

| | |
|--|--|
| | Додаток 29 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV) |
|--|--|

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення): | РУПАФІН/RUPAFIN |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) |
| 2) проведені дослідження | так ні якщо ні, обґрунтувати |
| 2. Фармакологія: | |
| 1) первинна фармакодинаміка | <p>Рупатадин виявляє сильну антагоністичну активність як до гістамінових H1-рецепторів, так і до рецепторів PAF (фактор активації тромбоцитів). Ця активність була продемонстрована в дослідженнях, проведених <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> на кількох видах тварин, включаючи мишей, щурів, морських свинок, кроликів та собак. Крім того, рупатадин має профіль протиалергічного препарату з потенційно корисними ефектами, такими як пригнічення дегрануляції тучних клітин, пригнічення міграції нейтрофілів та еозинофілів і пригнічення вивільнення цитокінів. Він також активний у низці експериментальних моделей <i>in vivo</i> для оцінки потенційного протиалергічного ефекту сполуки.</p> <p><i>Дослідження in vitro</i></p> <p>Дослідження <i>in vitro</i>, призначені для оцінки афінності рупатадину до гістамінових H1- та PAF-рецепторів, були проведені з використанням методів витіснення радіолігандів ([3H]-мепірамін для гістамінових H1-рецепторів та [3H]-WEB-2086 для PAF-рецепторів) [Таблиця 2. 6.3.2-1, Модуль 4.2.1.1 FAR-AP/308/95; Таблиця 2.6.3.2-2, Модуль 4.2.1.1 FAR-AP/324/96; Таблиця 2.6.3.2-3, Модуль 4.2.1.1 FAR-AP/357/00; Таблиця 2.6.3.2-4, Модуль 4.2.1.1 FAR-AP/307/96 та Таблиця 2.6.3.2-5, Модуль 4.2.1.1 FAR-AP/319/96] та функціональні методи, зокрема стандартний тест скорочення клубової кишки морських свинок, викликаний гістаміном [Таблиця 2. 6.3.2-6, модуль 4.2.1.1 FAR-AP/355/99] і PAF-індуковані тести агрегації тромбоцитів [Таблиця 2.6.3.2-7, модуль 4.2.1.1 FAR-AP/301/95;</p> |

Таблиця 2.6.3.2-8, модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/303/95** і Таблиця 2.6.3.2-9, модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/302/94**].

Що стосується оцінки антигістамінної активності рупатадину, то результати, отримані в ранніх дослідженнях, показали значення константи уявної афінності (K_i) 102 і 256 нМ для рупатадину залежно від того, чи використовували мозочок або легені морських свинок як джерело рецепторів [Таблиця 2.6.3.2-1, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/308/95**]. Ці значення свідчать про те, що афінність рупатадину недооцінена, оскільки подальші механістичні дослідження [Таблиця 2.6.3.2-2, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/324/96**] показали, що зв'язування рупатадину з рецептором залежить від часу, а його поведінка є псевдооборотною, як це було описано для багатьох антигістамінних препаратів другого покоління (Laduron та ін., 1982; Wiech і Martin, 1982). У більш пізньому дослідженні [Таблиця 2.6.3.2-3, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/357/00**] K_i для рупатадину показав значення 26 нМ, що набагато ближче до значення, очікуваного за результатами функціональних тестів. Цей результат також вказує на те, що рупатадин сам по собі має високу спорідненість до гістамінових H₁-рецепторів. У функціональному тесті на клубовій кишці морських свинок [Таблиця 2.6.3.2-6, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/355/99**] рупатадин показав подібні результати (IC₅₀ = 44 нМ). Коли антигістамінну активність рупатадину порівнювали з іншими антигістамінними препаратами першого та другого покоління (Merlos et al., 1997a), він виявився більш активним, ніж терфенадин, лоратадин, цетиризин, гідроксизин та дифенгідрамін.

Деякі метаболіти рупатадину виявляють антигістамінну активність *in vitro*. Один з них, UR-12790 (часто позначається як ВСР), фактично відповідає антигістамінному препарату дезлоратадину. Рупатадин і дезлоратадин демонструють подібну антигістамінну активність *in vitro* [Таблиця 2.6.3.2-3, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/357/00**]. Інші метаболіти з антигістамінною активністю включають **UR-12788** (3-гідроксидезлоратадин), **UR-12767** (5-гідроксидезлоратадин) та **UR-12766** (6-гідроксидезлоратадин). **UR-12335** (глюкуронід **UR-12788**), основний метаболіт у людини, є неактивним. Шляхи метаболізму рупатадину, а також активність метаболітів описані в Модулі 2, 2.6.2 Фармакологія.

У дослідженні *in vivo* на морських свинках рупатадин, застосований у дозах, порівнянних з тими, що застосовуються у людини [таблиця 2.6.3.2-15, модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/326/96**], ефективно блокував периферичні рецептори H₁ у легенях значною мірою, що корелювало б з терапевтичним ефектом. На противагу цьому, блокада центральних рецепторів (мозочка), яка б вказувала на можливі седативні ефекти, була майже нульовою.

Для оцінки антагоністичної активності рупатадину щодо PAF було проведено кілька досліджень. Рупатадин спричиняв витіснення селективного ліганду [3H]-WEB-2086 з рецепторів PAF у тромбоцитах кролів зі значенням K_i 550 нМ [Таблиця 2.6.3.2-4, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/307/96**]. Механічні дослідження показали, що взаємодія рупатадину з рецептором є неконкурентною [Таблиця 2.6.3.2-5, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/319/96**]. Дія рупатадину як антагоніста PAF була підтверджена у функціональних тестах, оскільки він інгібував PAF-індуковану агрегацію тромбоцитів у збагаченій тромбоцитами плазмі та відмитих тромбоцитах кролів та у цільній крові собак [Таблиця 2.6.3.2-7, модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/301/95**; Таблиця 2.6.3.2-8, модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/303/95**

і Таблиця 2.6.3.2-9, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/302/94**]. І кролик, і собака є придатними видами для цього типу досліджень, оскільки вони мають високоафінні PAF-рецептори з поведінкою, дуже схожою на людську

(Iñarrea et al., 1984). Інгібування *in vitro*, показане рупатадином, є нижчим, ніж у селективного антагоніста PAF WEB-2086. І навпаки, інгібування набагато більше, ніж у протестованих антигістамінних препаратів другого покоління, які проявляють незначну активність антагоніста PAF або взагалі не проявляють її. Крім того, метаболіти рупатадину показали щонайменше на порядок меншу антагоністичну активність PAF, ніж вихідна сполука [Модуль 2, 2.6.2 Pharmacology Written Summary]. Деякі з досліджень, виконаних для оцінки антигістамінної та PAF-антагоністичної дії рупатадину, були використані для оцінки селективності цієї дії. Так, рупатадин інгібував PAF-індуковану агрегацію тромбоцитів у збагаченій тромбоцитами плазмі кролів, але не агрегацію тромбоцитів, індуковану АДФ або арахідоновою кислотою [Таблиця 2.6.3.2-7, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/301/95**]. У клубовій кишці морських свинок рупатадин інгібує скорочення, індуковане гістаміном, але не індуковане ацетилхоліном, серотоніном або LTD4 (Merlos et al., 1997a).

Було досліджено інгібуючу дію рупатадину на дегрануляцію тучних клітин, оскільки ці ефекторні клітини відіграють фундаментальну роль в алергічних процесах (Church and Levi-Schaffer, 1997). Єдина думка полягає в тому, що цей фармакологічний ефект, який насправді спостерігається у багатьох антигістамінних препаратів другого покоління, насправді не залежить від спорідненості до H1-рецепторів (Church, 1999; Ookayama et al., 1994). Рупатадин інгібує дегрануляцію тучних клітин, індуковану як неімунологічними, так і імунологічними стимулами [Таблиця 2.6.3.2-11, модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/333/96** та Таблиця 2.6.3.2-12, Модуль 4.2.1.1 **UFV/19.8/0797**] (Merlos та ін., 1997b; Queralt та ін., 1998).

У той час як гістамін відіграє ключову роль у негайній алергічній відповіді, синтезовані *de novo* медіатори, такі як цитокіни, відіграють дуже важливу роль у відстроченій алергічній відповіді (Costa et al., 1997; Church and Levi-Schaffer, 1997), що набуває все більшого значення. Рупатадин пригнічує вивільнення гістаміну як попередньо сформованого медіатора, а також вивільнення цитокінів, особливо ФНП-, як у моноцитах людини, так і в лінії тучних клітин людини НМС-1 [Таблиця 2.6.3.2-13, Модуль 4.2.1.1 **UFV/19.9/0199**] (Merlos et al., 2000; Queralt et al., 2000). Такий препарат, як рупатадин, що має подвійну інгібуючу дію як на негайну, так і на сповільнену фазу алергічної реакції, безсумнівно, матиме більший потенціал для контролю загального алергічного процесу, ніж препарати, які не володіють цими властивостями. Як описано в літературі для інших антигістамінних препаратів, пригнічення дегрануляції тучних клітин і продукції цитокінів відбувається при мікромольних концентраціях, що перевищують плазмові рівні, які досягаються при застосуванні рупатадину та інших антигістамінних препаратів. Релевантність цих результатів у клінічному контексті широко обговорюється, проте одностайної згоди немає. Деякі автори припускають, що фізіологічні рівні активації тучних клітин *in vivo* значно нижчі, ніж ті, що виявляються в дослідженнях *in vitro*, в яких шукають швидкий і легко кількісно вимірюваний ефект. У цьому випадку концентрація препарату, необхідна для пригнічення ефекту *in vivo*, також може бути набагато нижчою, ніж *in vitro* (Simons, 1992).

Іншим ключовим аспектом алергічних і запальних процесів є рекрутування та інфільтрація лейкоцитів у тканини, де ці клітини накопичують і вивільняють медіатори, відповідальні за запальний процес (Uhing and Snyderman, 1999). ФНП насправді є одним з найсильніших хемотаксичних агентів з відомих (Zhou et al., 1992). Рупатадин пригнічував індукований PAF хемотаксис нейтрофілів, тоді як інші досліджувані антигістамінні препарати (лоратадин, мізоластин, фексофенадин,

| | |
|--|--|
| | <p>цетиризин) були значно менш активними [Таблиця 2.6.3.2-14, Модуль 4.2.1.1 FAR-AP/351/98]. Таку активність рупатадину можна пояснити його більшою здатністю блокувати рецептори PAF. Рупатадин також інгібував LTB₄-індукований хемотаксис, але менш сильно, ніж індукований PAF.</p> <p><i>Дослідження in vivo</i></p> <p>H₁-антигістамінну та PAF-антагоністичну активність рупатадину було продемонстровано в різних експериментальних моделях та на кількох видах тварин (мишах, щурах, морських свинках та собаках). Рупатадин сильно пригнічував гістамін- та PAF-індукований підошовний набряк та підвищував проникність судин у щурів [Таблиця 2.6.3.2-18, Модуль 4.2.1.1 FAR-AP/344/98 та Таблиця 2.6.3.2- 19, Модуль 4.2.1.1 FAR-AP/312/00] та інгібував папулу, спричинену внутрішньошкірним введенням гістаміну або PAF у собаки [Таблиця 2. 6.3.2-16, Модуль 4.2.1.1 UAB- грудень 1992 р. та Таблиця 2.6.3.2-17, Модуль 4.2.1.1 UFV/19.1/0693] (Queralt et al., 1996), тоді як протестовані антигістамінні препарати (лоратадин, цетиризин) лише пригнічували гістамін-індуковану папулу. Максимальний ефект рупатадину наступав через 4 години і спостерігався тривалий ефект (24 години після прийому одноразової дози). У моделі бронхоспазму, спричиненого гістаміном або PAF, у морських свинок рупатадин також виявляв подвійну антигістамінну дію та дію антагоніста PAF. Цей подвійний ефект не спостерігався ні з лоратадином, ні з WEB-2086 (Merlos et al., 1997a). Рупатадин також пригнічував кон'юнктивіт у морських свинок, спричинений гістаміном (при місцевому або системному застосуванні), а також кон'юнктивіт, спричинений PAF [Таблиця 2.6.3.2-20, Модуль 4.2.1.1 FAR-AP/334/97 і Таблиця 2.6.3.2-21, Модуль 4.2.1.1 FAR-AP/346/97] (Ferrando та ін., 1996), тоді як лоратадин пригнічував лише кон'юнктивіт, викликаний гістаміном.</p> <p>Антигістамінний і PAF-антагоністичний ефект також досліджували незалежно в декількох моделях. Рупатадин пригнічував гіпотензію, спричинену гістаміном, у щурів [Таблиця 2.6.3.2-25, Модуль 4.2.1.1 FAR-AP/316/96] так само сильно, як і сполука SCH-37370, подвійний антагоніст PAF і гістаміну, і трохи сильніше, ніж лоратадин. Рупатадин, але не лоратадин, інгібував смертність, спричинену PAF, у мишей майже так само сильно, як і стандарт WEB-2086 [Таблиця 2.6.3.2-22, Модуль 4.2.1.1. FAR-AP/310/95]. У тесті на смертність, індуковану бактеріальним ендотоксином [Таблиця 2.6.3.2-23, Модуль 4.2.1.1. FAR-AP/317/96], який моделює стан септичного шоку і викликає значне збільшення синтезу PAF (Svetlov et al., 1997), рупатадин знижував смертність як у мишей, так і у щурів з такою ж силою, як і у WEB-2086; на відміну від нього, чисті антигістамінні препарати, такі як лоратадин і димедрол, виявилися неієздатними.</p> <p>Інгібуючий вплив рупатадину та лоратадину на вивільнення гістаміну та TNF-α із опасистих клітин шкіри собак та опасистих клітин людини (HMC-1). Ці дослідження чітко демонструють, що рупатадин проявляє подвійну активність <i>in vivo</i>. Антигістамінний ефект рупатадину дорівнює або перевищує антигістамінний ефект інших антигістамінних препаратів, при цьому перевагою є те, що це єдина сполука, яка також виявляє антагоністичну активність щодо ФНП у всіх протестованих моделях. Загалом остання дія слабша за антигістамінну, хоча вона порівнянна з дією стандарту WEB-2086 за силою і навіть перевершує її за тривалістю ефекту. Антагоністична активність рупатадину, яку він проявляє <i>in vivo</i>, є вищою, ніж очікувалося, що може бути пов'язано з кількома факторами, такими як наявність активних метаболітів. Однак дослідження агрегації тромбоцитів <i>in vitro</i> або PAF-індукованого набряку <i>in vivo</i>, в яких активність</p> |
|--|--|

рупатадину порівнювали з активністю його метаболітів [Таблиця 2.6.3.2-10, Модуль 4.2.1.1. **FAR-AP/358/00** та Таблиця 2.6.3.2-24, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/354/99**] виключили будь-яку значну роль його метаболітів в антагоністичній активності PAF. Можливе пояснення полягає в тому, що взаємодія рупатадину з рецептором PAF є неконкурентною (тобто не витісняється самим PAF) [Таблиця 2.6.3.2-5, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/319/96**], це пояснює його більшу ефективність *in vivo*, ніж можна було б очікувати на основі результатів *in vitro*. Не слід також виключати кращу переносимість рупатадину порівняно з WEB-2086.

Що стосується антигістамінної дії, то рупатадин продемонстрував сильну активність *in vitro*, однак деякі його метаболіти, такі як UR-12790 (=BCP = дезлоратадин), і меншою мірою UR-12788, 12766 і 12767, також проявляють активність *in vitro* [Таблиця 2.6.3.2-3, модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/357/00** і таблиця 2.6.3.2-6, модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/355/99**] і, отже, можуть сприяти ефекту *in vivo* після введення рупатадину. Можливо, сам рупатадин є основним чинником антигістамінної активності після прийому, тоді як метаболіти з довшим періодом напіввиведення можуть бути причиною тривалої тривалості дії. Слід зазначити, що UR-12335, основний метаболіт у людини, є неактивним як антигістамінним засобом, так і антагоністом ФДЕ [Таблиця 2.6.3.2-6, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/355/99** та Таблиця 2.6.3.2-10, Модуль 4.2.1.1 **FAR-AP/358/00**]. У дослідженні підошовного набряку у щурів *in vivo* [Таблиця 2.6.3.2-24, Модуль 4.2.1.1. **FAR-AP/354/99**] всі метаболіти, включаючи UR-12790, виявляли меншу антигістамінну дію, ніж рупатадин при пероральному застосуванні. У деяких випадках ця слабша активність може бути частково зумовлена нижчою пероральною біодоступністю. У цьому дослідженні ефективність проти набряку, спричиненого гістаміном, кількох антигістамінних препаратів, доступних на ринку, оцінювали таким чином: рупатадин = лоратадин > цетиризин > мізоластин = фексофенадин = ебастин.

У протиалергічних дослідженнях, проведених *in vivo*, рупатадин сильно пригнічував реакції гіперчутливості I типу. Ця активність спостерігалася як на моделях активної, так і пасивної анафілаксії. Так, він пригнічував смертність, спричинену бичачим сироватковим альбуміном у сенсibilізованих мишей [Таблиця 2.6.3.2-27, Модуль 4.2.1.1. **FAR-AP/321/95**], пасивну шкірну анафілаксію у щурів [Таблиця 2.6.3.2-28, Модуль 4.2.1.1. **FAR-AP/323/97**] та анафілактичний шок, спричинений яєчним альбуміном, у сенсibilізованій морської свинки (Merlos та ін., 1994). Більше того, в моделі підвищеної проникності судин, індукованої антигеном (*Ascaris suum*) у сенсibilізованих собак породи бігль, рупатадин продемонстрував сильну інгібуючу активність (у дозах від 0,1 до 10 мг/кг на добу), трохи сильнішу, ніж у лоратадину [Таблиця 2.6.3.2-30, Модуль 4.2.1.1. **UFV/19.6/0495**] (Queralt et al., 1998). Цю сильнішу активність не можна пояснити додатковим антагонізмом FAP, який виявляє рупатадин, оскільки SR-27417, потужний антагоніст FAP, був абсолютно неактивним.

Тривалість антиалергічного ефекту рупатадину була подовженою (>24 год при дозі 1 мг/кг п.о.) та співпадала з такою у дослідженнях, в яких гістамін вводили внутрішньошкірно собакам. Рупатадин також інгібував смертність, спричинену сполукою 48/80 у мишей [Таблиця 2.6.3.2-26, Модуль 4.2.1.1. **FAR-AP/320/96**], модель, що імітує анафілактичний шок внаслідок генералізованої дегрануляції тучних клітин. Протиалергічна дія рупатадину також була продемонстрована при місцевому застосуванні, оскільки він мав позитивний ефект при алергічному кон'юнктивіті у морських свинок при застосуванні у вигляді лосьйону для очей [Таблиця

| | |
|-----------------------------|--|
| | <p>2.6.3.2-29, Модуль 4.2.1.1.FAR-AP/348/98]. Рупатадин (5 мг/кг внутрішньовенно), але не лоратадин у тій самій дозі, пригнічував зворотну пасивну реакцію Артюса у щурів, реакцію гіперчутливості III типу (див. Модуль 4, Розділ 4.3.2 "Інша інформація"), що може бути пов'язано з властивостями антагоніста PAF, які проявляє рупатадин. Нарешті, у моделі гіперчутливості до яєчного альбуміну в активно сенсibilізованих морських свинок рупатадин виявився ефективним у запобіганні симптомів, присутніх як у негайній фазі (бронхоспазм, задишка), так і у відстроченій реакції (збільшення кількості еозинофілів) [Таблиця 2.6.3.2-31, Модуль 4.2.1.1.FAR-AP/345/95] (Merlos et al., 1998). Збільшення кількості еозинофілів у дихальних шляхах є характерним симптомом астматичного захворювання (Dahl et al., 1988). Такий вплив рупатадину на міграцію еозинофілів також спостерігався при застосуванні дексаметазону та лоратадину, але не при застосуванні цетиризину.</p> <p>Алергічні та запальні патології є складними і залежать від утворення або вивільнення різних медіаторів. Той факт, що рупатадин блокує дію як гістаміну, так і PAF, може мати більш сприятливий ефект при цих захворюваннях, ніж якщо б кожен медіатор пригнічувався окремо. Відомо, що в кількох різних типах клітин і PAF, і гістамін індукують вивільнення іншого медіатора (Presscott et al., 1987). Однак важко розділити ці два ефекти в контексті патологічних моделей, в яких загальний ефект може бути зумовлений сумою специфічних ефектів, що виникають внаслідок блокади двох типів рецепторів, а також інших ефектів, які не залежать від незалежними від будь-якої взаємодії з ними. У будь-якому випадку, ефекти рупатадину в моделях алергії, протестованих на різних видах тварин, як <i>in vitro</i>, так і <i>in vivo</i>, свідчать про дуже повний протиалергічний та протизапальний профіль, який є настільки ж потужним, як і стандарти, що зазвичай використовуються в цих типах тестів, або навіть більш потужним, ніж стандарти, які зазвичай використовуються в цих типах тестів.</p> |
| 2) вторинна фармакодинаміка | <p>UHS/22/PH Дослідження на моделі «корчів», індукованих оцтовою кислотою у мишей.</p> <p>UHS/23/PH Тест підсмикування хвоста при тепловому випромінюванні для аналгезії у щурів</p> |
| 3) фармакологія безпеки | <p>UHS/24/PH Окремі препарати, що діють на клубову кишку у морських свинок (<i>in vitro</i>)</p> <p>DFCP1000 Вплив рупатадину, UR-12788 та UR-12335 на ток ген специфічного калієвого каналу згідно з даними про стабільно трансфіковані HEK293 клітини.</p> <p>RBM980411 Оцінка впливу на потенціал дії серцевого м'язу у волокнах Пуркінє собак</p> <p>20000613P Оцінка впливу на потенціал дії серцевого м'язу у волокнах Пуркінє у окремих собак в умовах гіпокаліємії</p> <p>UHS/18/PH Тест Ірвіна у мишей, включаючи зміну температури</p> <p>UHS/19/PH Спонтанна рухома активність у мишей</p> <p>UHS/20/PH</p> |

| | |
|-------------------------------|---|
| | <p>Антисудомна активність (індукована лептазолом) у мишей UHS/30/PH</p> <p>Просудомна активність (індукована лептазолом) у мишей UHS/21/PH</p> <p>Тривалість сну, викликаного барбітуратами, у мишей UHS/29/PH</p> <p>Тривалість сну, викликаного етанолом, у мишей FAR-AP/338/93</p> <p>Інгібування викликаного фізостигміном смертності у мишей. UHS/31/PH</p> <p>Тривалість кровотечі у мишей FAR-AP/330/95</p> <p>Дослідження гемодинамічних параметрів у щурів під дією анестезії UHS/27/PH</p> <p>Транзит активованого вугілля у тонкому кишечнику щурів. UHS/28/PH</p> <p>Відтік сечі у щурів FAR-AP/342/97</p> <p>Вплив на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та показники ЕКГ у морських свинок під дією анестезії UHS/26/PH</p> <p>Загальний аналіз крові у кролів (in vivo) FAR-AP/339/97</p> <p>Оцінка антихолінергічної дії у собак при свідомості UHS/25/PH</p> <p>Параметри серцево-судинної та респіраторної системи у собак під дією анестезії CD-93/3751F</p> <p>Седативний вплив на яванських макак. FAR-AP/353/99</p> <p>Взаємодія кетоконазолу у морських свинок при свідомості. Вимірювання відкоригованого QT інтервалу (QTc) та частоти серцевих скорочень</p> |
| 4) фармакодинамічні взаємодії | <p>Щодо ризику кардіотоксичності, було проведено дослідження на морських свинках для оцінки можливих взаємодій рупатадину з препаратами, які, як відомо, перешкоджають його печінковому метаболізму, такими як кетоконазол. Морська свинка є кращим видом, ніж щур, для оцінки сегментів електрокардіограми, оскільки вона має нижчу частоту серцевих скорочень. Крім того, було показано, що подовження інтервалу QT та аритмогенні ефекти, спричинені терфенадином у морських свинок, дуже подібні до кількісних змін ЕКГ, що спостерігаються при терфенадин-індукованих torsades de pointes у людей (Benedict, 1993). Варто зазначити, що кетоконазол є хорошим препаратом для дослідження фармакодинамічних взаємодій, оскільки відомо, що він сам по собі подовжує інтервал QT. Рупатадин, що призначається в дозі 120 мг/кг на добу (приблизно в 600 разів більше, ніж терапевтичну дозу для людини в перерахунку на мг/кг) через 2 години після прийому кетоконазолу (60 мг/кг перорально) не тільки не збільшував QTc, але й зменшував його збільшення, спричинене кетоконазолом [Таблиця 2.6.3.4-21, Модуль 4.2.1.3. FAR-AP/353/99]. Механізм, за допомогою якого він спричиняє цей позитивний ефект, незрозумілий. Лоратадин не змінював інтервал QTc і не впливав на його збільшення, спричинене кетоконазолом. На протипагу цьому, терфенадин чітко потенціював збільшення QTc, спричинене кетоконазолом.</p> |

| 3. Фармакокінетика: | |
|---|--|
| 1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації | <p>Фармакокінетичні дослідження за участю гризунів у досьє включають дослідження одноразових доз (щури та миші), дослідження багаторазових доз у щурів, розподіл у тканинах у білих та пігментованих щурів, дослідження біотрансформації, дослідження екскреції та балансу маси у щурів, а також дослідження екскреції жовчі та ентерогепатичної рециркуляції у щурів. Такі ж дослідження, за винятком досліджень розподілу в тканинах, екскреції жовчі та ентерогепатичної рециркуляції, також проводили на собаках. Ці види тварин використовувалися у фармакологічних та токсикологічних дослідженнях. Токсикокінетичні дослідження використовували для оцінки фармакокінетичних параметрів багатократних фармакокінетичних параметрів при багаторазовому застосуванні у щурів та собак. Зв'язування рупатадину з білками плазми оцінювали у дослідженні <i>in vitro</i> з використанням плазми щурів, собак та людини. Досьє також включає дослідження метаболізму <i>in vitro</i> на мікросомальній фракції та гепатоцитах щурів, собак та людей, а також дослідження пероральної абсорбції продукту деградації рупатадину.</p> <p>Біоаналітичні методи, що використовувалися для виявлення та кількісного визначення рупатадину та його метаболітів, були валідовані в період 1994-2000 рр. відповідно до критеріїв, розроблених на Вашингтонській конференції з валідації аналітичних методів у грудні 1990 року: Біодоступність, біоеквівалентність та фармакокінетичні дослідження, описані Shah та ін. (1992), які пізніше були прийняті FDA у Керівництві для промисловості "Валідація біоаналітичних методів" у травні 2001 року. Крім того, біоаналітичні методи, використані у 39-тижневому дослідженні токсичності у собак та у дослідженні на щурах, були валідовані у 2013 та 2015 роках відповідно до критеріїв з вищезгаданої настанови FDA та Настанови ЕМА з валідації біоаналітичних методів від липня 2011 року. Залежно від типу дослідження (однократна або багаторазова доза) та виду тварин використовувалися різні валідовані методи: ГХ-ОПД, ВЕРХ-флуоресцентна, ЖХ-МС/МС та ЛСК [Модуль 4, 4.2.2.1 Аналітичні методи та звіти про валідацію]. Зразки аналізували протягом досліджуваних періодів стабільності. Методики, валідовані до видання настанови, охоплювали більшість і найважливіші кінцеві точки, що вимагаються в даний час, такі як лінійність, внутрішньо- і міждобова прецизійність і точність, нижня межа кількісного визначення і специфічність. Стабільність циклу заморожування/розморожування та довготривала стабільність були підтверджені в незалежних дослідженнях на плазмі щурів та собак. Більшість таких досліджень не повністю відповідали вимогам GLP, оскільки ця поточна вимога не була обов'язковою на момент проведення досліджень. Оцінка придатності методів (підписана Cunchillos і López Ribas) була проведена в 2015 році [Модуль 4, розділ 4.3.2. Інша інформація], за результатами якої було зроблено висновок, що не було виявлено суттєвих відхилень від чинних вимог, а результати біоаналізів, виконаних за допомогою цих методів, є надійними та достовірними.</p> <p>2) Всмоктування Фармакокінетичні параметри CIN/124/97 Валідація аналітичних методів для визначення рупатадину та бромкрезолпурпуру у плазмі мишей CIN/051/95</p> |

| | |
|-----------------|---|
| | <p>Стабільність UR-12592 фумарату та його метаболіту бромкрезолпурпуру у плазмі щурів. CIN/092/96 Валідація аналітичних методів для визначення UR-12592 фумарату та бромкрезолпурпуру у зразках плазми щурів FC/00/009 Аналітичні методи валідації для визначення UR-12766, UR.12767 та UR-12338 у зразках плазми щурів за допомогою LC-MS/MS FC/00/005 Валідаційний звіт. Аналітичні методи валідації для визначення UR-12592 та UR-12790 у зразках плазми кролів за допомогою LC-MS/MS CIN/T/008-1 Валідаційний звіт: Визначення UR-12592 у зразках плазми собак CIN/T/012-1 Валідаційний звіт: Визначення бромкрезолпурпуру у зразках плазми собак CIN/064/95 Стабільність UR-12592 фумарату та його метаболіту бромкрезолпурпуру у плазмі собак. CIN/143/97 Валідація LC-MS методу для визначення рупатадину, бромкрезолпурпуру та UR-12605 у плазмі собак CIN/149/98 Валідація LC-MS (іонна пастка) методу для вимірювання рівня UR-12592 (рупатадин), UR-12790 (бромкрезолпурпур), UR-12605 та UR-12784 (RSA) у плазмі собак FC/00/011 Валідаційний звіт. Аналітичні методи валідації для визначення UR-12766, UR-12767 та UR-12605 у зразках плазми собак за допомогою LC-MS/MS</p> |
| 2) всмоктування | <p>CIN/125/97 Дослідження фармакокінетичних властивостей рупатадину фумарату після перорального застосування у мишей CIN/008/93 Дослідження фармакокінетичних властивостей UR-12592 фумарату після перорального застосування у щурів Спрег-Доулі. CIN/023/94 Визначення рівня бромкрезолпурпуру у зразках плазми, отриманої під час дослідження фармакокінетичних властивостей UR-12592 фумарату у щурів CIN/224/00 Дослідження фармакокінетичних властивостей метаболітів рупатадину після разового перорального прийому у щурів CIN/028/94 Дослідження фармакокінетичних властивостей (14C) UR-12592 фумарату у щурів після перорального застосування CIN/036/95 Дослідження фармакокінетичних властивостей (14C) UR-12592 фумарату у щурів після внутрішньовенного застосування CIN/022/94 Визначення рівня бромкрезолпурпуру у зразках плазми, отриманої під час дослідження фармакокінетичних властивостей UR-12592 фумарату у собак породи бігль CIN/225/00</p> |

| | |
|---------------|--|
| | <p>Дослідження фармакокінетичних властивостей метаболітів рупатадину після разового перорального прийому у собак CIN/009/93</p> <p>Дослідження фармакокінетичних властивостей UR-12592 фумарату у собак породи бігль CD-99/6504FC</p> <p>Абсорбція, розподіл та виведення (14C) UR-12592 фумарату у собак породи бігль CIN/152/98</p> <p>Дослідження абсорбції UR-12784 (RSA) після перорального застосування (капсули) дози у собак породи бігль CD-95/4347F</p> <p>Абсорбція, розподіл та виведення (14C) UR-12592 фумарату у собак породи бігль CIN/253/00</p> <p>Рупатадину фумарат: Дослідження фармакокінетичних параметрів після перорального прийому (через зонд) повторюваних доз у щурів CIN/254/00</p> <p>Рупатадину фумарат: Фармакокінетичні параметри після перорального прийому (капсула) повторюваних доз у собак</p> |
| 3) розподіл | <p>UHS/10b/E</p> <p>Абсорбція, розподіл та виведення у щурів після разової пероральної дози (14C) UR-12592 URC21/973428</p> <p>Дослідження розподілу у тканинах (14C) UR-12592 у пігментованих щурів після перорального прийому CIN/185/99</p> <p>Дослідження <i>in vitro</i> зв'язування рупатадину з білками плазми у людини, щурів та собак CIN/280/00</p> <p><i>in vitro</i> та <i>ex vivo</i> дослідження зв'язування рупатадину з білками плазми у людини</p> |
| 4) метаболізм | <p>CIN/209/99</p> <p>Півкількісне дослідження метаболічного профілю (14C)-рупатадину фумарату у щурів Спрег-Доулі CIN/294/00</p> <p>Дослідження наявності UR-12788 у зразках плазми та сечі щурів після пероральної дози рупатадину фумарату CIN/197/99</p> <p>Півкількісне дослідження метаболічного профілю (14C)-рупатадину фумарату у собак породи бігль CIN/195/99</p> <p><i>In vitro</i> метаболізм (14C)-рупатадину у чотирьох різних видів: щурів, собак, мавп та людини URI/12592/96002</p> <p><i>In vitro</i> метаболізм UR-12592 в мікросомах печінки щурів, собак, мавп та людини X-00-6079</p> <p>Дослідження метаболітів рупатадину у мікросом печінки людини URI/RUP/97002</p> <p>Дослідження участі CYP-450 у метаболізмі рупатадину <i>in vitro</i> URI/RUP/98001</p> <p>Дослідження <i>in vitro</i> потенційного інгібуючого впливу рупатадину фумарату на деякі моделі субстратів CYP-450</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>CIN/207/99 Порівняльний аналіз метаболічної потужності рупатадину, тестостерону та флуконазолу медійованої гепатоцитами in vitro</p> <p>URI/RUP/97001 Дослідження біотрансформації рупатадину фумарату у собак</p> <p>URI/UR-12592/97001 Дослідження біотрансформації рупатадину фумарату у щурів</p> |
| 5) виведення | <p>Дослідження, проведені на щурах і собаках з [14C-рупатадином, показали, що основним шляхом виведення є жовч. У щурів 87,2% загальної дози при внутрішньовенному введенні [Таблиця 2.6.5.13-2, Модуль 4.2.2.2. CIN/036/95] та 72,9% [Таблиця 2.6.5.13-1, Модуль 4.2.2.2 CIN/028/94] - 89,1% [Таблиця 2.6.5.9-1, Модуль 4.2.2.4. CIN/209/99 та Модуль 4.2.2.5. UHS/32/E] при пероральному застосуванні було виявлено у фекаліях. У собак 73,1% (самки) та 75,7% (самці) від загальної дози при внутрішньовенному введенні [Таблиця 2.6.5.13-4, Модуль 4.2.2.2. CD-95/4347F] та 64,9% - 68,2% (самки) та 69,6% - 72,0% (самці) при пероральному введенні [Таблиця 2.6.5.13-3, Модуль 4.2.2.2. CD-99/6504FC та Таблиця 2.6.5.13-4, Модуль 4.2.2.2. CD-95/4347F] відновлюється у фекаліях. Приблизно 90% та понад 60% дози, введеної щурам та собакам відповідно, виводиться протягом перших 24 годин після введення. Важливість жовчовиділення як основного шляху елімінації спонукала до проведення дослідження жовчовиділення та ентерогепатичної рециркуляції у щурів. Після введення жовчі, зібраної у тварин-донорів, яким вводили [14C]-рупатадин п.о., у жовчні протоки тварин-реципієнтів, лише 23% введеної радіоактивності реабсорбувалося і згодом виводилося з жовчю [Таблиця 2.6.5.14-1, Модуль 4.2.2.5 URI/UR-12592/96001]. Хоча екскреція з фекаліями є основним шляхом виведення у щурів, собак, а також у людини [Модуль 2, 2.5 Клінічний огляд], слід враховувати, що існує також внесок екскреції з сечею (щури: 10% - 13%, собаки: 17% - 25%, люди: 35% від введеної пероральної дози). Метаболічна схема загального виведення 14C-рупатину та системної експозиції показана в 2.6.4, таблиця 3.</p> <p>URI/UR-12592/96001 Виведення з жовчю та ентерогепатична циркуляція (14C) UR-12592 після разового перорального прийому (2 мг/кг) у щурів-самців Спрег-Доулі UHS/32/E Виведення у щурів після разової пероральної дози (14)C UR-12592</p> |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) | <p>Потенційні фармакокінетичні взаємодії рупатадину через інгібування ізоферментів цитохрому P-450 були оцінені in vitro [Модуль 2, 2.6.4.5.2 Індукція/інгібування ферментів, що метаболізують лікарські засоби]. Отримані результати вказують на те, що клінічно значущих взаємодій, зумовлених впливом рупатадину на систему CYP450, не очікується.</p> |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження | <p>2.4.3.6. Абсорбція продукту розпаду RSA У дослідженнях стабільності рупатадину було виявлено утворення продукту розпаду, RSA, який складається з аддукту рупатадину та фумарової кислоти [Модуль 2, 2.3 Загальний висновок з якості]. Зважаючи на високу полярність, яку надає молекулі наявність двох формальних зарядів, можна очікувати, що цей продукт матиме дуже низьку абсорбцію. Крім того, кисле середовище шлунка має сприяти регенерації рупатадину фумарату з аддукту. У будь-якому випадку, було проведено дослідження для оцінки впливу RSA, в якому 4 собаки породи бігль отримували капсули RSA в дозі 3 мг/кг (еквівалентно 2,6 мг/кг рупатадину фумарату), при цьому насиченість використаного RSA становила 85,5% (98% органічної чистоти, решта - неорганічні домішки [Таблиця 2.6.5.3-11,</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>модуль 4.2.2.2. CIN/152/98]). Не було виявлено кількісно визначених рівнів у плазмі крові RSA або UR-12605 не спостерігалось, і лише у 1 з 4 тварин були виявлені кількісно вимірювані рівні рупатадину в деяких зразках. Отримані результати вказують на те, що абсорбцію RSA після перорального застосування можна вважати незначною.</p> <p>2.4.3.7. Токсикокінетика</p> <p>Було проведено ряд токсикокінетичних досліджень для того, щоб співвіднести токсикологічні дані з плазмовими концентраціями рупатадину та кількох метаболітів (переважно UR-12790 = дезлоратадину). Токсикокінетичні дані були включені до наступних досліджень [2.6.6 Токсикологічні дослідження]:</p> <p><i>Щури:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 13-тижневе дослідження токсичності (гаведж). [Модуль 2, 2.6.6.3.1 Дослідження підгострої токсичності (до 3 місяців)]. - 26-тижневе дослідження токсичності (зондове). [Модуль 2, 2.6.6.3.2 Дослідження хронічної токсичності (понад 3 місяці)]. - Дослідження канцерогенезу (дієтичне). [Модуль 2, 2.6.6.6.5.3.3 Щури (104 тижні)]. - Дослідження фертильності та ембріотоксичності (на тваринах). [Модуль 2, 2.6.6.6.2 Фертильність та ембріональний розвиток]. - Дослідження токсичності повторних доз на молодих щурах (пероральне введення) [Модуль 2, 2.6.6.6.5 Дослідження на молодих тваринах]. <p><i>Миші:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Дослідження канцерогенезу (дієтичне). [Модуль 2, 2.6.6.6.5.2 Миші (78 тижнів)]. <p><i>Кролики:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Дослідження ембріотоксичності (пероральне). [Модуль 2, 2.6.6.6.3 Ембріонально-фетальний розвиток]. <p><i>Собаки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Дослідження токсичності на 13 тижні (капсула). [Модуль 2, 2.6.6.6.3.1 Дослідження підгострої токсичності (до 3 місяців)]. - 26 тижнів дослідження токсичності (капсула). [Модуль 2, 2.6.6.6.3.2 Дослідження хронічної токсичності (понад 3 місяці)]. - Дослідження токсичності протягом 39 тижнів (капсула). [Модуль 2, 2.6.6.6.3.2 Дослідження хронічної токсичності (понад 3 місяці)]. <p>Усі токсикокінетичні параметри різних видів узагальнені в 2.6.7.3 Токсикокінетика: Огляд токсикокінетичних даних.</p> <p>Ці дані також дозволили розрахувати межі безпеки, що пов'язують експозицію (виміряну як AUC (0-24) або C_{max}) у різних токсикологічних дослідженнях на тваринах з експозицією, отриманою після багаторазового щоденного застосування рекомендованої дози 10 мг/добу у добровольців-людей [Модуль 2, таблиці 9-12, розділ 2.6.6.9 "Обговорення та висновки"]. При порівнянні даних, отриманих у NOAEL на тваринах, з даними, отриманими у людей, були виявлені широкі межі безпеки як для рупатадину так і UR-12790 (дезлоратадину) (від десятків до кількох сотень [Модуль 2, 2.6.6.9 Обговорення та висновки]).</p> |
| 4. Токсикологія: | |
| 1) токсичність у разі одноразового введення | <p>TOX/095/99 Гостра токсичність при пероральному маршруті у мишей</p> <p>TOX/096/99 Гостра токсичність при інтраперитонеальному маршруті у мишей</p> <p>TOX/097/99</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Гостра токсичність при пероральному маршруті у щурів TOX/098/99</p> |
| <p>2) токсичність у разі повторних введень</p> | <p>Гостра токсичність при інтраперитонеальному маршруті у щурів</p> <p>Для повторних досліджень токсичності були обрані миші, щури та собаки породи бігль. Ці види демонструють метаболізм <i>in vitro</i>, порівнянний з метаболізмом печінкових мікросом людини [Таблиця 2.6.5.10-1, Модуль 4.2.2.4. CIN/195/99]. Дані метаболізму <i>in vivo</i>, отримані у щурів, собак та людей, підтверджують, що види, обрані для токсикологічних досліджень, були адекватними, за винятком того факту, що людські метаболіти UR-12788 та UR-12335, глюкуронід UR-12788, були виявлені лише у вигляді слідів у сечі щурів і не були виявлені у собак. Ці метаболіти людини оцінювали в дослідженні токсичності на щурах [2.4.4.6. Інші токсикологічні дослідження]. Серія досліджень включала кілька досліджень з підбору дози [Таблиця 2.6.7.6-D, Модуль 4.2.3.2 UHS/9/94] та дослідження тривалістю до 28 днів [Таблиця 2.6.7.6-B, Модуль 4.2.3.2. UHS/4/94 та Таблиця 2.6.7.6-E, Модуль 4.2.3.2 UHS/5/94]. Ці дослідження були використані для встановлення доз, що застосовуються в більш тривалих дослідженнях (13 і 26 тижнів).</p> <p>Токсикокінетичні дані, отримані у субхронічних та хронічних дослідженнях на щурах та собаках, дозволили оцінити співвідношення безпеки між NOAEL у тварин та терапевтичною дозою у людей на основі AUC. Для розрахунків AUC вільної основи рупатадину у тварин порівнювали з відповідним найвищим середнім значенням AUC у стаціонарному стані, отриманим у фармакокінетичних клінічних дослідженнях, проведених у рекомендованій клінічній дозі 10 мг/добу після багаторазового застосування (16,22 нг.год/мл) [Модуль 2.7, 2.7.2.3, дослідження IC09RUP/I/04]. Для розрахунків співвідношення безпеки на основі експозиції метаболіту UR-12790 було враховано найвище отримане середнє значення (36,88 нг.год/мл) [Модуль 2.7, 2.7.2.3, дослідження IC08RUP/I/03]. Ці референтні значення розглядаються в цьому документі для розрахунку коефіцієнта безпеки на основі AUC.</p> <p>Дослідження субхронічної токсичності (до 3 місяців)</p> <p>13-тижневе дослідження пероральної (дієтичної) токсичності [Таблиця 2.6.7.6-A, Модуль 4.2.3.2 UHS/32/C] було проведено на мишах лінії CD-1, щоб допомогти у виборі рівнів доз для подальшого дослідження канцерогенності. Рупатадину фумарат вводили в раціон 4 групам по 10 самців і 10 самок, кожна з яких отримувала дози 0 (контроль), 10, 100 і 300 мг/кг/добу. Найбільш значущі результати, що спостерігалися при дозі 300 мг/кг/добу, полягали у зменшенні приросту маси тіла в обох статей, а також у збільшенні маси легень, гіпофіза та печінки. При дозі 100 мг/кг/добу спостерігалася незначне зменшення збільшення маси тіла у чоловіків та збільшення маси легень у представників обох статей. При дозі 10 мг/кг/добу спостерігалася збільшення маси легень лише у жінок.</p> <p>Дози рупатадину, обрані для 13-тижневого дослідження пероральної токсичності у щурів, базувалися на результатах, отриманих у попередньому 4-тижневому дослідженні пероральної токсичності [таблиця 2.6.7.6-B, модуль 4.2.3.2 UHS/4/94], де застосовували дози 7,5, 30 та 120 мг/кг/добу. Низька доза (7,5 мг/кг/добу) була обрана тому, що вона була фармакологічно активною дозою для щурів, а висока доза в 40 разів перевищувала низьку фармакологічно активну дозу. Доза 120 мг/кг/добу індукувала помірні токсичні ознаки, найбільш значущими з яких були зниження маси тіла на 25% у самців, збільшення лейкоцитів на 41-46% (обидві статі), підвищення рівня глюкози та калію вище норми (обидві</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>статі) та збільшення маси печінки на 15% відносно маси тіла у самців. На відміну від цього, смертність не зазнала впливу.</p> <p>У дослідженні субхронічної пероральної токсичності, проведеному на щурах, групи з 15 щурів-самців та 15 щурів-самок отримували препарат перорально через зонд у дозах 3, 30 та 120 мг/кг/добу протягом 13 тижнів [Таблиця 2.6.7.7-А, Модуль 4.2.3.2 UHS/13/95 та Модуль 4.2.3.2 CIN/048/95].</p> <p>Найбільш значущими результатами, виявленими при застосуванні високих доз, були зниження приросту маси тіла у самців, збільшення кількості лейкоцитів (на 36-54%) та об'єму сечі у самок, а також збільшення маси печінки в обох статей. Таким чином, було зроблено висновок, що рівень неспостережуваного ефекту (NOEL) становить від 30 мг/кг/добу для чоловіків і 3 мг/кг/добу для жінок. Хоча в звіті не вказано, можна припустити, що 30 мг/кг/добу було NOAEL в цьому дослідженні, оскільки в цій дозі було відмічено лише збільшення об'єму сечі в обох статей та кількості лейкоцитів (28-50%) у жінок.</p> <p>Усі тварини, які отримували рупатадин, зазнавали впливу рупатадину та метаболіту UR-12790. Експозиція до обох сполук зростала пропорційно зі збільшенням дози, за винятком експозиції до рупатадину на 13-му тижні в дозі 120 мг/кг/добу, коли спостерігалось незначне явище індукції елімінації рупатадину. Коефіцієнти безпеки для людини 118-145 були отримані на основі даних AUC для рупатадину та 210-319 для метаболіту UR-12790 при NOAEL (30 мг/кг/добу), виходячи з даних AUC відносно клінічної дози.</p> <p>13-тижневе дослідження пероральної (дієтичної) токсичності [Таблиця 2.6.7.6-С, Модуль 4.2.3.2 UHS/33/C та CIN/108/96] було проведено на щурах лінії Спрег Доулі у дозах 10, 75 та 150 мг/кг/добу з метою вибору рівнів доз для подальшого дослідження канцерогенності. Дозу 150 мг/кг/добу було зменшено до 30 мг/кг/добу через 7 тижнів через надмірне зниження приросту маси тіла. Коли рівень дози був знижений до 30 мг/кг/добу, зниження приросту маси тіла все ще було очевидним наприкінці дослідження, але воно було менш вираженим. При дозі 75 мг/кг/добу зниження маси тіла також було очевидним. Клінічне спостереження за щурами, які отримували дози 10 або 75 мг/кг/добу, не виявило ознак явної токсичності. При дозах 150/30 і 75 мг/кг/добу спостерігалось збільшення відносної маси легень, а також абсолютної і відносної маси щитовидної залози. Це дослідження продемонструвало, що придатна висока доза для використання в дослідженні канцерогенності не повинна перевищувати 30 мг/кг/добу.</p> <p>Доклінічні дослідження на собаках склалися з перорального дослідження максимально переносимої дози (MTD) та 4-тижневого дослідження пероральної токсичності. У дослідженні MTD [Таблиця 2.6.7.6-D, Модуль 4.2.3.2 UHS/9/94] вводили зростаючі дози від 10 до 50 мг/кг з 3-денними інтервалами. Дози викликали сухість у роті та носі. Доза 40 мг/кг, яку давали собакам протягом 14 днів, викликала ті ж симптоми, на додаток до незначного зниження маси тіла (0,2-0,5 кг), а також невеликих змін в АСТ і лужній фосфатазі. У 4-тижневому дослідженні пероральної токсичності [Таблиця 2.6.7.6-E, Модуль 4.2.3.2 UHS/5/94] собакам давали дози 1,25, 7 і 40 мг/кг/добу в капсулах. При застосуванні високих доз спостерігалась стагнація приросту маси тіла у тварин обох статей. Побічні ефекти, типові для фармакологічного класу, що складаються з сухості в носі та роті, спостерігалися при дозі ≥ 7 мг/кг/добу. Летальних випадків не зафіксовано. Збільшення маси щитовидної залози спостерігалося в осіб обох статей при застосуванні дози ≥ 7 мг/кг/добу (в</p> |
|--|---|

діапазоні 11-17%). Маса печінки була вищою у чоловіків, які отримували дозу 40 мг/кг/добу (16-18%), однак мікроскопічних змін у жодній тканині не спостерігалось. Хоча токсичні ефекти були незначними за своєю природою, було визнано доцільним обрати ті ж самі дози протягом 3 місяців у наступному 13-тижневому дослідженні токсичності.

У дослідженні субхронічної токсичності, проведеному на собаках породи бігль, капсули вводили перорально 16 самцям і 16 самкам біглів у дозах 1,25, 7 і 40 мг/кг/добу протягом 13 тижнів [Таблиця 2.6.7.7-С, Модуль 4.2.3.2 **UHS/12/95** і **CIN/049/95**]. Смертності, пов'язаної з лікуванням, не спостерігалось. Клінічними ознаками, що спостерігалися, були гіперактивність, агресивність та тривожність при дозі 7 мг/кг/добу та при дозі 40 мг/кг/добу в осіб обох статей з підвищеним ступенем тяжкості, що супроводжувалося втратою апетиту. Ці ефекти мали транзиторний характер, але розглядалися як такі, що обмежуються дозою. Прийом 40 мг/кг/добу знижував приріст маси тіла приблизно на 65% та 50% у чоловіків та жінок порівняно з контролем. Рівні лужної фосфатази (чоловіки) та АЛТ (обидві статі) були дещо підвищені при застосуванні високих доз. Маса нирок та печінки, стандартизована за масою тіла, була підвищена у чоловіків при застосуванні середньої та високої дози. Кортикальні/медулярні рубці нирок, що вважаються пов'язаними з лікуванням, спостерігалися у 2 та 1 чоловіка при застосуванні проміжної та високої дози відповідно і можуть бути пов'язані з підвищеними значеннями сечовини та креатиніну, а також збільшенням маси нирок, що спостерігалися у цих групах. У печінці не було виявлено гістопатологічних змін, які могли б корелювати зі збільшенням маси печінки. МНВ була встановлена на рівні 1,25 мг/кг/добу. У звіті про дослідження NOAEL не зазначено, однак, враховуючи величину результатів, отриманих при застосуванні дози 7 мг/кг/добу, цю дозу можна вважати NOAEL.

Нарешті, не було виявлено жодних доказів індукції або пригнічення елімінації рупатадину в дозах, що вивчалися у собак, однак спостерігалася тенденція до зниження елімінації UR-12790.

Дослідження хронічної токсичності (понад 3 місяці)

У дослідженні хронічної токсичності, проведеному на щурах, групи з 20 щурів-самців та 20 щурів-самок отримували перорально шляхом перорального зондування дози 3, 30 та 120 мг/кг/добу протягом 26 тижнів [таблиця 2.6.7.7- В, модуль 4.2.3.2 **UHS/34/C** та **CIN/126/97**]. Під час дослідження 6 тварин, які отримували високі дози (1 самець і 5 самок), померли у зв'язку з лікуванням. Основними висновками при застосуванні високих доз були зниження приросту маси тіла, збільшення кількості лейкоцитів (самки) та абсолютної кількості нейтрофілів (обидві статі), зниження концентрації гемоглобіну (самці), підвищення рівня креатиніну та загального білка в плазмі крові, що супроводжувалося у самок незначним збільшенням ОЦК. Також повідомлялося про збільшення об'єму сечі та зменшення питомої ваги сечі. Деякі макроскопічні та гістопатологічні зміни спостерігалися при дозі 120 мг/кг/добу в легенях, трахеї, печінці, нирках, серці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, тимусі, селезінці, наднирниках та репродуктивних органах у щурів обох статей, щитовидній та підшлунковій залозах у самців щурів та скелетних м'язах у самок щурів. Вплив на клінічну патологію при застосуванні проміжної дози обмежувався підвищенням рівня загального білка у самців і такими ж змінами в сечі, як і в групі високих доз. Гістопатологічні зміни, що спостерігалися при застосуванні проміжної дози, були меншими і обмежувалися печінкою самців і самок щурів та мезентеріальними

| | |
|--|---|
| | <p>лімфатичними вузлами самців шурів. Зміни при дозі 3 мг/кг/добу обмежувалися печінкою шурів-самців. Гіпертрофія печінки спостерігалася при застосуванні високих доз і, ймовірно, відображає адаптивну реакцію, пов'язану з намаганням вивести ксенобіотик, такий як рупатадин, шляхом посилення печінкового метаболізму. Зазвичай такі реакції не вважаються токсичними (Popp and Cattley, 1991). Це підтверджується тим фактом, що не спостерігається підвищення рівня печінкових ферментів, фіброзу або некрозу тканин. Зміни в щитовидній залозі полягали у збільшенні частоти фолікулярної гіпертрофії у 1 та 11 чоловіків, які отримували 30 та 120 мг/кг/добу відповідно. Такий вплив на щитовидну залозу зазвичай спостерігається у гризунів, які отримували дози ксенобіотиків, що викликають індукцію печінкових метаболічних ферментів, і узгоджується з результатами, отриманими в цьому дослідженні на печінці. Ці зміни щитовидної залози у гризунів не вважаються релевантними для людей.</p> <p>Зміни в репродуктивних органах сумісні зі змінами, виявленими в дослідженнях репродуктивної функції [Таблиця 2.6.7.12-А, Модуль 4.2.3.5.1 UHS/16/96 та CIN/065/95] та дослідженнях канцерогенності [Таблиця 2.6.7.10-В, Модуль 4.2.3.4.1 RCC650430], і, ймовірно, пов'язані з перебільшеною фармакологічною реакцією, як зазначено нижче.</p> <p>Результати, отримані при застосуванні низьких та проміжних доз, або пояснювалися фармакологічною активністю рупатадину, або знаходилися в межах норми для тварин цього штаму, статі та віку. З цієї причини результати, отримані при застосуванні низьких та проміжних доз, не мали токсикологічного значення. Рівень відсутності небажаних ефектів (NOAEL) був встановлений на рівні 30 мг/кг/добу.</p> <p>Концентрації рупатадину та UR-12790 у плазмі крові були визначені у зразках плазми, отриманих через 24 години після останнього введення (під час розтину) тварин, і були дуже подібними до тих, що були отримані у вищезгаданому 13-тижневому дослідженні, за винятком метаболіту UR-12790 у високій дозі, які були високими порівняно з тими, що були отримані через 13 тижнів. Це спостереження можна пояснити індукцією метаболізму рупатадину, що спостерігалася в 13-тижневому дослідженні при цьому рівні дози. Узгодженість даних між обома дослідженнями дозволяє припустити, що щури у 26-тижневому дослідженні зазнавали впливу таких самих рівнів рупатадину та метаболітів, як і щури у 13-тижневому дослідженні, а отже, межі безпеки для людей, отримані при дозі 30 мг/кг/добу у 13-тижневому дослідженні (118-145 разів за показником AUC рупатадину), також застосовуються для NOAEL у 26-тижневому дослідженні.</p> <p>У 26-тижневому дослідженні, проведеному на собаках породи бігль, 16 самців і 16 самок отримували перорально капсули рупатадину fumarату в дозах 1, 5 і 20 мг/кг/добу протягом 26 тижнів [Таблиця 2.6.7.7-Д, Модуль 4.2.3.2 UHS/35/C і CIN/127/97]. Дози були обрані на основі результатів 13-тижневого перорального дослідження [Таблиця 2.6.7.7-С, Модуль 4.2.3.2 UHS/12/95], в якому доза 40 мг/кг/добу призводила до зниження приросту маси тіла, ряду клінічних ознак, пов'язаних з фармакологічною активністю рупатадину, включаючи епізоди агресивної поведінки, які були лімітуючими, а також через ниркові ефекти, що спостерігалися переважно на цьому рівні дози. Тривалість дослідження у 26 тижнів була обрана на основі критерію Європейського Союзу щодо тривалості досліджень хронічної токсичності у негризучих видів тварин, який був чинним на момент проведення дослідження.</p> <p>У дозах 5 і 20 мг/кг/добу рупатадин викликав ряд клінічних ознак, подібних до тих, що спостерігалися в 13-тижневому дослідженні</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <p>(гіперактивність, підвищена частота дихання, слинотеча, надмірне виділення сечі). Через їхню транзиторну природу ці ефекти не вважалися токсикологічно важливими. Незначні зміни також спостерігалися в гематології (збільшення кількості еритроцитів) та біохімії (збільшення лужної фосфатази). Однак ці показники все ще були в межах норми і тому не вважалися токсикологічно важливими. Дослідження показало, що доза NOAEL становила 20 мг/кг/добу.</p> <p>Експозиція як рупатадину, так і UR-12790 зростала зі збільшенням дози, і результати 26-тижневого дослідження узгоджуються з результатами, отриманими раніше в 13-тижневому дослідженні. При застосуванні високих доз спостерігалася явище індукції елімінації UR-12605. Коефіцієнти безпеки для людини 301-350 були отримані на основі даних AUC для рупатадину та 664-711 для UR-12790 при NOAEL (20 мг/кг/добу) відносно клінічної дози.</p> <p>У хронічному 39-тижневому дослідженні токсичності собакам породи бігль давали 0 (контроль), 1,25, 7 або 40 мг/кг/добу рупатадину фумарату один раз на добу у вигляді капсул [Таблиця 2.6.7.7-Е, Модуль 4.2.3.2 UHS0045]. Незначне зниження маси тіла протягом 1-13-го тижнів прийому та підвищення рівня лужної фосфатази протягом 13-го, 26-го та 39-го тижнів спостерігалася при прийомі 7 та 40 мг/кг/добу (середні групові значення, як правило, в 1,5-2 рази вищі за контрольні), а збільшення маси печінки, пов'язане з масою тіла, також спостерігалася лише при прийомі 40 мг/кг/добу. Ці зміни були оборотними після 28-денного періоду без лікування.</p> <p>За відсутності макроскопічної або мікроскопічної патології та з огляду на транзиторний характер впливу на масу тіла, НМДН вважали 40 мг/кг/добу. Цей рівень дози давав середні значення AUC₀₋₂₄ рупатадину протягом 39-го тижня 28400 нг.год/мл і 13100 нг.год/мл для чоловіків і жінок відповідно, а середні значення AUC₀₋₂₄ UR-12790 становило 47200 нг.год/мл і 49600 нг.год/мл для чоловіків і жінок відповідно. Коефіцієнти безпеки 1750 та 800 були отримані на основі даних AUC для рупатадину та 1280 та 1345 для UR-12790 в NOAEL порівняно з клінічними терапевтичними рівнями при рекомендованій добовій дозі для людини 10 мг [Модуль 2, Розділ 2.6.6, Таблиця 9].</p> <p>Загалом, результати, отримані в дослідженнях токсичності повторних доз (протягом 13 та 26 тижнів) рупатадину в пероральних дозах до 120 мг/кг/добу у щурів, не виявили токсикологічно важливих відмінностей у гематологічних та біохімічних показниках, відмінностей у масі деяких органів або макро- та мікроскопічних спостереженнях за лімфоїдними тканинами, легенями, печінкою, нирками, серцем, наднирковими залозами, щитовидною залозою, підшлунковою залозою та м'язами. Виявлені зміни в печінці та щитовидній залозі узгоджуються з феноменом індукції метаболічних ферментів печінки. NOAEL у щурів була встановлена при дозі 30 мг/кг/добу. Аналогічно, зміни, що спостерігалися у собак при застосуванні доз до 40 мг/кг/добу протягом 13 тижнів та 20 мг/кг/добу протягом 26 тижнів, знаходяться в межах норми для виду, штаму та віку тварин, що використовувалися, і в основному були пов'язані з фармакологічними ефектами. У 39-тижневому дослідженні токсичності на собаках ефекти в основному зводилися до зниження приросту маси тіла, що було більш помітним у перші 13 тижнів лікування, що призводило до незначної втрати чистої маси тіла, незначного підвищення лужної фосфатази та незначного збільшення маси печінки. Ці зміни були оборотними і не супроводжувалися жодними макроскопічними або мікроскопічними знахідками. NOAEL у собак становила 40 мг/кг/добу</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <p>після 39 тижнів лікування. Коефіцієнти безпеки для людини 800-1750 були отримані на основі даних AUC для рупатадину та 1280-1345 для UR-12790 при NOAEL (40 мг/кг/добу) відносно клінічної дози.</p> <p>У цьому досьє немає специфічних досліджень імунотоксичності, але з огляду на вищезазначені дані можна зробити висновок, що після багаторазового введення рупатадину імунотоксичні ефекти не проявляються. Було надано зовнішній експертний звіт з цього питання (підписаний професором Дескотесом) [Модуль 4, 4.3.2 "Інша інформація"].</p> |
| 3) генотоксичність: in vitro | <p>M/AMES/39100 Дослідження на зворотні мутації у бактерій. Тест Еймса з метою вивчення впливу на 5 штамів</p> <p>CD-96/5018T Дослідження зворотної мутації у Escherichia coli</p> <p>M/HL/39101 Метафазний аналіз у лімфоцитах людини Дослідження двох експериментів</p> <p>CCR 564800 Аналіз та мутації гена ТК тимідінкінази у L5178Y-клітинах лімфоми мишей</p> |
| in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) | <p>M/MMN/42039 Мікроядерний тест у мишей</p> |
| 4) канцерогенність: | |
| довгострокові дослідження | <p>Було проведено два довготривалі дослідження канцерогенності на двох видах тварин: мишах (щонайменше 78 тижнів) та щурах (щонайменше 104 тижні). Ці дослідження були проведені відповідно до настанови ICH S1A, оскільки, хоча рупатадин не буде застосовуватися безперервно протягом тривалих періодів часу, він буде застосовуватися з перервами при рецидивуючих хронічних показаннях, таких як алергічний риніт. Незважаючи на певні суперечки з цього приводу, наразі вважається, що зв'язку між споживанням антигістамінних препаратів і раком немає (Hogak and Stübner, 1999). Експертний звіт щодо досліджень канцерогенності (підписаний К. Вебером) включено до цього документу [4.3.2. Інша інформація].</p> <p>Попереднє дослідження [Таблиця 2.6.7.10-B і Таблиця 2.6.7.10-C, Модуль 4.2.3.4.1 RCC652140] продемонструвало, що рупатадин є стабільним при введенні в раціон харчування, і тому доцільно використовувати цей шлях для хронічного введення препарату. Вибір дози регулювався критеріями, наведеними в настанові ICH S1C (R2) "Вибір дози для досліджень канцерогенності лікарських засобів". Було проведено два попередніх дослідження з підбору дози, в яких рупатадину фумарат вводили в раціон мишей і щурів протягом 13 тижнів з метою вибору найвищої дози. Ще одне попереднє дослідження на мишах було проведено для оцінки даних про експозицію після 1-місячного лікування [Таблиця 2.6.7.10-A, Модуль 4.2.3.4.2 RCC650428 та CIN/128/97]. Обґрунтування вибору дози наведено в розділі 2.6.6.5 "Канцерогенність" в резюме з токсикології.</p> <p>У дослідженні канцерогенності на мишах [Таблиця 2.6.7.10-B, Модуль 4.2.3.4.1 RCC650430 та RCC652140] рупатадину фумарат вводили мишам лінії NMRI (SPF) у складі раціону в дозах 6, 25 та 100 мг/кг/добу протягом щонайменше 78 тижнів (по 50 тварин кожної статі в групі), тоді як 2</p> |

контрольним групам (по 50 тварин кожної статі в групі) вводили стандартний раціон без рупатадину. У зв'язку з підвищеною смертністю при застосуванні високої дози, цю дозу було зменшено до 60 і 40 мг/кг/добу у самців і до 60 мг/кг/добу у самок. Клінічні ознаки, пов'язані з лікуванням, спостерігалися лише при застосуванні високої дози. Найчастішими, особливо серед самців, були наявність зморшкуватої шкіри, згорблена постава, кахексія та здуття живота. Більшість тварин з цими ознаками померли або були принесені в жертву впродовж тижня після появи ознак. Це призвело до падіння виживання в групі з високими дозами на момент планового розтину порівняно з іншими групами.

Основною причиною смерті був запор, що супроводжувався значним розтягненням кишечника і накопиченням фекалій. Цей ефект, ймовірно, був зумовлений надмірною фармакологічною активністю рупатадину. Відомо, що і PAF, і ацетилхолін частково відповідають за моторику кишечника, а їхні відповідні інгібітори здатні зменшувати цю моторику (Izzo, 1996; Morneau et al., 1993). Рупатадин є потужним інгібітором ефектів PAF *in vivo*, і тому у високих дозах він може блокувати вплив ендогенного PAF на моторику кишечника. Крім того, рупатадин у дуже високих дозах може проявляти незначні периферичні антихолінергічні ефекти, що може сприяти загальному впливу на моторику шлунково-кишкового тракту. Відомо, що дезлоратадин (UR-12790) у дозах, які значно перевищують ті, що проявляють антигістамінну активність, має антимускаринові властивості (SRMP/2593/00). Цей запор не призвів до збільшення частоти запальних уражень кишкового тракту, що узгоджується зі спостереженням, що інгібітори PAF фактично пригнічують ураження шлунково-кишкового тракту, викликані низкою агентів (Izzo, 1996). Той факт, що самці є більш чутливими, ніж самки, узгоджується з більшим впливом UR-12790 на перших.

У деяких тварин, які отримували високі дози, також спостерігалася підвищена частота гіперкератозу на язиці та гіперплазії і гіперкератозу епітеліальних і базальних клітин слизової оболонки шлунка. Цей ефект може бути пов'язаний з антагоністичною активністю PAF, оскільки PAF має інгібуючий вплив на кератиноцити і вважається внутрішнім регулятором проліферації та диференціації кератиноцитів (Shimada et al., 1998). Крім того, зменшення споживання їжі через поганий стан здоров'я тварин, які отримували високі дози, могло сприяти розвитку гіперкератозу. У самок, які отримували високі дози, спостерігалася збільшення муцифікації піхви та гіпертрофія яєчників через наявність персистуючих жовтих тіл. PAF бере участь у дозріванні ооцитів і розриві фолікулів (Narahara et al., 1996). Рупатадин у високих дозах може зменшувати ці явища, що призводить до персистенції жовтих тіл, які продукують високий рівень прогестерону, який, у свою чергу, відповідає за посилення муцифікації. Що стосується частоти та тяжкості неопластичних уражень, то у мишей, які отримували лікування, не спостерігалася збільшення цих параметрів порівняно з контрольною групою. Найчастіше їх реєстрували в легенях, гемолімфоретикулярній системі, яєчниках, наднирниках і прищитоподібних залозах, і вони є типовими для тварин цього штаму і віку. Можна зробити висновок, що рупатадин не виявляє жодної онкогенної активності за цих умов дослідження у дозах до 40 (самці) або 60 (самки) мг/кг/добу в раціоні. Системний вплив при цих рівнях доз не вимірювався. Однак системна експозиція (на основі AUC), виміряна при застосуванні середньої дози (25 мг/кг/добу), була в 1-3 рази вищою, ніж при застосуванні середньої дози (25 мг/кг/добу) та у 70-118 разів перевищували терапевтичні рівні

| | |
|--|---|
| | <p>рупатадину та UR-12790 у рекомендованій добовій дозі 10 мг для людини відповідно.</p> <p>Дослідження канцерогенності у щурів (лінії Вістар SPF) [Таблиця 2.6.7.10-С, Модуль 4.2.3.4.1 RCC650441 та CIN/129/97] складалося з 3 піддосліджень: основне дослідження (виділення А), в якому рупатадину фумарат вводили в раціон у дозах 2, 5, 10 і 40 мг/кг/добу протягом щонайменше 104 тижнів (по 50 тварин кожної статі в групі), тоді як стандартну дієту без рупатадину отримували 2 контрольні групи (по 50 тварин кожної статі в групі); токсикокінетичне дослідження (ділянка В), в якому ті ж самі дози застосовували протягом 28 днів (по 16 тварин кожної статі в основній групі + 4 тварини кожної статі в контрольній групі); і третя група хронічної токсичності, в якій високу дозу вводили 5 тваринам кожної статі протягом 26 тижнів (ділянка С). Це останнє сателітне дослідження слугувало для отримання даних про перебіг основного дослідження на макроскопічному та гістологічному рівнях без зменшення кількості тварин в основних групах дослідження.</p> <p>Рупатадин не впливав на виживання тварин в основному дослідженні. Він також не змінював гематологічні показники, частоту виникнення клінічних ознак або пухлинних утворень, що піддаються пальпації. Під час дослідження 120 тварин (55 самців і 65 самок) були принесені в жертву в крайньому випадку, при цьому різниці між контрольною і досліджуваною групами не спостерігалось. Споживання їжі та приріст маси тіла були знижені в групі, яка отримувала високу дозу. Некропсія виявила певні неопластичні зміни при високій дозі, що полягають у збільшенні частоти вогнищ у легенях, які корелюють з альвеолярним гістіоцитозом на гістологічному рівні, та появі централобулярної гіпертрофії клітин печінки, що супроводжується переважно макровезикулярним накопиченням ліпідів. Ефекти в легенях можуть бути пов'язані з аспірацією продукту у вигляді порошку з раціону. Вплив на печінку можна розглядати як морфологічне вираження адаптивної метаболічної реакції на вживання високих доз продукту. Останні зміни, які також були виявлені в дослідженнях хронічної токсичності у щурів, ймовірно, пов'язані з мікросомальною індукцією і не означають печінкової токсичності (Popp and Cattley, 1991).</p> <p>У високих дозах спостерігалася більша частота дифузної гіпертрофії фолікулярних клітин щитовидної залози, а також аденоми фолікулярних клітин щитовидної залози. Ці дані пов'язані з індукцією печінкових мікросом та її відомим впливом на метаболізм і екскрецію тиреоїдних гормонів, що призводить до тривалої стимуляції щитовидної залози гормоном ТТГ і подальшої гіперплазії та неоплазії (Alison et al., 1994; Saper, 1997). Варто зазначити, що при дослідженні канцерогенності на мишах гіпертрофія клітин печінки та збільшення кількості неопластичних уражень щитоподібної залози не спостерігалися.</p> <p>щитовидної залози не спостерігалось, що дозволяє зробити висновок про те, що ефекти на печінку та щитовидну залозу, які спостерігалися в дослідженні на щурах, залежать від виду, і що ці два ефекти, ймовірно, пов'язані між собою. Решта неопластичних або неопластичних уражень, що спостерігалися, були такими ж за типом і кількістю, як і ті, що зазвичай зустрічаються у щурів досліджуваного штаму і віку. Таким чином, можна зробити висновок, що рупатадин не виявляє прямої онкогенної активності за цих умов дослідження в дозах до 40 мг/кг/добу в раціоні. У цій дозі системна експозиція (на основі AUC) у 72-94 рази та 119-277 разів перевищувала терапевтичні рівні рупатадину та UR-12790 у рекомендованій добовій дозі для людини 10 мг/добу відповідно.</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості | Дані відсутні |
| додаткові дослідження | Дані відсутні |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: | <p>Серія досліджень репродуктивної токсичності включала два дослідження з підбору доз у щурів, які використовувалися для встановлення доз, що застосовувалися у подальших дослідженнях. Попереднє дослідження на ранніх стадіях ембріонального розвитку проводилося для перевірки того, чи може рупатадин зменшити кількість імплантацій при застосуванні на першій стадії вагітності [Таблиця 2.6.7.11-А, Модуль 4.2.3.5.1 UHS/11/95]. Відомо, що антагоністи ФДЕ, такі як рупатадин, можуть впливати на імплантацію ембріонів (Minhas et al., 1996). Результати попереднього дослідження виявили материнську токсичність, але не було виявлено впливу на імплантацію у щурів до дози 200 мг/кг/добу включно. Наступне попереднє дослідження [Таблиця 2.6.7.11-В, Модуль 4.2.3.5.1 UHS/14/95] проводилося на щурах з 6-го дня вагітності до 6-го дня після пологів. Результати показали дозозалежну материнську токсичність при дозі ≥ 75 мг/кг/добу п.о., але відсутність токсичного впливу на щенят до 6-го дня після пологів. Також було проведено одне дослідження з підбору дози на кролях (що охоплювало ембріонально-фетальний розвиток) [Таблиця 2.6.7.11-С, Модуль 4.2.3.5.2 UHS/15/95]. Після цих досліджень були проведені комбіновані дослідження фертильності/раннього ембріонального та ембріонально-фетального розвитку, а також дослідження пери- та постнатальної токсичності у щурів та дослідження токсичності для ембріонально-фетального розвитку у кроликів.</p> |
| вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток | <p>Дослідження було спрямоване на оцінку впливу рупатадину на самців і самок щурів у періоди гаметогенезу, спарювання, імплантації та до 17-го дня вагітності, коли органогенез вважається завершеним (дослідження стадій від А до D). Дози 0, 5, 25 або 120 мг/кг/добу рупатадину фумарату вводили перорально через зонд. Це дослідження [Таблиця 2.6.7.12-А, Модуль 4.2.3.5.1. UHS/16/96 та CIN/065/95] також включає інформацію про ембріотоксичність та розвиток плода (див. "Токсичність для ембріона та плода"). Це комбіноване дослідження відповідало рекомендаціям настанови ICH S5 (R2) "Виявлення токсичності для репродуктивної функції лікарських засобів та токсичності для чоловічої фертильності". Не було виявлено жодного значущого впливу на фертильність при застосуванні доз 5 і 25 мг/кг/добу у чоловіків або 5 мг/кг/добу у жінок. У самців, які отримували дозу 120 мг/кг/добу, спостерігалися ознаки токсичності, такі як зниження приросту маси тіла та зниження рівня фертильності, що відповідало зміні параметрів сперми (зниження концентрації сперматозоїдів та рухливості сперматозоїдів), тоді як у самок, які отримували ті ж самі дози 25 та 120 мг/кг/добу, спостерігалися відхилення у циклі еструсу, зі збільшенням прекоітального інтервалу. Ці ефекти можна принаймні частково пояснити активністю рупатадину як антагоніста PAF, оскільки роль PAF у сперматогенезі, заплідненні,</p> |

| | |
|-------------------|--|
| | <p>імплантації та ембріональному розвитку широко описана (Ahmed et al., 1996; Frenkel et al., 1996; Minhas et al., 1996). З іншого боку, повідомлялося про вплив на яєчка у самців щурів лоратадину, дезлоратадину та інших антигістамінних препаратів, і вважається, що це явище є видоспецифічним (CPMP/2593/00).</p> <p>Доза NOEL щодо фертильності може бути оцінена в 5 мг/кг/добу, що в 25 разів перевищує запропоновану терапевтичну дозу для людини в перерахунку на мг/кг і в 4 рази в перерахунку на мг/м². Найвища доза викликала материнську токсичність (зниження приросту маси тіла, гепатомегалія)</p> |
| ембріотоксичність | <p>Токсичність рупатадину для розвитку ембріона та плода оцінювали на щурах у попередньому дослідженні [Таблиця 2.6.7.12-А, Модуль 4.2.3.5.1 UHS/16/96 та CIN/065/95]. У дозі 125 мг/кг/добу рупатадин спричиняв зменшення маси плоду, затримку окостеніння та збільшення кількості втрат під час гестації. Не спостерігалось жодних відхилень у структурі плода або макроскопічних змін у зовнішньому чи вісцеральному вигляді. При дозі 25 мг/кг/добу було зареєстровано незначну токсичність для матері та плода, без будь-яких відхилень у структурі плода. У низьких дозах не було зафіксовано жодного токсичного впливу на матір або ембріональний розвиток. NOAEL щодо ембріонально-фетального розвитку та ембріотоксичності оцінюється на рівні 5 мг/кг/добу, що в 25 разів перевищує запропоновану терапевтичну дозу для людини в перерахунку на мг/кг та в 4 рази в перерахунку на мг/м². До дози 125 мг/кг/добу тератогенного ефекту не спостерігалось.</p> <p>У кроликів дози 0, 5, 25 і 100 мг/кг/добу рупатадину фумарату вводили перорально через зонд загальною вагою кролика (20 самок/групу) протягом періоду органогенезу (6-18-й дні вагітності) [Таблиця 2.6.7.13-А, Модуль 4.2.3.5.2 UHS/17/96, UHS0040 і CIN/222/00]. При застосуванні високих доз спостерігалась незначна материнська токсичність, але не було жодних доказів ембріональної токсичності. При застосуванні середніх та низьких доз не спостерігалось жодної материнської або ембріональної токсичності. NOAEL для ембріона на розвиток плоду та тератогенність у кролів можна оцінити як 100 мг/кг/добу.</p> <p>Таким чином, при застосуванні доз до 120 мг/кг/добу та 100 мг/кг/добу у плодів щурів та кролів не спостерігалось значних структурних аномалій. Фактично, не було описано жодного тератогенного ризику як класу ефектів антигістамінних препаратів (Seto et al., 1997).</p> <p>Щодо системного впливу рупатадину та його метаболітів, то не очікується суттєвих відмінностей між вагітними та невагітними щурами та кролями. Коефіцієнти безпеки 19 та 17 були отримані на основі даних Стaxss для рупатадину та UR-12790, відповідно, при NOAEL (5 мг/кг/добу) у щурів (AUC у цьому дослідженні не вимірювали). Коефіцієнти безпеки 45 та 51 були отримані на основі даних AUCss для рупатадину та UR-12790 відповідно при NOAEL (100 мг/кг/добу) у кролів.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>пренатальна і постнатальна токсичність</p> | <p>Дослідження пери- та постнатальної токсичності на щурах було призначене для вивчення впливу рупатадину в дозах 0, 5, 25 та 120 мг/кг/добу, що вводилися перорально через зонд, на ембріональний, ембріональний та постнатальний розвиток після введення цих доз дорослим тваринам, починаючи з шостого дня вагітності, під час лактації та до двадцятого дня після пологів [Таблиця 2.6.7.14-А, Модуль 4.2.3.5.3 UHS/38/96]. Вплив на ріст, розвиток, поведінку та репродуктивну здатність вивчали на тваринах покоління F1. Таким чином, це дослідження відповідає стадіям дослідження репродуктивної функції від С до F і збігається з дослідженням фертильності та ембріонального розвитку щурів [таблиця 2.6.7.12-А, модуль 4.2.3.5.1 UHS/16/96 та CIN/065/95], що відповідає керівним принципам ICH S5 (R2), підрозділ 4.1. Висока доза викликала материнську токсичність, що характеризувалася поганим клінічним станом під час пологів (деяких тварин довелося принести в жертву), подовженим часом пологів, зниженням приросту маси тіла і зменшенням споживання їжі. Це також спричинило зменшення ваги приплоду при народженні та повільний розвиток потомства через поганий або відсутній материнський догляд. Тварини F1 мали меншу вагу, ніж контрольні тварини, і меншу кількість жовтих тіл. При застосуванні проміжної дози спостерігалася лише незначна материнська токсичність зі зменшенням кількості жовтих тіл у тварин F1. У низькій дозі не спостерігалася жодної материнської токсичності або впливу на приплід.</p> |
| <p>дослідження, при яких препарат вводиться нестатевозрілим тваринам та/або оцінюється віддалена дія</p> | <p>Дослідження токсичності [Таблиця 2.6.7.15-А, Модуль 4.2.3.5.4 UHS0042] було проведено на молодих щурах Crl:CD (SD) з метою вивчення впливу рупатадину фумарату та домішки RSA, виявленої в педіатричному розчині, на розвиток молодих щурів після щоденного перорального застосування щенят з 22-го дня до щонайменше 50-го дня включно, що є загальноприйнятим підходом для оцінки безпеки в дитячій популяції віком від 2 до 12 років. Групи отримали 0,4,5+0,225, 30+1,5 та 30+0 мг/кг/добу рупатадину (у перерахунку на основу) + RSA. Вміст RSA становив 5% від вмісту рупатадину в обох групах 2 і 3. Передчасної смерті протягом усього дослідження не було. Зниження активності та частково заплющені очі спостерігалися у пацієнтів обох статей, які отримували 30+1,5 мг/кг/добу або 30 мг/кг/добу тільки рупатадину, в перші дні лікування. Статевий розвиток не порушувався, але пов'язані з лікуванням мікроскопічні дані були зареєстровані у піхві (персистуючий діоеструс), яєчниках (персистуючі жовті тіла та посилення атрезії фолікулів) та тканині молочної залози (проліферація ацинусів) у самок, які отримували 30+1,5 мг/кг/добу або 30 мг/кг/добу тільки рупатадину. Для всіх інших параметрів не було виявлено токсикологічно значущих змін, які б вважалися пов'язаними з лікуванням. Вплив на репродуктивну систему самок вказував на зміну нормального співвідношення естроген/прогестерон, можливо, вторинну, пов'язану з підвищеним катаболізмом естрогену, пов'язаним з індукцією печінкових ферментів біотрансформації, що, в свою чергу, може впливати на рівні циркулюючих гормонів. Тому ці зміни не вважалися несприятливими за своєю природою і можуть не мати клінічного значення. Таким чином, NOAEL було встановлено на рівні 30+1,5 мг/кг/добу або 30 мг/кг/добу тільки рупатадину фумарату.</p> |

| | |
|---------------------------------------|---|
| | <p>Друге дослідження токсичності [Модуль 2, таблиця 2.6.7.15-B, UHS0048] було проведено на самках молодих щурів з метою отримання додаткової інформації щодо ознак, про які повідомлялося в попередньому дослідженні, пов'язаних з піхвою, яєчниками та молочною залозою. Дослідження проводили на щурах Crl:CD (SD). Рупатадину фумарат вводили щурам-самцям перорально у дозах 0, 3,2, 5,8 або 38,4 мг/кг/добу з 22-го по 50-й день життя (перорально). Оборотноість будь-яких спостережуваних ефектів оцінювали протягом 28 днів після завершення лікування. Рупатадину фумарат добре переносився у дозах до 38,4 мг/кг/добу без летальних випадків або клінічних ознак, пов'язаних з досліджуваним препаратом. При дозі 38,4 мг/кг/добу спостерігалось незначне збільшення тривалості естрального циклу протягом періоду дозування, що призвело до статистично значущого зменшення середньої кількості естральних циклів. На цьому рівні дози також спостерігалось статистично значуще зменшення маси яєчників наприкінці періоду дозування та незначне збільшення концентрації прогестерону. Макроскопічно ці дані корелювали зі зменшенням кількості жовтих тіл, а мікроскопічно - зі збільшенням кількості самок у персистуючій (лактаційній) тічці. Також спостерігалось незначне збільшення вираженості лобулярної гіперплазії в молочних залозах. Всі ці зміни виявилися оборотними після 28-денної перерви у застосуванні препарату. При дозі 5,8 мг/кг/добу єдиним виявленим явищем було зменшення кількості жовтих тіл; однак цей висновок суперечить результатам, отриманим у дослідженні UHS0042 (збережені жовті тіла), і тому значення цього результату незрозуміле.</p> <p>Виходячи з вищезазначених результатів, NOAEL було визначено на рівні 5,8 мг/кг/добу. При цій дозі середня загальна системна експозиція (AUC_{0-tlast}) на 50-й день становила 104 нг.год/мл та 504 нг.год/мл для рупатадину фумарату та UR-12790 відповідно. Експозиція рупатадину (AUC) при NOAEL була в 7,6-7,8 разів вищою, ніж експозиція в рівноважному стані у дітей. Результати дослідження надають дані з безпеки на підтримку застосування рупатадину в педіатричній популяції віком від 2 до 12 років.</p> |
| 6) місцева переносимість | Дані відсутні |
| 7) додаткові дослідження токсичності: | |
| антигенність (утворення антитіл) | Дані відсутні |
| імунотоксичність | Згідно з наявними доклінічними та клінічними даними, рупатадину фумарат не виявляє імунотоксичних ефектів. Звіт зовнішнього експерта з цього питання (підписаний професором Дескотесом) включено до Модуля 4, Розділ 4.3.2 "Інша інформація". Додаткові дослідження імунотоксичності не вимагаються згідно з настановою ICH S8 "Дослідження імунотоксичності лікарських засобів для людини". |
| дослідження механізмів дії | Дані відсутні |

| | |
|-------------------------|--|
| лікарська залежність | Дані відсутні |
| токсичність метаболітів | <p>TOX/091/99 Гостра токсичність при пероральному застосуванні у мишей (UR-12788, метаболіт рупатадину)</p> <p>TOX/092/99 Гостра токсичність при внутрішньовенному застосуванні у мишей (UR-12788, метаболіт рупатадину)</p> <p>TOX/093/99 Гостра токсичність при пероральному застосуванні у щурів (UR-12788, метаболіт рупатадину)</p> <p>TOX/094/99 Гостра токсичність при внутрішньовенному застосуванні у щурів (UR-12788, метаболіт рупатадину)</p> <p>TOX/099/00 Дослідження токсичності у щурів протягом 28 днів перорального застосування. UR-12788, метаболіт рупатадину.</p> <p>MIC/121/00 Тест Еймса з метою вивчення впливу UR-12788 на salmonella typhymurium</p> <p>MIC/127/00 Тест Еймса з метою вивчення впливу UR-12335 на salmonella typhymurium</p> |
| токсичність домішок | <p><i>Дослідження з домішками</i></p> <p>RSA (рупатадиніумбурштинова кислота) є продуктом розпаду, який може бути присутнім у дитячому розчині Рупатадину у концентрації, що перевищує поріг, визначений у ICH Q3B(R2), наприкінці терміну придатності. Тому RSA вимагає кваліфікації.</p> <p>Аналіз QSAR був проведений за допомогою програмного забезпечення Derek [Модуль 4, Модуль 4.2.3.7.6, USH0041] і не виявив жодних попереджень щодо мутагенності та канцерогенності. Крім того, не було виявлено жодних структурних застережень, які могли б бути пов'язані лише зі структурою рупатадину. Враховуючи структурну схожість між RSA та рупатадином, той факт, що RSA не викликає жодних додаткових попереджень, а також те, що рупатадин давав стабільно негативні результати в повній батареї тестів на генотоксичність, цей підхід in silico є достатнім для виключення генотоксичного потенціалу RSA.</p> <p>Пероральне (Gavage) дослідження токсичності рупатадину та 5% RSA у щурів [Таблиця, 2.6.7.17-G, Модуль 4.2.3.5.4 UHS0042] проводили на щурятах з 22-го дня до щонайменше 50-го дня життя включно [Модуль 2, розділ 2.4.4.5 і таблиця 2.6.7.15-A]. Не було виявлено жодних токсикологічних відмінностей у групах молодих щурів, які отримували рупатадин та рупатадин + 5% RSA. Максимальна доза, наведена в цьому дослідженні (30 мг/кг вільної основи рупатадину + 1,5 мг/кг RSA), вважалася NOAEL.</p> <p>З огляду на токсикологічну інформацію, отриману для RSA, можна зробити висновок, що не слід розглядати причини для занепокоєння при експозиції дитячого населення до 5 % RSA. Оскільки дорослі загалом менш чутливі до лікарських засобів, ніж діти, можна вважати, що для дорослих також не очікується занепокоєння щодо безпеки. Таким чином, можна стверджувати, що RSA була токсикологічно кваліфікована до максимального вмісту 5% в рупатадині відповідно до вимог, визначених в ICH Q3B(R2). Зовнішній експертний звіт (підписаний Cunchillos та López Ribas у 2011 році) щодо токсикологічної кваліфікації RSA було надано</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>[Модуль 4, Розділ 4.3.2. Інша інформація]. Відповідно до специфікацій на RSA в кінці терміну придатності для таблеток ($\leq 1,0\%$) та дитячого розчину ($\leq 2,5\%$), доза RSA, що становить NOAEL (1,5 мг/кг у щурів), виражена як еквівалентна доза для людини (мг/м²), приблизно в 150 та 60 разів перевищує найвищу потенційну добову норму споживання для дорослих та дітей відповідно.</p> <p>Оцінка потенційного вмісту генотоксичних домішок проводилася відповідно до вимог, визначених у настанові ICH M7. Перелік речовин, які потенційно можуть бути присутніми в лікарському засобі, був складений у звіті "Evaluation of Potential Genotoxic Impurities in Rupatadine Fumarate", підготовленому Urquima, S.A. у 2015 році [Модуль 4, розділ 4.3.2. Інша інформація]. Для всіх потенційних домішок, інформація про які не була доступна у відкритому доступі, були проведені QSAR-аналізи з використанням знань та статистичних правил, які були включені до звіту "QSAR-прогнозування мутагенності за Еймсом для 8 речовин фармацевтичних домішок", підготовленого CER1 у 2015 р. [Модуль 4, Розділ 4.3.2. Інша інформація]. В результаті цієї оцінки можна зробити висновок, що жодна з потенційних або фактичних домішок рупатадину фумарату не містить генотоксичних структурних попереджень або не продемонструвала свою генотоксичність у бібліографічних посиланнях або базах даних, що знаходяться у відкритому доступі.</p> |
| інше | <p><i>Потенціал фототоксичності</i></p> <p>Рупатадин, як фумаратна сіль, не поглинає світло та УФ-випромінювання в діапазоні 290-700 нм, демонструючи пік поглинання при 251 нм. УФ-спектр рупатадину фумарату, наданий компанією Urquima, S.A. у 2013 році, наведено в Модулі 4, Розділ 4.3.2 "Інша інформація". Відповідно до критеріїв, визначених у настанові ICH S10 "Оцінка фотобезпеки лікарських засобів", рупатадину фумарат не викликає занепокоєння щодо прямої фототоксичності, і для оцінки потенційної фототоксичності не потрібно проводити додаткові випробування.</p> |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення | <p>Доклінічні дослідження вказують на те, що рупатадин є потужним антагоністом гістамінових H1-рецепторів та PAF-рецепторів. Це призводить до блокади ефектів обох медіаторів у моделях <i>in vivo</i> з пролонгованою тривалістю дії після перорального застосування. Таким чином, рупатадин має унікальний профіль порівняно з іншими спорідненими сполуками (антигістамінними препаратами другого покоління), оскільки він поєднує обидві активності з великою силою. Крім того, рупатадин демонструє хороший антиалергічний профіль як в моделях <i>in vitro</i>, так і <i>in vivo</i>. Ця активність може бути частково зумовлена діями, незалежними від блокади гістамінових і PAF-рецепторів, такими як пригнічення дегрануляції тучних клітин, вплив на міграцію нейтрофілів і еозинофілів та пригнічення вивільнення цитокінів.</p> <p>Фармакокінетичні дослідження показують, що рупатадин добре всмоктується при пероральному прийомі, кліренс переважно в печінці та виведення з калом є основним шляхом елімінації. Оскільки рупатадин метаболізується переважно за допомогою CYP3A4, очікується взаємодія з інгібіторами CYP3A4.</p> <p>Токсикологічні дослідження та дослідження з безпеки показують, що рупатадин є добре переносимим препаратом з достатнім запасом безпеки. Ці дослідження свідчать про те, що терапевтичне застосування рупатадину пов'язане з низьким ризиком виникнення антихолінергічних або серцево-</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>судинних побічних ефектів або впливу на центральну нервову систему. Дослідження з безпеки не виявили потенційного подовження інтервалу QT під впливом рупатадину. Крім того, не виявлено ризиків, які б викликали занепокоєння щодо повторного застосування, репродуктивної токсичності, мутагенності або канцерогенності.</p> <p>Отже, рупатадин має прийнятний профіль безпеки, а за своїм фармакологічним профілем він може виявитися терапевтичною альтернативою зі значним потенціалом для лікування алергічних та запальних захворювань.</p> |
|--|---|

**Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення) Зентіва,
к.с., Чеська Республіка в Україні
(відповідно до доручення від
17.01.2023 року)**

**Начальник регуляторного відділу
ТОВ «ЗЕНТІВА УКРАЇНА»**

О.І.Перехрест

Додаток 30 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів лікарських засобів, 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

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення): | РУПАФІН / RUPAFIN |
| 2. Заявник | Зентіва, к.с., Чеська Республіка |
| 3. Виробник | Італфармако С.А., Іспанія Italfarmaco S.A., Spain |
| 4. Проведені дослідження: | Так якщо ні, обґрунтувати. |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | IC15RUP/2/06 ВІДКРИТЕ, ОДНОДОЗОВЕ ФАРМАКОКІНЕТИЧНЕ ТА ФАРМАКОКІНЕТИЧНОЇ ТА ФАРМАКОДИНАМІЧНОЇ ОЦІНКИ ТА 28-ДЕННОГО ДОСЛІДЖЕННЯ З БЕЗПЕКИ РУПАТАДИНУ ФУМАРАТУ, У ДІТЕЙ ВІКОМ 6-11 РОКІВ З АЛЕРГІЧНИМ РИНИТ |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза II |
| 7. Період проведення клінічного випробування | з 31.01.2007 року по 30.04.2008 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Австралія |
| 9. Кількість пацієнтів | Було заплановано: 18 Було проведено: 11 |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Оцінити фармакокінетику одноразової дози рупатадину, а також фармакодинаміку, ефективність та безпеку після застосування багаторазових пероральних |

| | |
|---|--|
| | рупатадину протягом 28 днів у дітей віком від 6 до 11 років з алергічним ринітом. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите багатоцентрове дослідження з відбором зразків крові після одноразової дози протягом 24 годин, а потім 28-денного багаторазового прийому. |
| 12. Основні критерії включення | Молоді та здорові діти, пацієнти жіночої та чоловічої статі віком від 6 до 11 років. Всі відповідають критеріям включення/виключення, детально описаним у протоколі. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Рупатадин (фумарат), розчин оральний по 2,5/5 мл один раз на добу протягом 28 днів, виробництва Lab J Uriach у Compañia, S.A. Номер серії препарату, що надійшов до центрів для проведення дослідження - 0601 з терміном придатності 05/2008 р. |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Частина 1: Одноразова доза 5 або 10 мл рупатадину (скоригована за масою тіла) з 24-годинною фармакокінетичною вибіркою Частина 2: Двадцять вісім (28) днів прийому 2,5 мл або 5 мл (з урахуванням маси тіла) рупатадину на добу |
| 15. Супутня терапія | <p>Будь-які лікарські засоби, що приймалися під час дослідження, повинні бути записані в CRF.</p> <p><i>Попереднє лікування</i></p> <p>Щоб уникнути будь-якого втручання попередньої терапії в дослідження, лікування будь-якими лікарськими засобами з будь-якою ефективною дією вимагало періоду виведення (як зазначено в критеріях невключення): Адекватне вимивання вимагалось для наступних препаратів: кортикостероїди (пероральні та назальні 28 днів, місцеві дерматологічні 14 днів), кромони (14 днів), антигістамінні препарати 1-го покоління, такі як хлорфенірамін, дифенгідрамін, меквітазин або очні, 7 днів; 2-го покоління, такі як лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин, 7 днів; назальні деконгестанти (1-3 дні); інгібітори лейкотрієнів (3 дні); рослинні препарати (3 дні); системні антибіотики (14 днів); антихолінергічні засоби (7 днів); будь-які потенційні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол, еритроміцин та/або трициклічні антидепресанти, напр. наприклад, іміпрамін, амітриптилін (28 днів); офтальмологічні нестероїдні протизапальні препарати (3 дні); назально-офтальмологічні промивні розчини (12 годин); імунотерапія.</p> <p>Імунотерапію за звичайним графіком можна було проводити протягом усього дослідження, але її заборонялося проводити за 24 години до першого прийому препарату.</p> <p>Інгаляційні β2-блокатори (сальбутамол) або пролонгованої дії (формотерол, сальметерол) були дозволені.</p> <p>До дослідження допускалися діти з легкою астмою, які отримували інгаляційні кортикостероїди в дозі ≤ 250 мкг/добу для флутиказона, ≤ 450 мкг/добу для будесоніду або ≤ 160 мкг/добу для циклесоніду.</p> <p><i>Заборонені методи лікування</i></p> |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>Наступні місцеві та/або системні препарати були заборонені протягом періоду дослідження:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Лікарські засоби, які, як відомо, суттєво взаємодіють з ізоферментом CYP3A4 цитохрому P450, такі як аміодарон, карбамазепін, циклоспорин, терфенадин, глюкокортикоїди, фенітоїн, рифампіцин, еритроміцин, кетоконазол, противірусні препарати, а також грейпфрутовий сік. 2. Пероральний або місцевий H1-антигістамін. 3. Пероральні або інтраназальні кортикостероїди. 4. Системні антибіотики (пероральні та парентеральні). 5. Антагоністи лейкотрієнів. 6. Пероральні або інтраназальні деконгестанти. 7. Інтраназальні або внутрішньоочні хромони. 8. Початок імунотерапії або зміни у графіку імунотерапії. <p>Будь-які ліки, включаючи безрецептурні препарати (переважно антигістамінні та антихолінергічні засоби), прийняті протягом 2 тижнів до дня прийому, які, на думку дослідника, потенційно можуть вплинути на достовірність дослідження, були заборонені.</p> <p><i>Реанімаційні препарати</i></p> <p>Застосування реанімаційних препаратів через неприйнятну тяжкість будь-якого з оцінюваних симптомів (тобто 3 дні поспіль, коли будь-який симптом оцінювався в 3 бали) вважалось невдачею лікування, і пацієнт виводився з дослідження після заповнення інформації про візит відміни.</p> <p>Після виключення з дослідження через невдачу лікування пацієнти отримували лікування відповідно до поточної клінічної практики.</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Ефективність за допомогою Щоденника Симптомів Пацієнта |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Оцінити життєво важливі функції, фізичний стан та інші спостереження, пов'язані з безпекою. |
| 18. Статистичні методи | <p><i>Фармакокінетика:</i></p> <p>Фармакокінетичні параметри були отримані індивідуально для кожного суб'єкта з плазмових рівнів за допомогою некомпартментного аналізу (NCA) з використанням програмного забезпечення WinNonlin (WinNonlin 2.1, Pharsight Corporation). Зразки крові об'ємом 4 мл були отримані на початковому етапі (премедикація) та в наступні моменти часу: +0.5h, +1 год, +2 год, +4 год, +8 год, +12 год, +24 год. Було проведено описовий аналіз (зведені статистичні дані та графіки) параметрів фармакокінетики PP популяцій.</p> <p><i>Фармакодинаміка:</i></p> <p>Фармакодинамічні ефекти оцінювали за площею гістамін-індукованого набряку/спалаху за допомогою програмного забезпечення SPSS (V 15.0, SPSS Inc). Для кожного суб'єкта п'ять</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>п'ять місць ін'єкцій (фізіологічний розчин у 0,1, 0,2, 0,4 і 0,8 мкг) оцінювали на спині суб'єкта в наступні моменти часу: + 2 хв, + 4 хв, + 6 хв, + 8 хв і + 10 хв.</p> <p><i>Ефективність:</i> Змінні ефективності, оцінки симптомів, записані в щоденнику пацієнта, були проаналізовані описово з використанням зведеної статистики 5 змінних, записаних у щоденнику симптомів: 1) закладеність носа, 2) чхання, 3) ринорея, 4) свербіж у носі, роті, горлі та/або вухах та 5) свербіж, слюзотеча та почервоніння очей. Вони були проаналізовані за допомогою програмного пакету SPSS (V 15.0, SPSS Inc).</p> <p><i>Безпека та переносимість:</i> Оцінка безпеки та переносимості лікування проводилася на основі описового аналізу (середнє значення, стандартне відхилення, максимальне та мінімальне значення) електрокардіограми (QT) та життєво важливих показників (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і температура), а також частоти реєстрації небажаних явищ. Усі небажані явища, зареєстровані під час дослідження, були детально описані, а їх оцінка проводилася з точки зору клінічно значущих змін. Електрокардіографічні показники (QT) та показники життєдіяльності були проаналізовані за допомогою програмного пакету SPSS (V 15.0, SPSS Inc).</p> |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>У дослідженні взяли участь 5 хлопчиків і 6 дівчаток, середній вік яких становив 10,23 року (sd 1,29), а середній ІМТ - 18,83 (sd 3,95).</p> |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p><i>Результати фармакокінетики:</i> Для рупатадину спостерігався швидкий профіль абсорбції. Середнє значення часу досягнення спостережуваної максимальної концентрації T_{max} становило 0,50 год для рупатадину, демонструючи незначну затримку щодо БКП (2,00 год) і більшу для БКП-ОГ (4,00 год). Жодних значущих фармакокінетичних відмінностей у середніх значеннях C_{max} між рупатадином (2,50 нг/л) та БКП (2,51 нг/л) не спостерігалось, тоді як були відмінності з БКП-ОГ (0,57 нг/л). Як і очікувалося, AUC_0-t показала відмінності між рупатадином (8,86 нг/л) та його метаболітами: БКП (19,83 нг/л) і БКП-ОГ (12,37 нг/л).</p> <p><i>Результати фармакодинаміки:</i> Фармакодинамічна оцінка, отримана на основі дослідження крупинок, отриманих за допомогою Візитреку, показала клінічно узгоджені результати, а саме значним збільшенням площі колік при збільшенні концентрації гістаміну ($p < 0,001$) та чітким антигістамінним ефектом після 4 тижнів лікування ($p = 0,05$). лікування ($p = 0,026$).</p> <p><i>Результати ефективності:</i> Результати ефективності, отримані на основі оцінки щоденника, також були клінічно очікуваними. Зниження на 67% порівняно з базовим значенням глобального (складається з: закладеності носа; чхання; ринореї; свербіжу в носі, роті, горлі та/або повіках; свербіжу, слюзотечі та почервоніння очей) ($p = 0,041$) та на 63% зниження порівняно з базовим значенням зменшення на 63% балів</p> |

| | |
|------------------------|--|
| | за шкалою назальних симптомів (той самий бал без свербєжу, сльозотечі та почервоніння очей) ($p = 0,021$). |
| 21. Результати безпеки | Клінічно значущих змін параметрів ЕКГ (QT і QTc), а також життєво важливих показників (систоличного і діастолічного тиску, частоти серцевих скорочень і температура). Під час дослідження не було зареєстровано жодних серйозних небажаних явищ. |
| 22. Висновок | <p>З клінічної точки зору, результати відповідали очікуваним результатам для досліджуваного лікування. Фармакодинамічна оцінка (дослідження Wheal), а також результати ефективності показали, що препарат має антигістамінну дію та антигістамінний ефект після 4 тижнів лікування, що досягає статистичної значущості у фармакодинаміці та з чіткою тенденцією до статистичної значущості у клінічній оцінці.</p> <p>Дані, отримані в дослідженні, не ставлять під сумнів ні безпеку, ні переносимість препарату, оскільки не було виявлено жодних клінічно значущих змін на ЕКГ (QT і QTc), ні в життєво важливих показниках (систоличний і діастолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і температура). Крім того, не було зареєстровано жодних серйозних небажаних явищ.</p> |

**Представник Заявника (Власника
реєстраційного посвідчення) Зентіва, Ка.с.
Чеська Республіка в Україні (відповідно до
доручення від 17.01.2023 року)**

**Начальник регуляторного відділу
ТОВ «ЗЕНТІВА УКРАЇНА»**



О.І.Перехрест

Додаток 30 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів лікарських засобів, 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 № 2

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення): | РУПАФІН / RUPAFIN |
| 2. Заявник | Зентіва, к.с., Чеська Республіка |
| 3. Виробник | Італфармако С.А., Іспанія Italfarmaco S.A., Spain |
| 4. Проведені дослідження: | Так якщо ні, обґрунтувати. |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | DC01/RUP/2/09 Багатоцентрове, відкрите дослідження для оцінки фармакокінетики, ефективності, переносимості та безпеки Рупатадину у пацієнтів дитячого віку (2-5 років) з алергічним ринітом. |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза II |
| 7. Період проведення клінічного випробування | з 11.01.2011 року по 01.04.2011 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Угорщина, Південна Африка |
| 9. Кількість пацієнтів | 40 |

| | |
|---|--|
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p><i>Первинна:</i> оцінити фармакокінетичний профіль рупатадину після застосування протягом 28 днів у дітей віком від 2 до 5 років з алергічним ринітом (АР).</p> <p><i>Вторинна:</i> оцінити ефективність та безпеку розчину рупатадину протягом 14-28 днів у дітей віком від 2 до 5 років з персистуючим алергічним ринітом (АР).</p> |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите багатоцентрове дослідження з 28-денним періодом лікування для оцінки фармакокінетики, ефективності, переносимості та безпеки розчину рупатадину у дітей віком від 2 до 5 років з алергічним ринітом.е дослідження. |
| 12. Основні критерії включення | Інтермітуючий або персистуючий алергічний риніт (згідно з рекомендаціями ARIA; "інтермітуючий" риніт має симптоми менше 4 днів на тиждень або менше 4 тижнів поспіль; тоді як "персистуючий" риніт має симптоми більше 4 днів на тиждень або менше 4 тижнів поспіль тижнів поспіль; в той час як "персистуючий" риніт проявляється симптомами більше 4 днів на тиждень і більше 4 тижнів поспіль) у дітей віком від 2 до 5 років. Основними критеріями включення в дослідження були: діти повинні були важити ≥ 10 кг, з задокументованим анамнезом алергічного риніту легкого та середнього ступеня тяжкості, чутливі до перорального антигістамінних препаратів, T5SS ≥ 6 протягом кожного з останніх 2 днів перед V0, шкірний прик-тест позитивний на 3 мм більше, ніж контроль з розріджувачем, або позитивний (клас 3 позитивний (клас 3 позитивності; $\geq 3,5$ -17,5 кОЕ/л) тест ImmunoCAP / RAST, вони повинні були мати результати стандартних лабораторних аналізів та ЕКГ у 12 відведеннях у допустимих межах. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Рупатадин (фумарат) доза: 1 мг/мл розчину. Разова доза 2,5 мг (маса тіла > 10 кг до 25 кг) або 5,0 мг (маса тіла > 25 кг). Шлях введення: оральний Серії 1001 та 1003. Дата закінчення терміну дії: 07.2012 Виробник: J. Uriach y Compañía, S.A.</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Не застосовано |
| 15. Супутня терапія | <p>Будь-які лікарські засоби, що приймалися під час дослідження, повинні були бути записані в CRF.</p> <p><i>Попереднє лікування</i></p> <p>Щоб уникнути будь-якого втручання попередньої терапії в дослідження, лікування будь-якими лікарськими засобами з будь-якою ефективною дією вимагало періоду виведення (як зазначено в критеріях невключення): Адекватне вимивання вимагалось для наступних препаратів: кортикостероїди (пероральні та назальні 28 днів, місцеві дерматологічні 14 днів), кромони (14 днів), антигістамінні препарати 1-го покоління, такі як хлорфенірамін, дифенгідрамін, меквітазин або очні, 7 днів; 2-го покоління, такі як лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин, 7 днів;</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>назальні деконгестанти (1-3 дні); інгібітори лейкотрієнів (3 дні); рослинні препарати (3 дні); системні антибіотики (14 днів); антихолінергічні засоби (7 днів); будь-які потенційні інгібітори СУР3А4, такі як кетоконазол, еритроміцин та/або трициклічні антидепресанти, напр. наприклад, іміпрамін, амітриптилін (28 днів); офтальмологічні нестероїдні протизапальні препарати (3 дні); назально-офтальмологічні промивні розчини (12 годин); імунотерапія.</p> <p>Імунотерапію за звичайним графіком можна було проводити протягом усього дослідження, але її заборонялося проводити за 24 години до першого прийому препарату.</p> <p>Інгаляційні β2-блокатори (сальбутамол) або пролонгованої дії (формотерол, сальметерол) були дозволені.</p> <p>До дослідження допускалися діти з легкою астмою, які отримували інгаляційні кортикостероїди в дозі ≤ 250 мкг/добу для флутиказона, ≤ 450 мкг/добу для будесоніду або ≤ 160 мкг/добу для циклесоніду.</p> <p><i>Заборонені методи лікування</i></p> <p>Наступні місцеві та/або системні препарати були заборонені протягом періоду дослідження:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Лікарські засоби, які, як відомо, суттєво взаємодіють з ізоферментом СУР3А4 цитохрому Р450, такі як аміодарон, карбамазепін, циклоспорин, терфенадин, глюкокортикостероїди, фенітоїн, рифампіцин, еритроміцин, кетоконазол, протівірусні препарати, а також грейпфрутовий сік. 2. Пероральний або місцевий Н1-антигістамін. 3. Пероральні або інтраназальні кортикостероїди. 4. Системні антибіотики (пероральні та парентеральні). 5. Антагоністи лейкотрієнів. 6. Пероральні або інтраназальні деконгестанти. 7. Інтраназальні або внутрішньоочні хромони. 8. Початок імунотерапії або зміни у графіку імунотерапії. <p>Будь-які ліки, включаючи безрецептурні препарати (переважно антигістамінні та антихолінергічні засоби), прийняті протягом 2 тижнів до дня прийому, які, на думку дослідника, потенційно можуть вплинути на достовірність дослідження, були заборонені.</p> <p><i>Реанімаційні препарати</i></p> <p>Застосування реанімаційних препаратів через неприйнятну тяжкість будь-якого з оцінюваних симптомів (тобто 3 дні поспіль, коли будь-який симптом оцінювався в 3 бали) вважалося невдачею лікування, і пацієнт виводився з дослідження після заповнення інформації про візит відміни.</p> <p>Після виключення з дослідження через невдачу лікування пацієнти отримували лікування відповідно до поточної клінічної практики.</p> |
|--|---|

| | |
|----------------------------------|--|
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p><i>Фармакокінетика: Первинна:</i></p> <p>-Основною кінцевою точкою ФК була оцінка популяційної ФК, що оцінювалася з точки зору об'єму розподілу по різних компартментах, загального плазмового кліренсу, міжкомпонентного кліренсу та швидкості абсорбції константа.</p> <p>Крім того, для визначення того, чи запропонована доза в залежності від маси тіла є адекватною для досягнення аналогічної від маси тіла є адекватною для досягнення концентрацій у плазмі крові, подібних до тих, що спостерігаються при застосуванні дози для дорослих.</p> <p><i>Ефективність: Вторинна:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Зміна від вихідного рівня в загальній оцінці симптомів пацієнта (T5SS) на 14-й день (кінець лікування) та на 28-й день. - Зміна щоденного балу за кожним симптомом (DSS) від вихідного рівня протягом 14 та 28 днів. - Середнє значення щоденної сумарної оцінки симптомів (mTSS). - Час до початку дії (перший тиждень). |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <ul style="list-style-type: none"> - Частота виникнення небажаних явищ. - Частота виникнення асоційованих побічних реакцій. - Частота виникнення серйозних небажаних явищ. - Клінічно значущі зміни в наступних показниках: - Фізичне обстеження. - Життєві показники. - ЕКГ. - Лабораторні аналізи (біохімія та гематологія). |
| 18. Статистичні методи | <p>Популяційна фармакокінетична модель була розроблена для первинної змінної ефективності (фармакокінетика у дітей віком 2-5 років). Параметри, що оцінювалися, включали значення середнього (типового) значення об'єму розподілу по різних об'єму розподілу в різних компартментах, загального плазмового кліренсу, міжкомпартментного кліренсу та константи швидкості абсорбції константи швидкості абсорбції.</p> <p>Додатковий аналіз РК включав визначення того, чи запропонована доза як функція від маси тіла є достатньою для досягнення залежно від маси тіла, є достатньою для досягнення концентрацій у плазмі крові, подібних до тих, що спостерігаються у що спостерігаються у дорослих, а також розрахунок C_{max} рупатадину, AUC_{0-24}, Cl_{ss}/F, V_z/F та $t_{1/2}$ у дітей віком 2-5 років</p> <p>Всі кількісні змінні були описані шляхом представлення кількості доступних спостережень, середнього значення, 95% довірчого інтервалу середнього значення, стандартного відхилення медіани, стандартної помилки та діапазону (мінімального та максимального).</p> <p>Для виявлення різниці для часу до початку дії використовували парний t-критерій Стьюдента без поправки на кратність.</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>для виявлення різниці для часу до початку дії без поправки на кратність. Цей же тест використовувався для виявлення статистичних відмінностей у зміні від вихідних або скринінгових значень показників життєво важливих функцій та ЕКГ відповідно.</p> |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | <p>Хлопчики та дівчатка віком від 2 до 5 років включно під час скринінгу. Вага ≥ 10 кг.</p> |
| 20. Результати ефективності | <ul style="list-style-type: none"> - Розчин рупатадину 1 мг/мл знижував загальну оцінку симптомів пацієнта (TSSS) порівняно з вихідним рівнем на 26,6% через 14 днів та 37,4% через 28 днів. - Результати щоденної оцінки кожного симптому (DSS) на 28 день також показали значне зменшення симптомів порівняно з вихідним значенням. - Час до початку дії показав, що досліджувані препарати почали діяти з першого дня (Tstudent; $p=0.001$). - Щодо оцінки ефективності дослідником, то на 28-й день приблизно 45% пацієнтів пацієнтів були оцінені як такі, що мали значне поліпшення симптомів або відмінне поліпшення /повне зникнення симптомів, в той час як повне зникнення симптомів, тоді як у 39,5% спостерігалось незначне покращення інтенсивності симптомів. |
| 21. Результати безпеки | <p>25% пацієнтів у дослідженні повідомили про принаймні одну побічну реакцію.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Лише про кон'юнктивіт та вірусну інфекцію повідомлялося більш ніж у одного пацієнта. - До 93,4% небажаних явищ вважалися від легкого до помірного ступеня тяжкості, і лише 1 небажане явище (загострення екземи) було розцінено як тяжке. явище (загострення екземи) було визнано тяжким, що призвело до відміни препарату. - Не було виявлено жодного небажаного явища, пов'язаного з досліджуваним препаратом. - Під час дослідження у жодного пацієнта не було виявлено серйозних небажаних явищ. - У одного пацієнта спостерігалось підвищення КФК, яке дослідник розцінив як несерйозне та не пов'язане з прийомом досліджуваного лікарського засобу. дослідником як несерйозне та не пов'язане з досліджуваним препаратом. Не було повідомлено про вжиття жодних заходів. Результат був відновлений. Тим не менше, в ході дослідження було виявлено Фармаконагляд підвищив категорію реакції Уріаку до серйозної та очікуваної. - Щодо параметрів ЕКГ, один пацієнт, який повідомив про зміну ≥ 30 мс інтервалу QT від вихідного рівня до візиту 2, але значення не перевищувало стандартного нормального діапазону >430 мсек. |

| | |
|--------------|---|
| 22. Висновок | <p>На основі результатів дослідження для дітей з вагою менше 25 кг рекомендується доза 2,5 мг.</p> <p>Дітям з вагою понад 25 кг слід призначати добову дозу 5 мг, щоб імітувати плазмові концентрації у плазмі, виміряних у дорослих.</p> |
|--------------|---|

**Представник Заявника (Власника
реєстраційного посвідчення) Зентіва, к.с.,
Чеська Республіка в Україні (відповідно
до доручення від 17.01.2023 року)**

**Начальник регуляторного відділу
ТОВ «ЗЕНТІВА УКРАЇНА»**



О.І.Перехрест

Додаток 30 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів лікарських засобів, 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 № 3

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення): | РУПАФІН / RUPAFIN |
| 2. Заявник | Зентіва, к.с., Чеська Республіка |
| 3. Виробник | Італфармако С.А., Іспанія Italfarmaco S.A., Spain |
| 4. Проведені дослідження: | Так якщо ні, обґрунтувати. |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | DC04RUP/3/08 Ефективність та безпека рупатадину при персистуючому алергічному риніті та пов'язаному зі здоров'ям якості життя у дітей 6-11 років: Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження. |
| 6. Фаза клінічного випробування | III фаза клінічних випробувань |
| 7. Період проведення клінічного випробування | з 31.03.2009 року по 10.02.2010 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Аргентина, Угорщина, Південна Африка, Іспанія |
| 9. Кількість пацієнтів | 366 |

| | |
|---|---|
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | <p><i>Первинна:</i> оцінити ефективність та безпеку розчину рупатадину протягом 28-42 днів у дітей віком від 6 до 11 років з персистуючим алергічним ринітом (АР).</p> <p><i>Вторинна:</i> оцінити якість життя дітей з персистуючим алергічним ринітом які отримували розчин рупатадину порівняно з плацебо, за допомогою Опитувальника якості життя при ринокон'юнктивіті у дітей (PRQLQ).</p> |
| 11. Дизайн клінічного випробування | 42-денне подвійне сліпе, рандомізоване, багатоцентрове, плацебо-контрольоване дослідження для оцінки ефективності та безпеки розчину рупатадину у дітей віком від 6 до 11 років з персистуючим алергічним ринітом. |
| 12. Основні критерії включення | Персистуючий алергічний риніт (відповідно до настанови ARIA; "персистуючі" симптоми проявляються більше 4 днів на тиждень і більше 4 тижнів) у дітей віком від 6 до 11 років. Основними критеріями включення в дослідження були: діти повинні були важити ≥ 16 кг, з задокументованим анамнезом персистуючого алергічного риніту щонайменше за 12 місяців до відбіркового візиту, позитивний результат шкірного прик-тесту на 3 мм більше, ніж негативний контроль принаймні до одного з наступних компонентів: кліщі домашнього пилу, спори грибків та пилок трав, вони повинні були мати результати стандартних лабораторних аналізів і 12-канального ЕКГ в межах допустимих норм. Дівчата дітородного потенціалу повинні були мати негативний тест на вагітність і використовувати методи контрацепції. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Рупатадин (фумарат) доза: 1 мг/мл розчину Спосіб застосування та дози: перорально номер серії: 801 (Іспанія та Угорщина) 802, 804 та 805 (Південна Африка) 803 (Аргентина) Термін придатності: 06/2010 Виробник: J. Uriach y Compañía, S.A.</p> |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | <p>Плацебо доза: Н/Д Спосіб застосування та дози: перорально</p> |
| 15. Супутня терапія | <p>Будь-які лікарські засоби, що приймалися під час дослідження, повинні бути записані в CRF.</p> <p>Попереднє лікування</p> <p>Щоб уникнути будь-якого втручання попередньої терапії в дослідження, лікування будь-якими лікарськими засобами з будь-якою ефективною дією вимагало періоду виведення (як зазначено в критеріях невключення): Адекватне вимивання вимагалось для наступних препаратів: кортикостероїди (пероральні та назальні 28 днів, місцеві дерматологічні 14 днів), кромони (14 днів), антигістамінні препарати 1-го покоління, такі як хлорфенірамін, дифенгідрамін, меквітазин або очні, 7 днів; 2-го покоління, такі як лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин, 7 днів;</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>назальні деконгестанти (1-3 дні); інгібітори лейкотрієнів (3 дні); рослинні препарати (3 дні); системні антибіотики (14 днів); антихолінергічні засоби (7 днів); будь-які потенційні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол, еритроміцин та/або трициклічні антидепресанти, напр. наприклад, іміпрамін, амітриптилін (28 днів); офтальмологічні нестероїдні протизапальні препарати (3 дні); назально-офтальмологічні промивні розчини (12 годин); імунотерапія.</p> <p>Імунотерапію за звичайним графіком можна було проводити протягом усього дослідження, але її заборонялося проводити за 24 години до першого прийому препарату.</p> <p>Інгаляційні β2-блокатори (сальбутамол) або пролонгованої дії (формотерол, сальметерол) були дозволені.</p> <p>До дослідження допускалися діти з легкою астмою, які отримували інгаляційні кортикостероїди в дозі ≤ 250 мкг/добу для флутиказона, ≤ 450 мкг/добу для будесоніду або ≤ 160 мкг/добу для циклесоніду.</p> <p>Заборонені методи лікування</p> <p>Наступні місцеві та/або системні препарати були заборонені протягом періоду дослідження:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Лікарські засоби, які, як відомо, суттєво взаємодіють з ізоферментом CYP3A4 цитохрому P450, такі як аміодарон, карбамазепін, циклоспорин, терфенадин, глюкокортикоїди, фенітоїн, рифампіцин, еритроміцин, кетоконазол, противірусні препарати, а також грейпфрутовий сік. 2. Пероральний або місцевий H1-антигістамін. 3. Пероральні або інтраназальні кортикостероїди. 4. Системні антибіотики (пероральні та парентеральні). 5. Антагоністи лейкотрієнів. 6. Пероральні або інтраназальні деконгестанти. 7. Інтраназальні або внутрішньоочні хромони. 8. Початок імунотерапії або зміни у графіку імунотерапії. <p>Будь-які ліки, включаючи безрецептурні препарати (переважно антигістамінні та антихолінергічні засоби), прийняті протягом 2 тижнів до дня прийому, які, на думку дослідника, потенційно можуть вплинути на достовірність дослідження, були заборонені.</p> <p>Реанімаційні препарати</p> <p>Застосування реанімаційних препаратів через неприйнятну тяжкість будь-якого з оцінюваних симптомів (тобто 3 дні поспіль, коли будь-який симптом оцінювався в 3 бали) вважалося невдачею лікування, і пацієнт виводився з дослідження після заповнення інформації про візит відміни.</p> <p>Після виключення з дослідження через невдачу лікування пацієнти отримували лікування відповідно до поточної клінічної практики.</p> |
|--|--|

| | |
|---|--|
| <p>16. Критерії оцінки ефективності</p> | <p><i>Первинні:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Зміна від вихідного рівня в загальній оцінці 4-х симптомів пацієнта (T4SS) за 28 днів лікування (відображає 24-годинну оцінку симптомів). <p><i>Вторинні:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Зміна від вихідного рівня в загальній оцінці 4-х симптомів (T4SS) через 42 днів лікування. - Зміна порівняно з початковим рівнем за загальною оцінкою симптомів пацієнта рефлексивних симптомів (T5SS) через 28 та 42 дні лікування. - Зміна щоденного балу за кожним симптомом (DSS) від початкового рівня протягом 28 та 42 днів. - Середнє значення щоденної загальної оцінки симптомів (mT5SS), яке було середнім значенням суми всіх T5SS за кожен день дослідження. - Час до початку дії, що розглядався як перший день, в який спостерігалася будь-яка достовірна різниця спостерігалася в перший день. - Максимальне значення щоденного балу за кожним симптомом (DSSmax), вважається максимальною оцінкою симптому, яку пацієнт поставив під час дослідження. - Максимальне значення Сумарної щоденної оцінки симптомів (T5SSmax), розглядається як максимальна щоденна оцінка симптомів кожного пацієнта протягом дослідження. - Відсоток днів протягом періоду дослідження, коли максимальний щоденний (PDmax1) (тобто тільки легкі симптоми). - Відсоток днів протягом періоду дослідження, коли максимальний щоденний (PDmax0) (тобто безсимптомний пацієнт). - Відсоток пацієнтів, які потребували надання невідкладної медичної допомоги. - Оцінка вираженості миттєвих симптомів (як пацієнтом, так і дослідника). - Оцінка миттєвої ефективності (як пацієнтом, так і дослідника). - Якість життя при дитячому ринокон'юнктивіті (PRQLQ). |
| <p>17. Критерії оцінки безпеки</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Частота виникнення супутніх побічних реакцій. - Частота виникнення серйозних побічних реакцій. - Клінічно значущі зміни в наступних показниках: - Фізичне обстеження - Життєві показники - ЕКГ |

| | |
|---|---|
| | - Лабораторні показники |
| 18. Статистичні методи | <p>Основною популяцією для аналізу ефективності була популяція з наміром лікуватись.</p> <p>Крім того, демографічні та базові характеристики, а також первинний аналіз ефективності були проведені для популяції, що приймала участь у дослідженні за кожним протоколом.</p> <p>Демографічні та інші вихідні характеристики були узагальнені описово.</p> <p>Категоріальні дані були узагальнені з абсолютними та відносними частотами (у відсотках), а числові дані - за кількістю суб'єктів, середнім значенням та стандартним відхиленням.</p> <p>Основною популяцією для аналізу була популяція пацієнтів з наміром лікуватись. Додатковий підхід до аналізу додатковий підхід до змінних ефективності був застосований до популяції популяції "за протоколом". Популяція безпеки була включена з усіма рандомізованими пацієнтами, які отримували будь-який препарат дослідження.</p> <p>Для проведення аналізу основної змінної (T4SS) був використаний тест ANOVA з лікуванням як основним фактором, а також з умовами для досліджуваної ділянки як фактором та вихідного балу в якості коваріати, оцінювався ступінь взаємодії між факторами. оцінювався термін взаємодії між факторами. Якщо гетерокедастичність була присутня, застосовувалося рангове перетворення застосовували рангове перетворення вихідних значень.</p> <p>Аналогічні тести для первинної змінної ефективності або моделі ANOVA були застосовані для оцінки безперервних вторинних змінних. Для категоріальних змінних використовували χ^2-критерій, або точний критерій Фішера, якщо умови його застосування були відсутні.</p> |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | <p>Хлопчики та дівчатка віком від 6 до 11 років зі стійким алергічним ринітом (АР).</p> <p>Вага ≥ 16 кг.</p> |
| 20. Результати ефективності | <p>Розчин рупатадину (1 мг/мл) був статистично кращим за плацебо за зміною T4SS від вихідного рівня (-3,1 проти -2,5) протягом 28-денного періоду лікування, згідно з оцінкою пацієнтами рефлекторних симптомів у щоденнику для популяції ІТТ (ANOVA; $p=0,018$). У відсотках зниження рупатадин покращив показник T4SS на 43% порівняно з 35% при застосуванні плацебо.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>- Загальна частота небажаних явищ, про які повідомлялося під час дослідження, становила 30,0% для пацієнтів, які приймали плацебо та 37,2% для пацієнтів, які приймали розчин рупатадину (1 мг/мл).</p> <p>- Найчастіше повідомлялося про такі небажані явища, як головний біль (10 пацієнтів (5,6%) у групі плацебо та 23 пацієнти (12,8%) у групі прийому розчину рупатадину (1 мг/мл)) (критерій χ^2-критерій; $p<0,001$) та кашель спостерігався у 7 пацієнтів (3,9%) у групі плацебо.</p> <p>- Головний біль вважався легкої інтенсивності у 92,9% пацієнтів у групі плацебо та у 84,1% пацієнтів, які отримували розчин рупатадину (1 мг/мл). Щодо тривалості, то загалом 71,4% пацієнтів у групі плацебо головних болів у групі плацебо пройшли протягом</p> |

Додаток 30 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів лікарських засобів, 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 № 4

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення): | РУПАФІН / RUPAFIN |
| 2. Заявник | Зентіва, к.с., Чеська Республіка |
| 3. Виробник | Італфармако С.А., Іспанія Italfarmaco S.A., Spain |
| 4. Проведені дослідження: | Так якщо ні, обґрунтувати. |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | DC/02/RUP/III/09 Ефективність та безпека розчину рупатадину в лікуванні хронічної спонтанної кропив'янки у дітей (2-11 років). |
| 6. Фаза клінічного випробування | III фаза клінічних випробувань |
| 7. Період проведення клінічного випробування | з 08.06.2011 року по 20.08.2012 року |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Угорщина, Південна Африка |
| 9. Кількість пацієнтів | 192 153 учасники (по 51 у кожній групі) + 39 учасників (20 % відсіву) |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Оцінити ефективність та безпеку перорального розчину рупатадину для лікування симптомів хронічної спонтанної |

| | |
|---|---|
| | кропив'янки протягом 6-тижневого періоду лікування порівняно з плацебо та дезлоратадином у дітей віком від 2 до 11 років. |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Фаза III, подвійне сліпе, рандомізоване, з трьома паралельними групами, багаточентрове, з плацебо та активним контролем (дезлоратадин) дослідження. |
| 12. Основні критерії включення | Діти 2-11 років, з масою тіла ≥ 10 кг, які мають в анамнезі хронічну спонтанну кропив'янку. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Рупатадину фумарат (1 мг/мл) доза: 2,5 мг (маса тіла ≥ 10 кг - 25 кг) або 5 мг (маса тіла > 25 кг) один раз на добу, що еквівалентно 2,5 або 5 мл розчину орального. Спосіб застосування: перорально номер серії: 1002 (термін придатності: січень/2012) та 1101 (термін придатності: березень/2013) Виробник: J. Uriach y Compañía, S.A. |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Дезлоратадин Еріус® (0,5 мг/мл) 1,25 мг (маса тіла ≥ 10 кг - 25 кг) або 2,5 мг (маса тіла > 25 кг) один раз на добу, що еквівалентно 2,5 або 5 мл розчину орального. Спосіб застосування: перорально номер серії: 1002 (термін придатності: січень/2012) та 1101 (термін придатності: березень/2013) |
| 15. Супутня терапія | Суб'єкти, які брали участь у дослідженні, не повинні були проходити будь-яке лікування без згоди дослідника. Характер, доза та причина призначення будь-якого препарату повинні бути зафіксовані у відповідному розділі CRF. Наступні види лікування були заборонені протягом усього дослідження: - Лікарські засоби, які, як відомо, суттєво взаємодіють з ізоферментом CYP3A4 цитохрому P450, такі як аміодарон, карбамазапін, циклоспорин, терфенадин, глюкокортикоїди, фенітоїн, рифампіцин, еритроміцин, кетоконазол, а також грейпфрутовий сік. - Пероральні або місцеві антагоністи H1-рецепторів, за винятком епізодичного застосування антигістамінних препаратів другого покоління (наприклад, цетиризину), що приймаються як засоби порятунку. - Антагоністи H2-рецепторів. - Антагоністи H1- та H2-рецепторів. - Антагоністи лейкотрієнів: зафірлукаст, монтелукаст тощо, або антихолінергічні засоби. - Кортикостероїди: перорально. - Трициклічні антидепресанти: іміпрамін, амітриптилін тощо. - Початок імунотерапії або зміни в схемі імунотерапії протягом дослідження - Будь-які ліки, включаючи безрецептурні препарати (в основному містять антигістамінні та антихолінергічні засоби), прийняті |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>протягом 2 тижнів до дня дозування, які, на думку дослідника, потенційно можуть вплинути на достовірність дослідження, будуть заборонені.</p> <p>Дослідник повинен був зафіксувати в ІФР всі супутні препарати, які приймав суб'єкт під час участі в дослідженні (препарат, доза і тривалість лікування).</p> |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p><i>Первинна:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Зміна адаптованого показника активності кропив'янки (UAS7) протягом 42 днів лікування періоду лікування. <p><i>Вторинна:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Зміна адаптованого показника середньої кількості коліс (MNW) протягом 42-денного періоду лікування - Зміна середнього балу свербіжності (MPS) протягом 42-денного періоду лікування - Якість життя (ЯЖ) за допомогою валідованого Індексу якості життя в дитячій дерматології (CDLQI). - Глобальна оцінка ефективності дослідником, батьками та пацієнтом за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ). - Час до припинення лікування через невдачу лікування. - Прогресування адаптованої шкали UAS, MNW та MPS протягом 42-денного періоду лікування оцінюється щотижня - Аналіз профілю пацієнтів-відповідачів - Застосування препаратів для порятунку. - Початок дії. <p><i>Додатковий аналіз</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Аналіз ефективності в підгрупах залежно від віку та отриманої дози. - Оцінка активності кропив'янки (UAS) - часова крива. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | <p>Було оцінено наступне:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Небажані явища (НЯ) - Аналітичні лабораторні показники - Фізичне обстеження - Супутнє медикаментозне лікування - Життєві показники - ЕКГ |
| 18. Статистичні методи | <p>Було використано описову статистику із середнім значенням, стандартним відхиленням, мінімумом і максимумом для кількісних змінних, а також частотами для якісних змінних.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>кількісних змінних та частоти для якісних змінних. UAS7, MNW та MPS оцінювали за допомогою ANOVA з використанням базового значення як кофактора. Для порівняння QoL та інших оцінок порівнювали за допомогою ANOVA.</p> <p>Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SAS версії 9.2.</p> <p>Відповідь аналізували шляхом розрахунку абсолютної зміни та відсоткової зміни ефективності від початкового рівня до кінця лікування.</p> |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>Хлопчики та дівчатка віком від 2 до 11 років. Вага ≥ 20 кг.</p> |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p><i>Первинна ефективність</i></p> <p>Рупатадин був статистично кращим за плацебо, як і дезлоратадин, у зниженні UAS7 від вихідного рівня протягом 42-денного періоду лікування в популяції ІТТ. Середні найбільші зміни були отримані при застосуванні рупатадину як для абсолютної (-11,8, $p < 0,001$ порівняно з плацебо), так і для відсоткової зміни (-55,8%, $p = 0,001$ порівняно з плацебо), за яким слідував дезлоратадином (-10,6, $p = 0,001$ порівняно з плацебо; -48,4%, $p = 0,013$ порівняно з плацебо) та плацебо (-5,6; -30,3%).</p> <p><i>Вторинна ефективність</i></p> <p>- Рупатадин був статистично кращим за плацебо, як і дезлоратадин, у зниженні балів за шкалою MNW порівняно з вихідним рівнем протягом 42-денного періоду лікування в популяції ІТТ. Середні найбільші зміни були отримані при застосуванні рупатадину як в абсолютному (-5,8 $p < 0,001$ порівняно з плацебо), так і у відсотковому відношенні (-56,7% $p < 0,001$ порівняно з плацебо), далі йшли дезлоратадин (-5,15, $p = 0,001$ порівняно з плацебо; -49,4% $p = 0,003$ порівняно з плацебо) та дезлоратадин (-2,3; -22,7%).</p> <p>- Рупатадин був статистично кращим за плацебо у зниженні балів за шкалою MPS порівняно з вихідним рівнем протягом 42-денного періоду лікування в популяції ІТТ. Дезлоратадин був статистично кращим за плацебо за абсолютною зміною, але не за розрахунком зміни у відсотках. Середні найбільші зміни були отримані при застосуванні рупатадину як для абсолютної (-5,9, $p = 0,001$ порівняно з плацебо), так і для відсоткової зміни (-56,8%, $p = 0,005$ порівняно з плацебо), далі йшли дезлоратадин (-5,40, $p = 0,008$ порівняно з плацебо; -46,7% недостовірно порівняно з плацебо) і плацебо (-3,3; -33,4%).</p> <p>- Було виявлено статистично значущі відмінності у зміні загального показника CDLQI між групами лікування. При застосуванні рупатадину та дезлоратадину зміни в показниках CDLQI були вищими, ніж при застосуванні плацебо. При індивідуальному аналізі абсолютних змін у шести сферах, що входять до опитувальника CDLQI, статистичні відмінності були виявлені лише у сферах "шкільна/відпочинкова діяльність" та "повсякденна діяльність". Однак тенденція до переваги активних методів лікування над плацебо спостерігалася в усіх сферах.</p> <p>- Під час візиту 1 (через 21 день після початку лікування) не було виявлено статистично значущих відмінностей в оцінках за шкалою VAS. Під час візиту 2 статистично значущі відмінності</p> |

| | |
|------------------------|---|
| | <p>спостерігалися лише в оцінці батьків: оцінка за VAS була вищою для рупатадину та дезлоратадину, ніж для плацебо.</p> <p>- Щодо прогресування симптомів, щотижневі показники за шкалами UAS7, MNW та MPS показали статистично значущі відмінності залежно від лікування, починаючи з першого тижня (тиждень 1) після початку прийому препарату до кінця періоду лікування (тиждень 6), причому показники рупатадину та дезлоратадину завжди були нижчими, ніж у плацебо. Початок дії досягався через тиждень після початку лікування.</p> <p>- При аналізі респондентів були виявлені статистично значущі відмінності у частці пацієнтів (за результатами лікування), які досягли 50% та 75% зниження адаптованого показника UAS7 наприкінці періоду лікування (візит 2) порівняно з вихідним рівнем. Відсоток пацієнтів, які досягли 50% покращення симптомів, становив 61% для рупатадину, 54% для дезлоратадину та 36% у групі плацебо.</p> <p>- Не було статистично значущих відмінностей між групами лікування щодо частки пацієнтів, які потребували застосування рятувальних препаратів протягом періоду лікування.</p> <p><i>Додатковий аналіз</i></p> <p>- Значення AUC рупатадину та дезлоратадину на добових кривих "Стах-час" були статистично нижчими, ніж у плацебо.</p> <p>- У дітей віком ≥ 6 років рупатадин та дезлоратадин були статистично кращими за плацебо за основними змінними ефективності (UAS7, MNW та MPS). Для дітей віком до 6 років статистично значущих відмінностей не було виявлено, хоча спостерігалася тенденція до більш високих змін змінних ефективності в активних методах лікування порівняно з плацебо.</p> <p>- У дозі 5 мл всі змінні ефективності (UAS7, MNW, MPS) показали статистично значущі відмінності активних методів лікування порівняно з плацебо. Хоча в дозі 2,5 мл статистично значущі відмінності були виявлені лише у відсотковій зміні показника MNW, ефекти рупатадину та дезлоратадину показали тенденцію до переваги порівняно з плацебо для всіх інших змінних ефективності.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>У групі рупатадину 40 пацієнтів (61%) повідомили про 128 небажаних явищ, у групі дезлоратадину - про 147, у групі дезлоратадину - про 46 пацієнтів (65%), у групі дезлоратадину та 126 небажаних явищ, про які повідомили 37 пацієнтів (54%) у групі плацебо. Найчастішими небажаними явищами були небажаними явищами були грип (12,1% у групі рупатадину та 7% у групі дезлоратадину), інфекції верхніх дихальних шляхів (13,6% у групі плацебо), інфекції верхніх дихальних шляхів дихальних шляхів (частота 13,6% у групі рупатадину та 10,1% у групі плацебо), головний біль (частота 6,1% у групі рупатадину та рупатадину, 9,9% у дезлоратадину та 2,9% у групі плацебо), кашель (6,1% частоти у рупатадину, 11,3% у дезлоратадину та 4,3% у групі плацебо) та пірексія (частота 6,1% у групі рупатадину та 11,3% у групі дезлоратадину).</p> <p>- У цьому дослідженні повідомлялося про чотири серйозні небажані явища: одне в групі рупатадину (загострення астми), два в групі оцінені як такі, що не пов'язані з досліджуваним лікарським засобом.</p> |

| | |
|--------------|---|
| | <p>- Було виявлено лише одне клінічно значуще відхилення в аналітичних показниках, яке вважалося пов'язаною побічною побічною дією. Воно полягало у підвищенні рівня лужної фосфатази в сироватці крові в групі лікування дезлоратадином.</p> <p>- Жодних значущих змін частоти серцевих скорочень, QT та QTcF від початкового рівня до кінця лікування та під час наступних візитів у кожній групі лікування не спостерігалось. Крім того, не було виявлено аномальних ЕКГ (QT > 450 мсек).</p> <p>- Результати фізикального обстеження під час лікування не мали клінічного значення.</p> <p>- Не спостерігалось достовірних змін показників життєво важливих функцій (вага, температура, частота серцевих скорочень, діастолічний, систолічний тиск) протягом періоду дослідження в кожній групі лікування.</p> |
| 22. Висновок | <p>Результати ефективності в цьому дослідженні узгоджуються з результатами у дорослих, які довели ефективність рупатадину для полегшення симптомів кропив'янки з швидким початком дії.</p> <p>- Порівняння між активними методами лікування (рупатадином та дезлоратадином) не виявило статистично значущих відмінностей за жодною з первинних та вторинних змінних ефективності, тому не вдалося виявити кращий профіль ефективності профіль ефективності щодо полегшення симптомів для жодного з них.</p> <p>- Таким чином, ці результати підтверджують, що рупатадин, розчин оральний, є антигістамінним препаратом другого покоління/РАФ антагоністом для лікування симптомів кропив'янки у дітей віком 2-11 років, так само як і у дорослих та підлітків віком >12 років.</p> |

**Представник Заявника (Власника
реєстраційного посвідчення) Зентіва, к.с.,
Чеська Республіка в Україні (відповідно до
доручення від 17.01.2023 року)**

**Начальник регуляторного відділу
ТОВ «ЗЕНТІВА УКРАЇНА»**



О.І.Перехрест