішньовенного та підшкірного шляхів введення, відповідно).</p> <p>Дослідження розподілу НС у тканинах повторювали на щурах із застосуванням 7, 8-[3H] налбуфіну, що вводився підшкірно разово або багаторазово у дозі 1 мг/кг щодня протягом 5 днів. Після 5 днів введення значна кількість радіоактивного елемента накопичувалась в печінці, м'язях та нирках, порівняно з рівнями, встановленими після одноразової дози.</p> <p>Максимальні рівні радіоактивного елемента в мозку спостерігалися протягом 30 хвилин після введення. Пікові рівні в печінці спостерігалися протягом 1 години після введення і майже повністю розсіювалися через 24 години.</p> <p>Розподіл 7, 8-[3H] налбуфіну також вивчали у щурів після підшкірного введення у дозі 10 мг/кг разово або після п'яти добових доз.</p>
4) метаболізм	<p>Було проведено чотири дослідження <i>in vitro</i> для вивчення метаболізму НС у щойно отриманій крові щурів, кроликів, собак та людини. Швидкість метаболізму НС у плазмі людини та тварин від найшвидшого до найповільнішого виглядає наступним чином: щур > кролик > людина > собака. Концентрації диналбуфіну себакату були вищими в еритроцитах, ніж у плазмі крові щурів, кроликів та собак.</p> <p>Цільна кров щурів</p> <p>Метаболічний період напіввиведення НС <i>in vitro</i> у свіжій цільній крові щурів, плазмі та еритроцитах становив $2,2 \pm 0,5$ хв, $2,8 \pm 0,5$ хв та $2,3 \pm 0,6$ хв відповідно. Понад 90% НС перетворювалося на налбуфін приблизно через 10 хв у цільній крові щурів. Концентрація НС та налбуфіну була вищою у еритроцитах, ніж у плазмі.</p>

	<p>Цільна кров кролів Метаболічний період напіввиведення НС <i>in vitro</i> у цільній крові кролика (плазмі та еритроцитах) становив $14,9 \pm 1,3$ хв, $7,0 \pm 0,03$ хв та $26,2 \pm 4,8$ хв відповідно. Понад 90% НС перетворювалося на налбуфін приблизно за 25 хв у свіжій цільній крові кролика. Концентрація НС та налбуфіну була вищою у еритроцитах, ніж у плазмі.</p> <p>Цільна кров собак Метаболічний період напіввиведення НС <i>in vitro</i> у свіжій цільній крові собак, (плазмі та еритроцитах) становив $30,5 \pm 0,8$ хв, $27,8 \pm 0,5$ хв та $33,4 \pm 1,4$ хв відповідно. Понад 90% НС перетворювалося на налбуфін приблизно за 95 хв у свіжій цільній крові собак. Концентрація НС та налбуфіну була вищою у еритроцитах, ніж у плазмі.</p> <p>Цільна кров людини Метаболічний період напіврозпаду <i>in vitro</i> у свіжій цільній крові людини, плазмі та еритроцитах складав $8,8 \pm 0,4$ хв, $9,0 \pm 0,4$ хв та $7,7 \pm 0,4$ хв відповідно. Понад 90% НС перетворювалося на налбуфін приблизно за 30 хв у свіжій цільній крові людини. Концентрації налбуфіну були вищими в еритроцитах, ніж у плазмі.</p> <p>Метаболіти налбуфіну в сечі у щурів досліджували шляхом введення 1 мг/кг підшкірно 6-[3Н] або 7, 8-[3Н] налбуфіну. Сечу збирали протягом 24 годин після введення препарату. Сеча щурів містила 14-гідрокси-7, 8-дигідроморфін, незмінений налбуфін та два інших неідентифікованих метаболіта.</p> <p>Зразки сечі також були отримані від собак, яким вводили підшкірно 1 мг/кг налбуфіну щодня протягом 5 днів. Зразки сечі собак показали присутність лише незмінного налбуфіну. Основним шляхом біотрансформації у собак є кон'югація (глюкуронування та/або сульфатування).</p> <p>У дослідженнях на людях, у 5 суб'єктів яким вводився немічений налбуфін у добовій підшкірній дозі 198 мг (4 введення), цілодобово збирали сечу. Серед метаболітів було виявлено 14-гідрокси-7-8-дигідроморфін, незмінений налбуфін та інший невпізнаний метаболіт. Сеча щурів містила додатковий неідентифікований метаболіт, якого немає в сечі людини. Один метаболіт був присутній у сечі людини, але не ідентифікувався в сечі щурів; 14-гідрокси-7, 8-дигідро-N-метилциклобутил норморфон.</p>
5) виведення	<p>Дослідження екскреції масляного розчину НС, що вводився внутрішньом'язово (ІМ) у щурів, показало, що НС не було виявлено у сечі або калі, а екскреція з сечею була основним шляхом виведення налбуфіну.</p> <p>Дослідження у щурів екскреції з сечею та калом Внутрішньом'язову ін'єкцію 75 мг/кг НС вводили, разово, п'ятьом самцям щурів Sprague Dawley. Сечу та кал зазвичай збирали з 12-годинним інтервалом протягом 7 днів. Контрольні проби сечі та калу збирали за 24 години до введення дози.</p> <p>Диналбуфіну себакат не було виявлено в сечі або калі. Швидкість екскреції налбуфіну збільшилася до максимального рівня приблизно 65 мкг/12 год, що відбулося протягом 36-48 годин після введення дози. Швидкість виведення налбуфіну з калом була відносно постійною протягом 7-денного періоду дослідження. Налбуфін переважно виділявся із сечею, при цьому 2,5% та 1% дозованого налбуфіну (за умови, що НС повністю перетворюється на налбуфін) виділялося відповідно з сечею та калом протягом 7-денного періоду дослідження.</p> <p>(NDA 18-024) FDA</p>

	<p>Фармакологічний огляд</p> <p>Дослідження екскреції проводили на щурах, яким одноразово підшкірно вводили 1 мг/кг 6-[3H] налбуфіну або 7, 8-[3H] налбуфіну. При використанні 6-[3H] налбуфіну екскреція з калом була основним шляхом виведення, і приблизно 35% радіоактивності виводилося із сечею протягом 18 годин. З 7,8-[3H] налбуфіном приблизно 50% дози було виявлено у сечі та приблизно 10-20%-у калі.</p> <p>Структуру екскреції налбуфіну також вивчали у чотирьох собак, яким вводили підшкірно 1 мг/кг налбуфіну щодня протягом 5 днів. Налбуфін, використаний у цьому експерименті, не містив радіоактивного ізотопу, аналіз проводився методом газохроматографічно-електронного захоплення.</p> <p>Лише 17% від загальної кількості налбуфіну, що містився у сечі, було некон'югованим; 83% були присутні у вигляді спряженої форми.</p> <p>Екскрецію налбуфіну з сечею людини вимірювали у шести пацієнтів, яким одноразово вводили ін'єкції 10 мг налбуфіну. Загальна екскреція налбуфіну та кон'югатів у відсотках від дози через 72 години коливалася між 1-26% із середнім значенням 7,1%. Екскреція через нирки завершувалась на третій день після введення.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Токсичність разової дози НС досліджували після введення масляного розчину НС, внутрішньом'язово щурам та собакам. Діапазон доз був між 3 - 1200 мг/кг та 30 - 300 мг/кг, відповідно. Середні летальні дози (LD50) були більш ніж 1200 мг/кг у щурів та 300 мг/кг у собак. Рівень при якому не виникало побічних ефектів (NOAEL) становив 3 мг/кг у щурів і менше 30 мг/кг у собак.</p> <p>Дослідження гострої токсичності у щурів при внутрішньом'язовому введенні.</p> <p>Разову внутрішньом'язову ін'єкцію 3, 30, 100, 300, 600 або 1200 мг/кг НС проводили шістьом групам (5/стать/група) щурів CD River Charles. Обсяги доз становили 0,04, 0,40, 1,33, 4,00, 8,00 та 16,00 мл/кг відповідно. Сьома група (n=5) була контрольною, в якій тварини отримувала кунжутну олію в чистому вигляді в дозі 8,00 мл/кг. Смертність, клінічні ознаки та маса тіла відслідковувались протягом 15-денного періоду дослідження. Макроскопічне обстеження було проведено для всіх тварин, які загинули протягом періоду дослідження, всіх тварин евтаназували після закінчення дослідження.</p> <p>Одна самка щура у групі з найвищою дозою (1200 мг/кг) померла на третій день дослідження. Клінічні дані, пов'язані з випробуваннями, включали підвищену активність або зниження активності (група з дозою 1200 мг/кг), осередковий набряк (300 мг/кг, 600 мг/кг та групи доз 1200 мг/кг). Не було помітних змін у тілі.</p> <p>Середнє значення летальної дози (LD50) НС вважається вищим за 1200 мг/кг для щурів після разового введення масляного розчину НС. NOAEL встановлюється як 3 мг/кг у щурів, оскільки видимих відхилень при розтині не спостерігалось у групі з дозою 3 мг/кг.</p> <p>Гостра токсичність у собак при внутрішньом'язовому введенні</p>

	<p>Разову внутрішньом'язову ін'єкцію 30 мг/кг, 100 мг/кг або 300 мг/кг НС вводили трьом групам собак бігль. Обсяги доз становили 0,40, 1,33 та 4,00 мл/кг відповідно. Четверта група (2/стать) служила контролем (0 мг/кг) і отримувала кунжутну олію в чистому вигляді в об'ємі дози 4 мл/кг. Показники смертності, клінічні ознаки, маса тіла, споживання їжі та споживання води спостерігалися протягом 15-денного періоду дослідження. Макроскопічне обстеження було проведено на всіх тваринах.</p> <p>Один самець та одна самка у групі високих доз (300 мг/кг) були евтаназовані на 4 та 9 день дослідження відповідно. Було зафіксовано зниження активності у тварин (групи з дозами 100 і 300 мг/кг), та збільшення слиновиділення. Помітних змін форми тіла тварин не спостерігалось. Споживання їжі зменшилося для групи 300 мг/кг, тоді як споживання води не змінювалось. Макроскопічні дані, що стосуються досліджень, обмежувалися місцем ін'єкції і включали зміну кольору, накопичення рідини та/або набряк. Усі ці результати були виявлені лише у групі з високими дозами (300 мг/кг).</p> <p>Середня летальна доза (LD₅₀) НС становила 300 мг/кг для собак після одноразового введення масляного розчину НС. Значення NOAEL становило менше 30 мг/кг у собак.</p> <p>Огляд з Фармакології FDA (NDA 18-024) щодо екскреції налбуфіну у щурів та собак.</p> <p>Токсичні дози налбуфіну у кількох видів тварин викликали симптоми, характерні для інших морфієподібних препаратів, тобто судоми, пригнічення центральної ціаноз, птоз та пілоерекція. Значення LD₅₀ при введенні внутрішньом'язово були 775 та 1200 ~ 1240 мг/кг для мишей та щурів відповідно. Щури-самці мали дещо нижчі значення LD₅₀, ніж самки.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Токсичність повторної дози масляного розчину НС оцінювали у 4-тижневих повторних дозах (один раз в три дні) при внутрішньом'язовому введенні щурам та собакам у дозах 30 - 300 мг/кг та 10 - 100 мг/кг відповідно. У щурів в місці ін'єкції могла виникати запальна реакція, що відображалось на змінах показників гематології та біохімії. У собак дослідження було припинено через два тижні через несподівану токсичність, яка пізніше була пов'язана із запаленням у місці ін'єкції.</p> <p>Токсикологічні дослідження за внутрішньом'язового введення щурам протягом 4 тижнів</p> <p>Масляний розчин налбуфіну себакату вводили внутрішньом'язово у трьох групах щурів CD River Charles® раз на три дні, 10 ін'єкцій, у дозі 30 мг/кг, 100 мг/кг або 300 мг/кг, всього було зроблено Дослідження проводились впродовж 4 тижнів. Обсяги доз становили 0,40, 1,33 та 4,00 мл/кг відповідно. Четверта група слугувала контролем (0 мг/кг) і отримувала кунжутну олію в чистому вигляді в об'ємі дози 4,00 мл/кг. Показники смертності, клінічні ознаки, маса тіла та споживання їжі відслідковувались протягом 4-тижневого періоду дослідження. Офтальмоскопічне обстеження проводилось до початку введення ЛЗ та в кінці 4 тижня. Оцінка можливого виникнення патології (гематологія, біохімія та аналіз сечі) проводилась після закінчення дослідження. Макроскопічні та мікроскопічні обстеження були проведені для всіх тварин, які загинули протягом досліджуваного періоду. Всіх тварин евтаназували після закінчення дослідження та оцінювали вагу внутрішніх органів.</p>

Під час дослідження загинули чотири самці та 4 самки у групі високих доз (300 мг/кг). Хоча смертність вважалася пов'язаною з ін'єкціями жодна морфологічна зміна не була встановлена як така, що стала причиною смерті.

За результатами гематологічного обстеження у самок у групі високих доз (300 мг/кг) було статистично достовірно зменшено середнє значення рівня еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту, а також збільшення сегментованих нейтрофілів, порівняно з контрольною групою. За результатами біохімічного обстеження у групах із середніми та високими дозами (100 та 300 мг/кг) спостерігалось збільшення глобуліну та зміна співвідношення альбумінів та глобулінів у плазмі крові.

Зниження рН сечі було відзначено у самок у групах доз 100 та 300 мг/кг у порівнянні з контрольною групою. Зміни рівнів білків сироватки крові, показників еритроцитів, лейкоцитів та нейтрофілів узгоджуються із запальною реакцією і корелюють зі змінами, що спостерігаються при мікроскопічному оцінюванні.

Макроскопічне дослідження показало, що зміни, пов'язані з введенням препарату, такі як накопичення рідини та зміна кольору, були помітними в місці ін'єкції як у контрольній, так і в досліджуваній групі. Висновки, пов'язані з випробуваннями, включали утворення вузликів і затвердіння у місці ін'єкції, і мікроскопічно виявлено, що вони були наслідком запальної реакції. Крім того, у кількох щурів у групі 300 мг/кг також спостерігалось червоне забарвлення легень, переважно через застій.

За даними мікроскопічно дослідження виявили хронічне запалення в місці ін'єкції, що спостерігалось у всіх групах, але тяжкість була дещо більшою у групах, які отримували досліджувану форму (особливо у групах з дозою 100 та 300 мг/кг). Інші зміни, пов'язані з випробуваннями, в місці ін'єкції включали гостре запалення, фібринозний ексудат та/або грануляційну тканину. Периваскуліт, що характеризується інфільтрацією нейтрофілів та мононуклеарних клітин у периваскулярному просторі, спостерігався у легнях щурів усіх груп, але тяжкість була більшою у групах із середніми та високими дозами (100 та 300 мг/кг). Крім того, у кількох щурів у групі доз 300 мг/кг також спостерігався набряк легень, що могло спричинити незначне збільшення їх маси. Запалення спостерігалось в тканинах, що оточують сідничний нерв. У деяких щурів у групі доз 300 мг/кг спостерігався екстрамедулярний гемопоез у селезінці.

Підводячи підсумок, повторне введення масляного розчину НС, внутрішньом'язово викликає несприятливі наслідки в місці ін'єкції. Ці ефекти спричинили запальну реакцію і корелювали зі змінами в гематології та біохімії. Тяжкість та/або частота цих змін були дозозалежними.

Токсикологічні дослідження за внутрішньом'язового введення собакам протягом 4 тижнів

Масляний розчин налбуфіну себакату вводили внутрішньом'язово у трьох групах собак породи бігль кожен третій день, у дозі 10 мг/кг, 30 мг/кг або 100 мг/кг НС у 4-тижневому дослідженні токсичності. Об'єми дози становили 0,13 мл/кг, 0,40 мл/кг та 1,33 мл/кг відповідно. Четверта група служила контролем (0 мг/кг) і одержувала кунжутну олію в чистому вигляді в об'ємі дози 1,33 мл/кг. Рівень доз у групі 100 мг/кг був знижений до 60 мг/кг (0,8 мл/кг) після 3 ін'єкцій через набряк у

місці ін'єкції. Відповідно, доза ін'єкції у контрольній групі, також була знижена до 0,8 мл/кг. Через несподівану та сильну токсичність, що спостерігалася у собак, дослідження було припинено приблизно через два тижні, коли було зроблено 5 ін'єкцій.

Протягом досліджуваного періоду спостерігали за смертністю, клінічними ознаками, масою тіла, споживанням їжі та споживанням води. Огляд та клініко-лабораторні обстеження, включаючи загальний аналіз та біохімічний крові, проводили до початку введення препарату та після закінчення дослідження. Для всіх собак було проведено повне макроскопічне обстеження. Вагу вибраних органів реєстрували для собак, яких піддавали евтаназії після закінчення дослідження.

Один самець у групі середніх доз (30 мг/кг) та одна самка у групі високих доз (60 та 100 мг/кг) були евтаназовані на 11 день дослідження. Один самець у групі високих доз (60 та 100 мг/кг) був евтаназований на 12 день дослідження. Макроскопічні спостереження у цих трьох собак, як правило, обмежувалися місцем ін'єкції. Вони включали важкі абсцеси та затвердіння (дві собаки; один самець у групі середніх доз та одна самка у групі високих доз) та помірний набряк та виразка шкіри (одна собака; один самець у групі високих доз). Регіональні лімфатичні вузли також були збільшені у двох самців. На підставі макроскопічних спостережень причина захворюваності не встановлена.

Під час дослідження було зафіксовано порушення функцій кінцівок та зниження активності. Крім того, тварини, яким вводили досліджуваний ЛЗ, мали набряки в місцях ін'єкцій або на задніх лапах. Не було помітних змін у вазі тіла. Споживання їжі у групі високих доз (300 мг/кг) було значно меншим. Спостерігалася поступове зниження споживання води, що було значним у групах самців, які отримували ЛЗ у середніх та високих дозах (30, 60 та 100 мг/кг). При термінальному фізичному огляді тверді ділянки та набряки були відзначені у всіх групах, але тяжкість та захворюваність були вищими у групах із середніми та високими дозами (30, 60 та 100 мг/кг).

Зміни гематологічних параметрів, пов'язані з тестовим ЛЗ, включали підвищення загального рівня лейкоцитів та сегментованих нейтрофілів, зниження рівнів еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту. Зміни біохімічних результатів, пов'язані з випробувальним ЛЗ, свідчать про наявність білків, що відповідає запальній реакції. Підвищення сироваткової активності аспаратамінотрансферази (АСТ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) у групах із середньою та високою дозами (30, 60 та 100 мг/кг) відповідало пошкодженню поперечносмугастих м'язів. Макроскопічний аналіз показав, що зміни, пов'язані з лікуванням, такі як затвердіння і набряк, були видимими у всіх групах, але ступінь тяжкості був пов'язаний з випробуваннями і збільшенням залежно від дози. У трьох евтаназованих собак були виразки на шкірі та/або абсцеси.

Огляд Фармакології (NDA 18-024)

Довготривалі дослідження токсичності протягом шести місяців проводилися на щурах та собаках. Ніяких незвичайних токсикологічних ефектів не відзначено. Спочатку були виявлені деякі мінімальні зміни у масі тіла та руховій активності. Розтин виявив дерматит та целюліт у місцях ін'єкцій у щурів. Легка та помірна алопеція в місцях ін'єкцій та у віддалених місцях спостерігалася як у щурів, так і у собак. У всіх випадках алопеція на віддалених ділянках була повністю оборотною. Дослідження було проведене на морських свинках, у яких безперервно

	росте шерсть. Не було продемонструвало алопеції, що могла бути викликана налбуфіном.
3) генотоксичність: in vitro	
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Мікроядерний тест на еритроцитах у мишей Генотоксичний потенціал НС оцінювали за допомогою мікроядерного тесту в периферичній крові у мишей. Одноразову внутрішньом'язову ін'єкцію 1,5, 3 або 7,5 мг НС здійснювали трьома групам мишам CD-1® (ICR). Три групи служили негативним контролем (фізіологічний розчин) та позитивним контролем (80 мг/кг циклофосфаміду; вводили внутрішньочеревно). Зразки крові були отримані через 48 та 72 години після введення дози, розмазані на предметних скельцях, покритих акридинним покриттям та забарвлені оранжевим кольором. Також забарвлювались та досліджувались мікроядерні поліхроматичні еритроцити за допомогою флуоресцентної мікроскопії. НС не інгібував еритропоез і не виявляв генотоксичної активності у мікроядерному тесті периферичної крові мишей. Враховуючи, що НС швидко розпадається до налбуфіну та себацинової кислоти (ендогенного метаболіту у людини) після всмоктування, подальших досліджень для оцінки генотоксичності НС не проводилося.
4) канцерогенність:	Довготривалі дослідження на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу з НС не проводилися, але були проведені щодо налбуфіну. Довготривалі дослідження канцерогенності проводили з налбуфіном у щурів (24 місяці) та мишей (19 місяців) шляхом перорального введення в дозах до 200 мг/кг (1180 мг/м ² для щурів; 600 мг/м ² для мишей) на добу. У дослідженнях не було знайдено жодних доказів потенційної канцерогенності у щурів та мишей.
довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження токсичності для репродуктивної системи та розвитку не проводилося з НС. Натомість було проведено дослідження налбуфіну. У дослідженні токсичності щодо репродуктивної функції у щурів налбуфін не впливав на фертильність самців і самок при підшкірних дозах до 56 мг/кг/добу або 330 мг/добу. Тератогенну дію диналбуфіну себакату не оцінювали, було проведено дослідження налбуфіну. Потенційний вплив налбуфіну на розвиток плоду вивчали у щурів та кроликів. Дослідження впливу налбуфіну на репродуктивну функцію проводили у щурів шляхом підшкірного введення налбуфіну до 100 мг/кг/добу або 590 мг/м ² /добу, а у кроликів шляхом внутрішньовенного введення налбуфіну до 32 мг/кг/день або 378 мг/добу. Результати цих досліджень не показали жодних доказів токсичності для розвитку плоду, включаючи тератогенність, або інші шкідливі ефекти. Нетератогенні ефекти диналбуфіну себакату не оцінювалися. Були проведені дослідження для налбуфіну. Потенційний вплив налбуфіну на пренатальний та постнатальний розвиток досліджували шляхом підшкірного введення щурам. Маса тіла та виживаність новонароджених були знижені при народженні та під час

	лактації, коли налбуфін підшкірно вводили самкам та самцям щурів до спарювання та протягом усього періоду гестації та лактації, або вагітним щурам протягом останньої третини вагітності та протягом усього періоду лактації у дозах від 14 до 56 мг/кг.
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	
б) місцева переносимість	Спеціальних досліджень місцевої переносимості масляного розчину НС не проводилося. Місцеву переносимість у місці ін'єкції оцінювали як частину досліджень токсичності за одноразового та повторних введень. Оцінку місцевої переносимості можна знайти в гострих, короткочасних та довгострокових токсикологічних дослідженнях, проведених для налбуфіну
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	Всього було виявлено по 5 домішок, ЛЗ НС. Серед них було 6 домішок (домішки 3, 4 і 5 з субстанції; домішки А, В та Е з готової лікарської форми). Звіт, що описує профіль безпеки цих домішок на основі хімічної структури та передбаченого метаболічного шляху, був поданий до Тайванського центру оцінки лікарських засобів (CDE) для огляду. Три з 6 домішок (Домішка 4 та 5 з лікарської речовини; Домішка Е з лікарського продукту) повинні були бути додатково кваліфіковані за допомогою додаткових досліджень токсичності для тварин (101IDX10021,4 та 101IDX10021,5). На основі дослідження біотрансформації, за даними якого більше 50% домішок 4, 5 та Е метаболізувалося протягом 90 хвилин у плазмі та/або мікосомах людини, першочергової уваги заслуговували ознаки токсичності у місці ін'єкції, де очікувалася найвища концентрація домішок. Таким чином, розширене дослідження токсичності разової дози проведені на щурах

	<p>для визначення потенційних домішок, що можуть мати токсичний ефект у місці ін'єкції.</p> <p>Якщо щурам давали 240 мг/кг НС, еквівалентна доза для людини (якщо враховувати площу поверхні тіла) становила $6 \cdot 240 \text{ мг/кг} \div 6,2 \approx 38,7 \text{ мг/кг}$. Оскільки клінічна доза НС становить 150 мг/добу, максимальна добова доза для людини (МДД) для людини вагою 60 кг становитиме $2,5 \text{ мг/кг}$. Таким чином, запас безпеки в цьому сценарії складе $38,7 \div 2,5 \approx 15$. Межа кваліфікаційної специфікації буде розрахована на основі добутку рівня домішок, помноженого на запас міцності. Наприклад, у цьому сценарії рівень домішок 0,05% у лікарському препараті дозволив би встановити межу кваліфікаційної специфікації $0,05\% \times 15 = 0,75\%$.</p>
інше	<p>Розширене дослідження токсичності за введення разової дози на щурах</p> <p>У розширеному дослідженні токсичності одноразової дози 240 мг/кг НС вводили внутрішньом'язово 15 самцям щурів Sprague-Dawley. Друга група була контролем (0 мг/кг), 10 і 5 тварин на групу, відповідно, були взяті для дослідження внутрішніх органів на наступний день після введення дози та після 14-денного періоду відновлення відповідно. Аналізувались такі показники як смертність, маса тіла, споживання їжі, морфологічні зміни, гематологія (згортання крові та біохімія сироватки) та гістопатологія (лише у місці ін'єкції).</p> <p>Інтенсивність змішаного клітинного запалення, що спостерігалася в результаті гістопатологічного дослідження місця ін'єкції, вважалася пов'язаною з випробувальним ЛЗ.</p> <p>Було проведено дослідження для порівняння відносної токсичності домішок бета-епімеру з альфа-епімером налбуфіну. У самців мишей значення LD50 альфа та бета-епімерів становили відповідно 555 та 660 мг/кг відповідно внутрішньочеревно. Тварини, яким давали епімер, продемонстрували втрату рухових функцій, задишку та тоніко-клонічні судоми. Смерть настала через зупинку дихання.</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Диналбуфін себакат (НС) - попередник налбуфіну, який є синтетичним змішаним агоністом-антагоністом (агоністом κ, антагоністом μ - рецепторів) опіоїдним анальгетиком, схваленим FDA для полегшення помірного та сильного болю в 1979 році.</p> <p>Високоліпофільний попередник, НС, на масляній основі, був розроблений, щоб забезпечити більшу тривалість знеболюючої дії, ніж його активна форма, налбуфін, при внутрішньом'язовому введенні. Дійсно, фармакодинамічні дослідження на щурах та морських свинках показали, що масляний розчин НС мав знеболюючий ефект у 5-9 разів довший, ніж при рівному молі налбуфіну. Подовжена тривалість знеболюючої дії узгоджується з профілем фармакокінетики НС-конвертованого налбуфіну, який продемонстрував уповільнене вивільнення та повільне всмоктування налбуфіну після внутрішньом'язового введення масляного розчину НС у щурів. Оскільки НС швидко перетворюється на налбуфін після надходження в кров, даний ЛЗ можна розглядати як лікарську форму налбуфіну з пролонгованим вивільненням.</p> <p>Профіль безпеки НС був досліджений у 6 токсикологічних дослідженнях, проведених з урахуванням вимог GLP, після разового та/або повторного внутрішньом'язового введення мишам, щурам та собакам.</p> <p>Важливо відзначити, що наявність маслянистих та/або коричневих виділень спостерігалися у щурів, яким вводили 100 або 300 мг/кг НС.</p>

У дослідженні токсичності разової дози, макроскопічних даних про зміни, пов'язані з лікуванням, не спостерігали у щурів, яким робили ін'єкції у дозі 240 мг/кг.
На основі великого масиву даних, через довге історичне використання налбуфіну як знеболюючого, подальших токсикологічних досліджень для оцінки профілю безпеки налбуфіну не проводилося. Інші компоненти НС з пролонгованим вивільненням - це допоміжні речовини, які загалом визнані безпечними для введення внутрьшньом'язово (наприклад, перераховані в Посібнику FDA з допоміжних речовин).

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(П.І.В.)

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)	Естезія® , розчин для ін'єкцій пролонгованої дії, 75 мг/мл.
2. Заявник	ПрАТ Фармацевтична фірма "Дарниця"
3. Виробник	Сінчунський завод ЮБІ Фарма Інк., Тайвань, Р.О.С./ Hsinchu Plant of UBI Pharma Inc., Taiwan, R.O.C.
4. Проведені дослідження:	Так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Повне (автономне) дослід з відомою діючою речовиною
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване з однократною дозою, дозозалежне, дослідження I фази для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики налбуфіну себакату (НС), при внутрішньом'язовому введенні у порівнянні з налбуфіном. SDE-001
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	27.06.2010 - 13.12.2010
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Тайвань
9. Кількість досліджуваних	28
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження було оцінка безпеки та місцевої переносимості при однократному введенні НС внутрішньом'язово, а також при збільшеннях доз порівняно з плацебо та налбуфіном. Проведення оцінки фармакокінетичних параметрів.

	<p>та фармакокінетики налбуфін себакату (НС) у порівнянні з разовим введенням ЛЗ Nubain® (налбуфін). Дослідження було проведено на 28 здорових добровольцях чоловічої та жіночої статі.</p> <p>Дослідження складалось з 5 періодів, в яких приймало участь 28 суб'єктів. Перший період лікування охоплював 4 добровольців, що не були рандомізовані та отримували разові внутрішньом'язові ін'єкції налбуфіну (Nubain®) 17 мг (0,85 мл) (N = 4).</p> <p>Через тиждень у групі добровольців, яким вводили НС (N = 6 у кожній; 4 - НС, 2 плацебо) збільшували дозу НС з можливим припиненням у випадку виникнення проблем з безпеки або при досягненні максимальної дози 150 мг. Момент припинення участі суб'єкта у дослідженні визначався як настання серйозного побічного явища у ≥ 2 суб'єктів у межах групи дослідження. Між періодами лікування НС/плацебо було три тижні, щоб визначити, чи має місце збільшення дози при введенні.</p> <p>Зразки плазми крові отримували від усіх суб'єктів протягом кожного періоду з метою проведення аналізу фармакокінетичних параметрів. Зразки плазми аналізували за допомогою відвалідованого аналітичного методу LC/MS/MS для визначення концентрації налбуфіну та, де це доцільно, концентрацій НС. Було проведено статистичний аналіз даних для порівняння.</p> <p>Стандартну оцінку безпеки та моніторинг також проводили для всіх суб'єктів дослідження</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вік від 18 до 40 років. 2. Чоловіки або не вагітні жінки, що не годують грудьми. 3. В межах $\pm 20\%$ від ідеального індексу маси тіла 4. Некурці (без прийому тютюнових або нікотин-вмісних продуктів, протягом 3 місяців до початку дослідження). 5. Підписали інформовану згоду

	<p>6. Гарний стан здоров'я, що визначається відсутністю клінічно значущих відхилень в анамнезі перед дослідженням, фізичним оглядом та плановою лабораторною оцінкою, як визначено дослідником.</p> <p>7. У жінок негативний тест на вагітність у сироватці крові, під час скринінгу та негативний тест на вагітність у сечі в день дослідження -1.</p> <p>8. Під час участі у дослідженні слід використовувати прийнятну форму контрацепції, відмінну від гормональних контрацептивів.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Група 2 – Внутрішньом'язово НС 75 мг (1.00 мл) або плацебо</p> <p>Група 3 – Внутрішньом'язово НС 100 мг (1.33 мл) або плацебо</p> <p>Група 4 – Внутрішньом'язово НС 125 мг (1.67 мл) або плацебо</p> <p>Група 5 – Внутрішньом'язово НС 150 мг (2.00 мл) або плацебо</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Внутрішньом'язово Налбуфін 17 мг (1.70 мл), (Nubain®)
15. Супутня терапія	Протягом 14 -денного періоду перед введенням можна було прийняти до п'яти (5) доз ≤ 1000 мг ацетамінофену або ≤ 400 мг ібупрофену; всі прийоми записували у вихідному документі та CRF - як супутню терапію.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність не оцінювалась в даному дослідженні
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпечність популяції оцінювалась у всіх суб'єктів, що отримували принаймні одну дозу досліджуваного ЛЗ.</p> <p>Усі 28 суб'єктів були включені в аналіз даних безпеки.</p>
18. Статистичні методи	<p>Офіційний статистичний аналіз фармакокінетичних параметрів налбуфіну або НС не проводився. Зведена статистика була представлена для кожного фармакокінетичного параметра та включала: n, середнє значення, медіану, стандартне відхилення, мінімум, максимум та коефіцієнт варіації.</p> <p>Додатковий аналіз для оцінки пропорційності</p>

	<p>доза може бути виконаний за наявності достатніх даних. Додаткова інформація щодо програмного забезпечення та методів, що використовуються для визначення фармакокінетичних параметрів та статистичного аналізу, була викладена у Плані аналізу даних для цього дослідження.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	28 здорових добровольців (21-26 років, середня вага 67.6-83.3 кг)
20. Результати ефективності	Оцінка ефективності в даному дослідженні не проводилась
21. Результати безпеки	<p>Жоден суб'єкт не мав серйозних побічних явищ і жоден суб'єкт не припинив дослідження через побічну реакцію. Внутрішньом'язове введення НС здоровим добровольцям було безпечним і добре переносилося. Повідомлялося, що протягом періоду лікування 10 з 20 пацієнтів мали 20 побічних явищ у групах НС, а 3 з 8 суб'єктів мали 4 побічні ефекти у групі плацебо. Ці побічні ефекти включали біль у місці ін'єкції, лихоманку, запаморочення та нудоту. Тяжкість цих 24 побічних явищ була легкою. Не було виявлено істотної різниці між групами НС та групою плацебо у кількості побічних явищ, кількості пацієнтів з побічними явищами, кількості тяжкості побічних явищ та кількості відношень побічних явищ.</p> <p>Протягом усього періоду лікування не було отримано жодних критичних сигналів при фізичному огляді, ЕКГ, оцінці місця ін'єкції та лабораторних аналізах.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Фармакокінетичні властивості налбуфіну у здорових добровольців після внутрішньом'язового введення себакоїл налбуфіну естеру (налбуфіну себакату-НС) та традиційного налбуфіну (Nubain®) були порівняні у звіті дослідження. Було показано, що період напіввиведення у груп з НС був довшим, ніж у групі з налбуфіном (Nubain®), як ми очікували.</p> <p>Можна зробити висновок, що фармакокінетичні властивості SDE були успішно</p>

	<p>охарактеризовані; налбуфін C_{max}, AUC та D_{∞} (μ) показав хорошу лінійну кореляцію з дозою НС; Протягом усього періоду лікування спостерігалися побічні реакції, що підлягають оцінці, під час фізикальних оглядів, показників життєдіяльності, електрокардіограми, оцінки місця ін'єкції та лабораторних вимірювань; внутрішньом'язове введення НС здоровим добровольцям було безпечним і добре переносилося.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Директор з регуляторних питань
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»



Торгун О.П.

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)	Естезія[®], розчин для ін'єкцій пролонгованої дії, 75 мг/мл.
2. Заявник	ПрАТ Фармацевтична фірма "Дарниця"
3. Виробник	Сінчунський завод ЮБІ Фарма Інк., Тайвань, Р.О.С./ Hsinchu Plant of UBI Pharma Inc., Taiwan, R.O.C.
4. Проведені дослідження:	Так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Повне (автономне) дослідження з відомою речовиною
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване з однократною дозою, з чотирма дозами, дослідження I фази. Оцінка безпеки, переносимості та фармакокінетики внутрішньом'язових ін'єкцій (налбуфіну себакату - НС) у порівнянні з внутрішньом'язовими ін'єкціями налбуфіну CAR00202
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	21.05.2003 - 12.09.2003
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	28 суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження була оцінка безпеки та місцевої переносимості однократного введення, внутрішньом'язово, налбуфіну себакату (НС) при різних дозах 18,75 мг, 37,5 мг, 56,25 мг та 75,0 мг. Вторинна мета цього дослідження - провести попередню фармакокінетичну оцінку

	налбуфіну та НС.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Фаза I, одноцентрове, рандомізоване, з однократним дозуванням та схемою збільшення дози. Дослідження складалося з 2 періодів Суб'єкти, які відповідають усім критеріям включення/виключення, були рандомізовані для участі в одному з наступних досліджень (6 суб'єктів):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дослідження А: НС 75 мг (1.0 мл), внутрішньом'язово - Дослідження В: НС 112.5 мг (1.5 мл), внутрішньом'язово - Дослідження С: НС 150 мг (2.0 мл), внутрішньом'язово <p>Дослідження А та В проводились паралельно протягом періоду I. Дослідження С проводилось у періоді 2 після 3-тижнів, протягом якого інформація безпеки за I період була оцінена спонсором та дослідником. Протягом кожного періоду дослідження суб'єкти перебували на клінічній базі з моменту реєстрації (за день до введення дози, день-1), завершення суб'єктом участі у дослідженні було заплановане на 7 день (після відбору зразка), після 168 годин з моменту введення досліджуваного препарату). У суб'єктів щодня відбирали проби для оцінки фармакокінетичних параметрів, протягом 8-11 днів. Протягом кожного періоду дослідження, кров збирали у встановлений час для фармакокінетичного аналізу. Оцінку параметрів безпеки проводили протягом періоду дослідження та наприкінці дослідження.</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років. Жінки дітородного віку повинні були користуватися медично прийнятною формою контрацепції протягом усього періоду дослідження, а також мати негативний тест на вагітність у сироватці крові, під час скринінгу та негативний тест на вагітність у сечі під час реєстрації на клінічній базі 2. Вага тіла в межах 15% від стандартів компанії Metropolitan Life Insurance з 1983 року 3. Здатні ефективно комунікувати з персоналом дослідження 4. Відсутність, на думку дослідника, етично значущого захворювання або відхилення від норми, що визначалось анамнезом, психіатрією, фізичним оглядом та оцінкою лабораторних аналізів,

	<p>проведеними під час скринінгового візиту або при надходженні до клінічного сайту.</p> <p>5. Проведена електрокардіограма з 12 відведеннями (ЕКГ) без будь-яких клінічно значущих відхилень частоти, ритму, інтервалів або провідності, як визначено дослідником.</p> <p>6. Некурці, визначені як такі, що не курили за 6 місяців до скринінгу.</p> <p>7. Належним чином поінформовані про характер та ризику дослідження та надали письмову інформовану згоду перед скринінгом</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Налбуфіну себакат (НС), розчин для ін'єкцій пролонгованої дії, 75 мг/мл.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-NUBAIN® (Налбуфіну гідрохлорид), 17 мг/мл, розчин для ін'єкції
15. Супутня терапія	У цьому дослідженні не було супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка ефективності у цьому дослідженні не проводилась.
17. Критерії оцінки безпеки	Стандартизовані лабораторні аналізи були отримані під час скринінгу, наприкінці дослідження та відповідно до клінічних показань, протягом усього дослідження. Фізичні огляди проводилися на скринінгу, в день - 1, і на виході з дослідження. Життєві показники (температура, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, частота дихання) були отримані під час скринінгу, у встановлений час протягом усього дослідження, в кінці дослідження та відповідно до клінічних показань протягом усього дослідження. Крім того, пульсоксиметрію безперервно контролювали протягом 24 годин для групи 1 та протягом 72 годин для груп 2-5, результати реєстрували у час, визначений протоколом. Місце ін'єкції оцінювали до введення та через певні проміжки часу після введення, протягом 24 годин для групи 1 та у певний час протягом 12 днів. Впродовж усього дослідження відстежувалися побічні явища.
18. Статистичні методи	Зведена статистика була представлена для кожного фармакокінетичного параметра і включала: n, середнє значення, медіану, SD, мінімум, максимум та коефіцієнт варіації
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік,	Здорові добровольці, що не палять, чоловіки та невагітні жінки, що не годують груддю, у віці 18–40 років, у межах $\pm 20\%$ ідеальної маси тіла, які

раса, тощо)	надали письмову інформовану згоду.
20. Результати ефективності	Оцінка ефективності не проводилась в даному дослідженні
21. Результати безпеки	<p>НС добре переносився. Як і очікувалося, НС мав подібний профіль безпеки з контрольним ЛЗ, найчастіше повідомлялося про такі побічні ефекти, як головний біль, запаморочення, нудота та сонливість. Усі побічні явища, про які повідомляли суб'єкти, що отримували НС, були легкими. Лише один суб'єкт повідомив про несприятливі явища, що, ймовірно, були пов'язані з досліджуваним ЛЗ. Більшість суб'єктів, що отримували НС, повідомили, що вони не відчували побічних реакцій або мали легкі прояви в місці ін'єкції, лише 1 (25%) суб'єкт повідомив про помірну побічну реакцію. Суб'єкт, який отримував плацебо, повідомляв про подібні побічні ефекти, включаючи головний біль, нудоту та блювоту. Жоден суб'єкт у будь-якій групі лікування не повідомив про серйозні побічні ефекти у місці ін'єкції або ті, що потребували лікування. Між скринінгом та виходом з дослідження не повідомлялося про клінічно значущі тенденції або зміни в показниках лабораторних аналізів. У восьми пацієнтів (2 з 4 у групі контрольного лікування, 2 з 4 у групі лікування А, 2 з 5 у групі лікування В, чверть пацієнтів у групі лікування С, чверть пацієнтів у групі лікування D) спостерігалось тимчасове збільшення частоти серцевих скорочень до ≥ 100 уд/хв після введення досліджуваних ЛЗ. Не повідомлялося про серйозні побічні явища або летальні випадки. Жодне несприятливе побічне явище не призвело до виходу з дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Фармакокінетика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - налбуфіну себакат (НС) швидко перетворюється на налбуфін, оскільки всі концентрації НС у плазмі крові були нижчі за межі кількісного визначення - Кінцевий період напіввиведення налбуфіну у вигляді НС був у 5-12 разів більшим, ніж під час прийому налбуфіну - Вплив налбуфіну (AUC_{0-inf}) після одноразового внутрішньом'язового введення НС збільшився пропорційно дозі у діапазоні 18-75 мг. <p>Безпека:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Збільшення доз НС добре переносилися, а частота клінічних побічних явищ була подібною серед групи лікування та плацебо

	<ul style="list-style-type: none">- Усі суб'єкти, які отримували НС, повідомляли про побічні явища, які мали легкий характер, і лише один суб'єкт повідомив про побічне явище, яке було визначено, пов'язано з досліджуваним препаратом- Не було виявлено жодних тенденцій у лабораторних показниках сироватки крові або гематології між етапом скринінгу та в кінці дослідження, і жодне лабораторне значення не було клінічно значущим- Повідомлялося, що у деяких суб'єктів тимчасово збільшилась кількість серцевих скорочень після введення досліджуваного препарату разом із введенням НС; однак це також було відзначено в групі лікування, яка отримувала еталонний продукт. Повідомлялося, що жоден із цих суб'єктів не потребував лікування чи втручання.- Не повідомлялося про серйозні побічні явища.
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Директор з регуляторних питань
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»



Торгун О.П.

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)	Естезія® , розчин для ін'єкцій пролонгованої дії, 75 мг/мл.
2. Заявник	ПрАТ Фармацевтична фірма "Дарниця"
3. Виробник	Сінчунський завод ЮБІ Фарма Інк., Тайвань, Р.О.С./ Hsinchu Plant of UBI Pharma Inc., Taiwan, R.O.C.
4. Проведені дослідження:	Так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	За повним досьє (автономним досьє); З відомою діючою речовиною
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, дослідження однократного введення налбуфіну себакату (НС) для оцінки безпеки та ефективності) при болі після гемороїдектомії. SDE-2-001
6. Фаза клінічного випробування	II/III
7. Період проведення клінічного випробування	29 грудня 2012 – 14 квітня 2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Тайвань
9. Кількість досліджуваних	221 суб'єкт (Безпека: 109 суб'єктів у НС групі; 112 суб'єктів у плацебо групі) було рандомізовано у дослідженні.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було визначення безпеки та ефективності разового введення НС, внутрішньом'язово або підшкірно, до операції пацієнтам, що мали пройти планову гемороїдектомію, та оцінка безпеки і ефективності НС порівняно з плацебо.

	<p>Фармакокінетичну оцінку також було проведено у 24 пацієнтів.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Рандомізоване, плацебо-контрольоване, з однократною дозою, паралельне дослідження, яке було проведено з 200 пацієнтами чоловічої та жіночої статі для оцінки безпеки, ефективності та фармакокінетики внутрішньом'язової ін'єкції ефіру себакоїлдиналбуфіну (НС).</p> <p>Група 1 – внутрішньом'язово НС Група 2 – внутрішньом'язово плацебо</p> <p>Дослідження складалось з одного періоду. 200 суб'єктів з гемороїдальною хворобою були рандомізовані у дві групи дозування. Перед операцією з приводу геморою суб'єктам одноразово внутрішньом'язово вводили НС або плацебо. Післяопераційна аналгезія передбачала введення кеторолаку за вимогою протягом перших двох днів (1-й та 2-й дні) та пероральне застосування кеторолаку за необхідності протягом наступних 5 днів (3–7-й день). Суб'єкти перебували під наглядом протягом 7 днів після введення досліджуваного препарату. Щоб уникнути побічних ефектів кеторолаку з боку ШКТ суб'єктам одночасно внутрішньовенно вводили блокатор H₂-рецепторів циметидин. Для фармакокінетичного аналізу зразки плазми були отримані від 24 суб'єктів, які отримували НС або плацебо протягом періоду дослідження. Зразки плазми аналізувались за допомогою відвалідованої аналітичної процедури для визначення концентрацій НС та налбуфіну.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Суб'єкти, що брали участь в дослідженні, мали відповідати всім наведеним нижче критеріям:</p> <p>Чоловіча або жіноча стать, вік ≥ 20 років на момент скринінгу.</p> <p>Заплановано ексцизійну гемороїдектомію (2,3 стадії).</p> <p>1-3 клас за класифікацією Американського товариства анестезіології, фізичний клас 1-3.</p> <p>Значення клінічних лабораторних показників удвічі не перевищують референтні значення або</p>

	<p>наявні відхилення від норми вважаються дослідником незначущими.</p> <p>Здатність та готовність надавати інформовану згоду, дотримуватись графіку візитів та заповнювання усіх оцінок дослідження та опитувальників.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Налбуфіну себакат (НС), 75 мг/мл, масляний р-н. внутрішньом'язова ін'єкція
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Налбуфін (Nubain [®]), внутрішньом'язова ін'єкція
15. Супутня терапія	Уся супутня терапія, що приймалась суб'єктами у дослідженні була задокументована дослідником у звіті про клінічне дослідження та представлена.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка:</p> <p>Оцінка болю (інтенсивність болю, що залежить від часу) обчислюється як площа під кривою інтенсивності болю VAS через 48 годин після операції. Для визначення інтенсивності, біль вимірюється візуальною аналоговою шкалою (VAS). Оцінка болю починається безпосередньо перед першим застосуванням Кеторолак, а також у 1±0.1, 2±0.1, 3±0.1, 4±0.25, 8±0.5, 12±0.5, 16±0.5, 20±0.5, 24±1, 28±1, 32±2, 36±2, 40±2, 44±2, 48±2 години після операції.</p> <p>Вторинні кінцеві точки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Загальна кількість (мг) кеторолаку, що вводиться, протягом 48 годин після операції. 2. Оцінка болю, виміряна за допомогою шкали VAS протягом 3-7 дня вранці та ввечері, а також під час спеціальних подій, таких як дефекація. 3. Час та частота споживання, від закінчення операції до першого прийому кеторолаку автоматично фіксується. 4. Опис болю 5. Всім суб'єктам було запропоновано задокументувати споживання перорального кеторолаку у щоденнику пацієнтів. 6. Задоволення пацієнтів: Під час останнього візиту кожному досліджуваному було задано наступне питання: «Наскільки ви були

	<p>задоволені післяопераційним знеболенням»? Суб'єктів просили класифікувати себе як "дуже задоволені", "задоволені", "непевні", "незадоволені" або "дуже незадоволені"</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Частота побічних явищ (НП). 2. Середня зміна показників життєдіяльності від базових до оціночних візитів та інших оцінок безпеки. 3. Середня зміна від базового відвідування до оціночних візитів у кількісних результатах лабораторних перевірок безпеки (включаючи гематологічні та біохімічні тести та аналіз сечі)
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи:</p> <p>Ефективність:</p> <p>Первинна кінцева точка:</p> <p>Інтенсивність болю аналізували в окремі моменти часу та за допомогою AUC. Середні значення AUC₀₋₂₄ години та AUC₀₋₄₈ годин для НС та плацебо були розраховані за допомогою трапецієподібного методу. Ці значення порівнювали за допомогою моделі ANOVA з основними ефектами для лікування та дослідження.</p> <p>Вторинна кінцева точка:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Загальна кількість (мг) кеторолаку, що вводиться за допомогою PCA, через 48 годин після операції <p>Модель ANOVA використовувалась як основна при дослідженні основних ефектів лог-трансформованих даних, що були використані для порівняння груп лікування.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Оцінка болю, виміряна за допомогою шкали VAS протягом 3-7 дня вранці та ввечері, а також під час спеціальних подій, таких як дефекація: <p>Оцінки болю, виміряного за шкалою VAS, під час особливих подій у День 1-7 та День 3-7 вранці та ввечері, відповідно, були проаналізовані за допомогою ANOVA.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Час від закінчення операції до першого отримання кеторолаку: <p>Час від кінця операції до першого прийому кеторолаку оцінювали за допомогою методу</p>

	<p>Каплана-Мейера, а також тестів логарифмічного рангу також використовували для порівняння НС та плацебо щодо розподілу часу до першого післяопераційного застосування ліків кеторолаку.</p> <p>4. Короткий опис болю</p> <p>Питання короткого опису болю, засновані на рейтингових шкалах, були проаналізовані з використанням моделі ANOVA з лікуванням та місцем дослідження як основними ефектами та представлені по днях.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом 209 суб'єктів склали популяцію мІТТ. Загальний середній вік становить $43,8 \pm 11,7$ років; середній зріст $163,9 \pm 8$ см; середня вага $63,7 \pm 11,7$ кг; середній ІМТ становить $23,6 \pm 3,4$; Стать: 98 чоловіків (46,9%) та 111 жінок (53,1%). Демографічні характеристики обох груп лікування порівняні, і не спостерігається статистично значущих відмінностей у будь-якій з усіх демографічних характеристик (на рівні значущості 0,05).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У цьому дослідженні взяли участь 221 пацієнт, завершили загалом 209 пацієнтів у популяції МІТТ (181 пацієнт у популяції ПП), лікування болю після гемороїдектомії, підходять по демографічним показникам, історії хвороби, та розподілені у групи НС та плацебо.</p> <p>Основна мета цього дослідження - оцінити ефективність застосування НС порівняно з плацебо для полегшення болю через 48 годин після гемороїдектомії у популяції МІТТ. Це дослідження продемонструвало, що інтенсивність болю, обчислена як $AUC_{0-48} VAS$, була значно нижчою у групі НС порівняно з групою, яка отримувала плацебо, як у популяції мІТТ (209,93 проти 253,53, $p = 0,0052$), так і в популяції РР (207,46 проти 254,91, $p = 0,0039$).</p> <p>На додаток до первинного висновку щодо ефективності, вторинні висновки щодо ефективності такі:</p> <p>1. Кількість споживання анальгетиків (кеторолак) протягом 48 годин після</p>

	<p>гемороїдектомії у групі НС була меншою, ніж у групі плацебо (50,06 проти 82,33 мг) зі статистичним рівнем достовірності 5%.</p> <p>2. Середній час від кінця операції до першого застосування знеболювального препарату у групі НС (4,67 години) був збільшений порівняно з тим у групі плацебо (4,32 години), зі статистичною значимістю ($p = 0,0119$). Різниця була більш вираженою між групами лікування на 75-му процентилі (11,37 години проти 6,70 годин). Середній час від кінця операції до першого застосування знеболювального препарату у групі НС та плацебо становив 9,41 години та 5,54 години відповідно.</p> <p>3. Не було статистично значущої різниці в інтенсивності болю, що оцінювалася в кожній точці часу протягом 3-7-го дня, а також кількість особливих подій, вираженість болю (за винятком 2-го дня), перешкоди, виміряні за допомогою ІМП, або задоволеність пацієнта післяопераційним знеболенням після операції в цьому дослідженні; однак середнє споживання перорального кеторолаку після 48 годин після гемороїдектомії було нижчим у групі НС, ніж у групі плацебо (51,36 мг проти 73,30 мг). Слід зазначити, що інтенсивність болю (VAS) не регулювалася кількістю препарату, використаного для знеболення протягом 3 дня до останнього відвідування (7-10 день); тому показники VAS могли бути під впливом інших анагетичних засобів.</p>
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні оцінка безпеки була проаналізована на популяції суб'єктів, що включала 221 рандомізованих пацієнтів, які отримували разову дозу досліджуваного препарату (внутрішньом'язова ін'єкція 150 мг НС/2 мл або плацебо) перед гемороїдектомією. Всього 138 (62,4 %) суб'єктів у популяції безпеки повідомили про несприятливий ефект; 76 осіб (69,7 %) у групі НС та 62 суб'єкти (55,4 %) у групі плацебо. Часто повідомлялося про побічні реакції (частота $\geq 10\%$) у групі НС або</p>

групі плацебо включали пірексію (37,6 % та 17,9 % відповідно), запаморочення (16,5 % та 3,6 % відповідно), запор (11,9 % та 10,7 % відповідно) та дизурію (відповідно 11,0% та 9,8%).

Побічні реакції, пов'язані з ЛЗ, у групі НС та групах плацебо були: пірексія (16,5 % та 8,9 % відповідно), запаморочення (6,4 % та 0,9 % відповідно), блювота (2,8 % та 0 % відповідно), нудота (1,8 % та 0 % відповідно), сонливість (0,9 % та 0 % відповідно), біль у животі (0 % та 0,9 % відповідно) та головний біль (0 % та 0,9 % відповідно).

Більшість небажаних реакцій (81,7%), 77,1% у групі НС та 88,3% у групі плацебо були визнані малоймовірними або не пов'язаними з медикаментозним лікуванням. Що стосується тяжкості побічних явищ, 84,7% та 93,7% несприятливих явищ були оцінені як легкі у групі НС та плацебо відповідно. Було лише 3 несприятливі події, оцінені як важкі за ступенем тяжкості, серед яких лише одна подія (запаморочення) сталася на 3 -й день, у групі НС було визначено, що вона, ймовірно, пов'язана з лікуванням, і подія пройшла на 4 -й день. Інші два випадки - анемія та анальна кровотеча на місці операції - траплялися у одного і того ж пацієнта у групі плацебо, і було визначено, що вони не пов'язані з лікуванням.

Згідно з результатами оцінки місця ін'єкції, у групі НС було 30 суб'єктів, а у 7 пацієнтів у групі плацебо під час дослідження в обох групах лікування спостерігалася еритема або набряк у місці ін'єкції (27,5% проти 6,3%). Середній час відновлення у групі НС більший, ніж у групі плацебо (16,6 проти 2,7 годин), але більшість суб'єктів з реакцією на місці ін'єкції одужували без еритеми чи набряку, які були присутнім під час останнього відвідування.

Під час останнього візиту у значної частини суб'єктів (80 пацієнтів у групі НС; 105 пацієнтів у групі плацебо) не було ні еритеми, ні набряку в місці ін'єкції. У групі НС було 26 суб'єктів з

	<p>місцевою реакцією на місце ін'єкції більш ніж 0 ступеня, тоді як під час останнього візиту жодного суб'єкта у групі плацебо не було. Дванадцять із вищевказаних 26 суб'єктів не мали еритеми або набряку в місці ін'єкції. Серед інших 14 суб'єктів з реакцією на місці ін'єкції у групі НС, 3 суб'єкти мали еритему, 10 суб'єктів мали як еритему, так і набряк, а один суб'єкт отримав медичну допомогу з приводу еритеми та набряку в місці ін'єкції. У семи з цих 14 суб'єктів реакція на місці ін'єкції спостерігалася лише під час останнього візиту, при цьому реакція (ступінь 0) та еритема чи набряк (ступінь 1) не спостерігалася в інші моменти оцінювання. Він припустив, що реакція в місці ін'єкції є незначною для більшості суб'єктів.</p> <p>У цьому дослідженні було зареєстровано 10 серйозних побічних явищ (СПЯ) (8 у групі НС; 2 події у групі плацебо). П'ять СПЯ, у групі НС, були пов'язані з лихоманкою (4 помірні та 1 легка за ступенем тяжкості), що призвело до госпіталізації або тривалої госпіталізації. Інші 5 СПЯ включали анальну кровотечу в місці операції, утруднене виділення сечі, гостру затримку сечі, целюліт у місці ін'єкції та інфекцію сечовивідних шляхів.</p> <p>Було визначено, що всі СПЯ є малоймовірними або не пов'язаними з досліджуваним лікуванням, за винятком двох суб'єктів у групі НС: у одного з них на 3 -й день спостерігалася лихоманка, і його оцінювали як „ймовірно пов'язаного”, також підозрювалось, що це могло бути пов'язано з інфекцією операційної рани; інший суб'єкт відчув лихоманку на 4-й день із відзначенням гною та набряку на місці анального хірургічного втручання, який був оцінений як „можливо, пов'язаний” з досліджуваним лікуванням. Обидва СПЯ були оцінені як легкі за ступенем тяжкості, і один з цих суб'єктів одужав через добу після лікування антибіотиками, тоді як інший суб'єкт видужав на 7 день.</p>
22. Висновок (заключення)	Ефір себакоїлдиналбуфіну або налбуфіну

себакат (НС) - синтетичний попередник налбуфіну з тривалою дією, який був розроблений для ефективного способу знеболення. Це ключове дослідження було проведено, щоб продемонструвати ефективність та безпеку одноразового внутрішньом'язового НС (150 мг/2 мл), що вводиться перед операцією з геморою.

Результати оцінки ефективності в цьому дослідженні були представлені наступним чином:

1. Дане дослідження показало, що інтенсивність болю, обчислена як $AUC_{0-48} VAS$, була значно нижчою у групі НС порівняно з групою, яка отримувала плацебо ($p = 0,0052$).

2. Кількість споживання анальгетиків (кеторолак РСА) протягом 48 годин після гемороїдектомії у групі НС була меншою, ніж у групі плацебо (50,06 мг проти 82,33 мг) зі статистичним рівнем достовірності 5%.

3. Середній час від кінця операції до першого застосування знеболювального засобу у групі НС (4,67 години) був збільшений порівняно з тим, що був у групі плацебо (4,32 години), зі статистичною достовірністю ($p = 0,0119$). Середній час від кінця операції до першого застосування знеболювального препарату у групі НС та плацебо становив 9,41 години та 5,54 години відповідно.

4. Не було статистично значущої різниці в інтенсивності болю, що оцінювалася в кожний момент часу протягом 3-7 дня, однак середнє споживання перорального кеторолаку після 48 годин після гемороїдектомії було нижчим у групі НС, ніж у групі плацебо (51,36 мг проти 73,30 мг). Слід зазначити, що інтенсивність болю (VAS) не регулювалася кількістю рятувального препарату, використаного для знеболення протягом 3 дня до останнього відвідування (7-10 день); тому показники VAS могли бути замасковані іншим використанням анальгетиків.

У цьому дослідженні загалом 138 (62,4%)

суб'єктів у популяції повідомляли про побчні явища (ПЯ); 76 осіб (69,7%) у групі НС та 62 суб'єкти (55,4%) у групі плацебо. Більшість небажаних реакцій (81,7%), 77,1% у групі НС та 88,3% у групі плацебо були визнані малоймовірними або не пов'язаними з медикаментозним лікуванням, і більшість побічних ефектів оцінювалися як легкі у групі НС та плацебо відповідно (84,7% проти 93,7%). Побічні реакції, пов'язані з лікуванням, у групі НС та плацебо були: пірексія (19,3% та 8,9% відповідно), запаморочення (8,3% та 0,9% відповідно), блювота (2,8% та 0% відповідно), нудота (1,8% та 0% відповідно), сонливість (0,9% та 0% відповідно), біль у животі (0% та 0,9% відповідно) та головний біль (0% та 0,9% відповідно).

У цьому дослідженні було зареєстровано 10 СПЯ. Було визначено, що всі серйозні побічні ефекти є малоймовірними або не пов'язаними з досліджуваним лікуванням, за винятком двох суб'єктів, у яких у групі НС була помірна лихоманка.

Згідно з результатами оцінки місця ін'єкції, у групі НС було 30 суб'єктів, а у 7 пацієнтів у групі плацебо під час дослідження в обох групах лікування спостерігалася еритема або набряк у місці ін'єкції (27,5% проти 6,3%). Середній час відновлення у групі НС був більший, ніж у групі плацебо (16,6 проти 2,7 годин), але більшість суб'єктів з реакцією на місці ін'єкції одужували без еритеми чи набряку, які були присутнім під час останнього відвідування. Припускається, що реакція в місці ін'єкції є незначною для більшості суб'єктів.

Результати клінічної лабораторної оцінки не показали відхилень від нормального діапазону. Що стосується результатів фізикального обстеження, ЕКГ та показників життєдіяльності, жодного відхилення або додаткового ефекту з клінічним значенням не було виявлено ні в одній з груп лікування.

	<p>Результати оцінки ефективності та безпеки цього дослідження продемонстрували, що одноразова внутрішньом'язова ін'єкція НС у дозі 150 мг/2 мл ефективна для полегшення болю, що супроводжувалося зменшенням потреби в додатковій анальгезії у пацієнтів після гемороїдектомії; при цьому проблем безпеки не спостерігалось.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Директор з регуляторних питань
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»



Торгун О.П.

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)	Естезія® , розчин для ін'єкцій пролонгованої дії, 75 мг/мл.
2. Заявник	ПрАТ Фармацевтична фірма "Дарниця"
3. Виробник	Сінчунський завод ЮБІ Фарма Інк., Тайвань, Р.О.С./ Hsinchu Plant of UBI Pharma Inc., Taiwan, R.O.C.
4. Проведені дослідження:	Так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	повне (автономне) досьє з відомою речовиною
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження біодоступності налбуфіну себакату (НС) при внутрішньом'язовому введенні та ЛЗ Bain®, налбуфіну хлорид, при внутрішньом'язовому введенні у здорових добровольців LT1001-103/W425NE6A11
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	07.11.2014 - 18.12.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Тайвань
9. Кількість досліджуваних	12 суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було оцінити відносну біодоступність налбуфіну після разової внутрішньом'язової ін'єкції (налбуфіну себакату - НС) та внутрішньовенної ін'єкції ЛЗ Bain®, налбуфіну хлориду у здорових добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите з двома періодами, перехресне з періодом відмивки, щонайменше 5 днів.
12. Основні критерії включення	1. Здорові, на основі анамнезу, фізичного огляду, ЕКГ, рентгену грудини та стандартного лабораторного скринінгу добровольці чоловічої

	<p>або жіночої статі.</p> <p>2. Життєві показники знаходяться в наступному діапазоні: Температура 35.0-37.5°C. Систолічний кров'яний тиск, 90-140 мм. рт. ст. Діастолічний кров'яний тиск, 50-90 мм. рт. ст. Пульс, 50-90 Глюкоза в крові натще, < 110 мг/дл.</p> <p>3. ± 20% від ідеальної маси тіла. Добровольці чоловічої статі - маса тіла повинна бути вище 50 кг, жіночої статі - понад 45 кг.</p> <p>4. Здатні підписати інформовану згоду на участь у дослідженні</p> <p>5. Здатні добре комунікувати з дослідником в рамках клінічного дослідження</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Випробуваний ЛЗ (Т): НС</p> <p>Доза: 75 мг/мл × 2 мл</p> <p>Режим дозування: Однократно, натще</p> <p>Застосування: внутрішньом'язово</p> <p>Форма: масляний розчин</p> <p>Виробник: TTY Biopharm Co., Ltd. Neihu</p> <p>Зберігання: при 2 ~ 8 °C</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Vain[®]</p> <p>Доза: 10 мг/мл × 2 мл</p> <p>Режим дозування: Однократно, натще</p> <p>Застосування: внутрішньом'язово</p> <p>Форма: масляний розчин</p> <p>Виробник: Genovate Biotechnology Co., Ltd.</p> <p>Зберігання: За кімнатної температури</p>
15. Супутня терапія	У дослідженні не було супутньої терапії.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка ефективності у цьому дослідженні не проводилась
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки складалась з моніторингу та запису всіх побічних явищ та серйозних побічних явищ, а також регулярного вимірювання показників життєдіяльності. Суб'єктів, у яких фіксувались відхилення від нормальних показників життєдіяльності, тестували повторно, щоб виключити імовірність помилки у роботі обладнання. Регулярний моніторинг показників гематології, біохімії крові та показників сечі.
18. Статистичні методи	Описова статистика застосовувалась для всіх

	<p>фармакокінетичних параметрів. Параметри AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} з \log-трансформованими значеннями аналізувались шляхом аналізу дисперсії, що дозволяє уникнути різних несприятливих статистичних ефектів у дослідженні. Порівняння T_{max} здійснювалось за допомогою тесту Wilcoxon Signed Ranks. Оцінки ступеня та швидкості абсорбції з точки зору AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} між досліджуваним препаратом та контрольним препаратом були розраховані разом із 90% довірчими інтервалами (ДІ) та перевірені на значущість похибки ($p < 0,05$). Крім того, відносна біодоступність також була розрахована з урахуванням 90% довірчого інтервалу.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Суб'єктами дослідження були здорові дорослі добровольці, що відповідали критеріям включення у дослідження, та особисто надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні після повного роз'яснення щодо дослідження.</p>
20. Результати ефективності	<p>Оцінка ефективності в даному дослідженні не проводилась</p>
21. Результати безпеки	<p>- Всього у дослідження було включено 14 суб'єктів, 12 з них завершили дослідження згідно плану, отримавши разове введення 20 мг, ЛЗ BAIN® та разове введення 150 мг НС. У дослідженні не повідомлялося про серйозні побічні ефекти. 14 пацієнтів після прийому ЛЗ BAIN® повідомили про загальну кількість – 23 побічних явища, що включали запаморочення, блювоту, головний біль, нудоту та серцебиття. 12 пацієнтів після введення дози НС, які включали біль у місці ін'єкції, запаморочення, блювоту, нудоту та лихоманку, повідомили про 25 побічних ефектів.</p> <p>Усі несприятливі ефекти були легкого ступеня тяжкості.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Серйозних побічних явищ не відбулося. Однак були деякі помірні побічні явища, включаючи запаморочення, блювоту, головний біль, нудоту, серцебиття, біль у місці ін'єкції та підвищення</p>

	<p>температури під час дослідження. Жоден суб'єкт не був виключений з дослідження через ці побічні явища. Випробування можна вважати безпечним, а дозу - допустимою.</p> <p>Відносна біодоступність налбуфіну, що утворився з НС та налбуфіну хлориду становила близько 85,4% (90% CI: 79,35% - 91,94%).</p> <p>Крім того, середній час абсорбції та швидкість поглинання налбуфіну з НС становила приблизно 145,23 години та 0,008 год⁻¹ відповідно.</p> <p>Значення T_{max} та $T_{1/2}$ налбуфіну хлориду або НС у цьому дослідженні були подібними до тих, що згадуються у літературі. Однак значення AUC та C_{max} налбуфіну у цьому дослідженні були дещо вищими, ніж ті, про які повідомлялося в літературі після нормалізації дози.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Директор з регуляторних питань
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»



Торгун О.П.