

Annex 30
to the Procedure of examination
registration materials for medicines
products submitted for the state
registration (re-registration), as well as
examination of materials on the introduction
changes to registration materials
during the validity of the registration
certificate
(paragraph 4 of chapter IV)

REPORT
on clinical researches

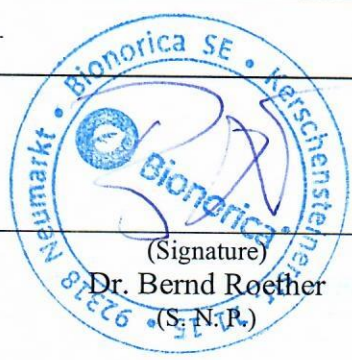
1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number):	Sinupret® N, syrup , 100 ml in a bottle, 1 bottle with a measuring cup per folding box.
2. Applicant	Bionorica SE, Germany
3. Manufacturer	Bionorica SE, Germany
4. conducted researches:	<p>yes <input checked="" type="checkbox"/> no <u>if not, justify</u></p> <p>In accordance with the requirements of Section III of the Procedure for examination of registration materials for medicinal products submitted for registration (re-registration), as well as examination of materials on changes to registration materials during the registration certificate approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine 60460 from 23.07.2015 and in accordance type of drug (well-established use) own clinical trials have not been conducted.</p> <p>The product has been approved in Germany based on well-established use (WEU) herbal medicinal product application (i.e., bibliographic application) with the following Indication: "For the relief of complaints due to acute inflammations of the paranasal sinuses." The active substance has been in well-established use (WEU) within the EU, for at least 10 years, with recognized efficacy and an acceptable level of safety, taking into account the specificities of phytotherapy. This has been</p>

	demonstrated with respect to clinical and preclinical data by detailed references to published scientific literature for Sinupret [®] N, syrup.
1) Type of medicinal product for which registration has been or is planned	well-established use (WEU) herbal medicinal product application (i.e. bibliographic application)
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	Not applicable
6. Clinical trial phase	–
7. Clinical trial period	from _____ to _____
8. Countries where the clinical trial was conducted	–
9. Number of subjects	planned: – actual: –
10. Purpose and secondary goals of clinical research	–
11. Clinical trial design	–
12. Basic inclusion criteria	–
13. The investigated drug, method of application, efficiency	–
14. The drug comparison, dose, method of application, efficiency	–
15. Concomitant therapy	–
16. Criteria for evaluating effectiveness	–
17. Safety assessment criteria	–
18. Statistical methods	–
19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)	–
20. Efficiency results	–

21. Safety results	
22. Summary (conclusion)	

Applicant (Marketing
Authorisation Holder)
Head Division DRA

(Signature)
Dr. Bernd Roether
(S.N.P.)



Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом терміну дії
реєстраційного посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ

про клінічні випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Синупрет® Н, сироп , 100 мл у флаконі, 1 флакон з мірним ковпачком на складну коробку.
2. Заявник	«Біонорика СЕ» (Bionorica SE), Німеччина
3. Виробник	«Біонорика СЕ» (Bionorica SE), Німеччина
4. Проведені дослідження:	<p>так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> <u>якщо ні, обґрунтувати</u></p> <p>Згідно з вимогами Розділу III 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 терміну дії реєстраційного посвідчення, ухваленого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 60460 від 23.07.2015 р. та відповідно до типу лікарського засобу (добре вивчене застосування), власні клінічні дослідження не проводилися.</p> <p>Препарат був ухвалений в Німеччині на основі заявки на рослинний лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням (WEU) (тобто бібліографічної заявки) за такими показаннями:</p> <p>«Для полегшення скарг, пов'язаних із гострим запаленням придаткових пазух носа».</p> <p>Діюча речовина характеризується добре вивченим медичним застосуванням (WEU) у межах ЄС вже протягом принаймні 10-ти років, з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки з</p>

	урахуванням особливостей фітотерапії. Це було продемонстровано стосовно клінічних та доклінічних даних у детальних посиланнях на опубліковану наукову літературу щодо препарату Синупрет® Н, сироп.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на рослинний лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням (WEU) (тобто бібліографічна заявка)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Не застосовується
6. Фаза клінічного випробування	—
7. Період проведення клінічного випробування	з _____ по _____
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	—
9. Кількість учасників	запланована: — фактична: —
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	—
11. Дизайн клінічного випробування	—
12. Основні критерії включення	—
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	—
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	—
15. Супутня терапія	—
16. Критерії оцінки ефективності	—
17. Критерії оцінки безпеки	—
18. Статистичні методи	—
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	—

20. Результати аналізу ефективності	-
21. Результати аналізу безпеки	-
22. Резюме (висновок)	-

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Голова підрозділу DRA
(динамічної оцінки
ризиків)

[Підпис]

(Підпис)

Д-р Бернд Ройтер (Bernd Roether)
(S. N. P.)

[Печатка: «Біонорика СЕ» (Bionorica SE)
Керхенштейнштрассе 11-15, 92318 Ноймаркт
(Kerschensteinstrasse 11-15. 92318 Neumarkt)]

Annex 29

to the Procedure of examination
registration materials for medicines
products submitted for the state
registration (re-registration), as well as
examination of materials on the introduction
changes to registration materials
during the validity of the registration
certificate
(paragraph 4 of chapter IV)

REPORT

on preclinical researches

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number):	Sinupret® N, syrup , 100 ml in a bottle, 1 bottle with a measuring cup per folding box.
1) Type of medicinal product for which registration has been or is planned	well-established use (WEU) herbal medicinal product application (i.e. bibliographic application)
2) conducted researches:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if not, justify The active substance of Sinupret syrup has been in well-established use (WEU) within the EU, for at least 10 years , with recognized efficacy and an acceptable level of safety, taking into account the specificities of phytotherapy. This has been demonstrated with respect to preclinical data by detailed references to published scientific literature for Sinupret® N, syrup. Additional nonclinical studies were conducted because of incomplete or missing data in literature (e.g., genotoxicity studies). Such additional nonclinical studies are allowed for WEU to support marketing authorisation or registration (see EMA "Guideline on non-clinical documentation in applications for marketing authorisation/ registration of well-established and traditional herbal medicinal products").
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	Treatment with Sinupret leads to an improved hydration of the airway surface liquid and increases

	<p>ciliary beating, thus resulting in the promotion of mucociliary clearance (PD06-PD08).</p> <p>Sinupret exerts antiviral effects (PD19, PD20; PD22).</p> <p>All herbal components of Sinupret exhibit a certain amount of anti-inflammatory activity. The most prominent contribution could be shown for Rumicis herba (in vivo and COX-inhibition) and Gentianae radix (especially in combinations with other components on TNFα) (PD09-PD12; PD14, PD16, PD32, PD33, PD36-PD38).</p> <p>Four out of five components of Sinupret exhibit a certain amount of antibacterial activity. The most prominent contribution could be shown for Rumicis herba and Primulae flos (PD13, PD17-PD19, PD30).</p>
2) secondary pharmacodynamics	Sambuci flos and Verbenae herba diminished the acute allergic bronchoconstrictory response (PD23).
3) safety pharmacology	During safety pharmacology studies, no evidence for any safety issue was generated from studies on receptor affinities, CNS, or respiratory function assessments. (PD07, PD08, PD24, PD25, PD28, PD29, PD39; PD40; TX05, TX06).
4) pharmacodynamic interactions	Pharmacodynamic interactions with other co-administered drugs are unlikely at the recommended usage of Sinupret syrup.
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	n/a
2) absorption	n/a
3) distribution	n/a
4) metabolism	n/a
5) excretion	n/a
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	n/a
7) other pharmacokinetic studies	n/a
4. Toxicology:	

1) toxicity in case of single administration	The acute oral toxicity of Sinupret can be classified as nearly nontoxic (TX01-TX06, TX12-TX14).
2) toxicity in case of repeated injections	<p>In the 14-day oral rat DRF-study (TX01), no substance-related findings could be observed up to the highest tested dose of powdered Sinupret drug mixture.</p> <p>The following 13-week oral rat study with powdered Sinupret drug mixture (TX02) did not induce toxicological relevant findings in the animals.</p> <p>In a chronic 26-week oral rat study (TX03) with Sinupret, no toxicological relevant findings were observed.</p> <p>In the 7-day oral dog DRF-study (TX04), the administration of Sinupret extract (BNO 1016) was tolerated up to the highest tested dose.</p> <p>In the following 4-week oral study (TX05) dogs reacted with transient emesis as expected at the highest tested dose.</p> <p>In a chronic 39-week oral dog study (TX06) with Sinupret, all findings noted during the treatment period had subsided at the end of the 6-week recovery period.</p>
3) genotoxicity: in vitro	There was no interaction between Sinupret and DNA. Sinupret possessed no potential for triggering gene mutations and was not able to induce damage to the chromosomes or the mitotic apparatus. Based on all the findings presented in the mutagenicity studies and according to the current state of gene research, it can be assumed that a potential genetic risk to humans by the use of Sinupret syrup is not existent. (TX07-TX14).
in vivo (including additional toxicokinetic assessment)	There was no interaction between Sinupret and DNA. Sinupret possessed no potential for triggering gene mutations and was not able to induce damage to the chromosomes or the mitotic apparatus. Based on all the findings presented in the mutagenicity studies and according to the current state of gene research, it can be assumed that a potential genetic risk to humans by the use of Sinupret syrup is not existent. (TX07-TX14).
4) carcinogenicity:	Carcinogenicity or related studies were not conducted with Sinupret. Yet there is no concern about the carcinogenic potential of Sinupret because the active ingredients of Sinupret do not belong to product classes with known carcinogenic potential that are considered relevant to humans. Additionally, Sinupret does not pose a genotoxic risk to humans. Therefore, a genotoxic pathogenesis of a potential tumour

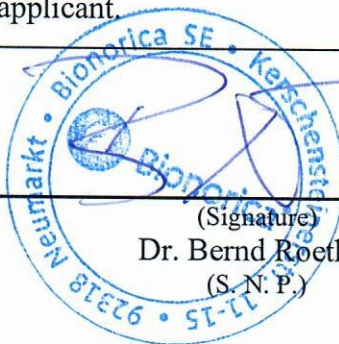
	development can be excluded. An epigenetic pathogenesis is not very likely because the toxicological studies with repeated chronic administration of Sinupret did not provide any indications of a mutagenic or carcinogenic potential.
long-term research	n/a (covered by the chronic toxicity study; see above)
short-term research or a research of medium duration	n/a (covered by the repeat dose toxicity studies; see before)
additional research	Not conducted
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	Reproductive toxicity studies with Sinupret (TX15 – TX20) conducted from 1985 to 1990 in accordance with GLP in rats and rabbits were carried out according to EEC guideline 75/318/EEC of May 20, 1975 and 83/571/EEC of October 26, 1983. The type and duration of administration of the test substances in the conducted studies ensured that all stages of a complete developmental cycle could be assessed.
effects on fertility and early embryonic development	Sinupret did not have an influence in rats on the investigated parameters up to the highest doses tested (TX15, TX16). Both fertility studies were combined with investigations on the embryo-foetal and the peri- and postnatal development. The type and duration of administration of the test substance in the conducted studies ensured that all stages of a complete developmental cycle could be assessed.
embryotoxicity	Sinupret did not have any influence in rats on the embryo-foetal development and did not show teratogenic effects up to the highest tested doses (TX17, TX18). Sinupret did not have an unequivocal influence in rabbits on the embryo-foetal development and did not show teratogenic effects up to the highest tested doses (TX19, TX20). The reproductive tolerability of Sinupret, used as Sinupret, was confirmed with a third embryo-foetal toxicity study (Segment II) in rabbits (TX21).
prenatal and postnatal toxicity	The oral rat peri- and postnatal studies were conducted in combination with the fertility studies (TX15, TX16). The type and duration of administration of the test substance in the conducted studies ensured that all

	<p>stages of a complete developmental cycle could be assessed.</p> <p>No unequivocal substance related findings could be observed in both studies with regard to fertility and early embryonic development as well as embryo-foetal and peri- and postnatal development.</p>
studies in which the drug is administered to offspring (immature animals) and / or evaluates the long-term effect	Not conducted
6) local tolerability	Not conducted. There are no indications for local intolerability in the gastro-intestinal tract after oral administration of the different Sinupret formulations as demonstrated within the repeated-dose toxicity studies.
7) additional toxicity studies:	Not conducted. After analysis of the available pharmacovigilance data, the potential photoprotective effects of two Sinupret components, and not lastly in accordance with the requirements of the EMA guidance documentation, no systemic phototoxicity studies are warranted for Sinupret syrup.
antigenicity (antibody formation)	n/a
immunotoxicity	n/a
study of mechanisms of action	n/a
drug dependence	n/a
toxicity of metabolites	Male Wistar rats were treated with oral dose of powdered Sinupret drug mixture for 4, 8 or 14 weeks. The glucose tolerance test conducted after 12 weeks of treatment showed no differences between treated and control animals (PD27).
toxicity of impurities	n/a
other	n/a
5. Conclusions on preclinical studies	According to the type and extent of findings in toxicity studies performed with Sinupret and along with the results showing that Sinupret (all dosage forms) for long-term use has been well tolerated in patients since the 1930s, the safety margin is considered adequate to

	<p>support the administration of Sinupret syrup at doses recommended in clinical therapy.</p> <p>The present pharmacodynamic and toxicological data are suitable for predicting the benefits of Sinupret on administration to humans.</p> <p>Based on a considerable amount of evidence, it can be concluded that Sinupret produces the claimed pharmacological activity and is administered safely. Based on a critical review of the extensive documentation, the Pharmaco-Toxicological Expert endorses the approval of Sinupret developed by the applicant.</p>
--	---

Applicant (Marketing
Authorisation Holder)

Head Division DRA



(Signature)

Dr. Bernd Roether

(S. N. P.)

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 терміну дії
реєстраційного посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Синупрет® Н, сироп , 100 мл у флаконі, 1 флакон з мірним ковпачком на складну коробку.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на рослинний лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням (WEU) (тобто бібліографічна заявка)
2) проведені дослідження:	<p>так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> <u>якщо ні, обґрунтувати</u></p> <p>Діюча речовина препарату Синупрет, сироп, характеризується добре вивченим медичним застосуванням (WEU) у межах ЄС вже протягом принаймні 10-ти років, з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки з урахуванням особливостей фітотерапії. Це було продемонстровано клінічними та доклінічними даними шляхом детальних посилань на опубліковану наукову літературу щодо препарату Синупрет® Н, сироп.</p> <p>Через неповноту або відсутність даних у літературі було проведено додаткові доклінічні дослідження (наприклад, дослідження генотоксичності). Такі додаткові доклінічні дослідження дозволені для WEU для підтримки одержання реєстраційного посвідчення або для реєстрації (див. ЕМА «Настанова щодо доклінічної документації в заявках на одержання реєстраційного посвідчення/реєстрацію добре визнаних і традиційних лікарських засобів рослинного походження»).</p>
2. Фармакологія:	

1) первинна фармакодинаміка	<p>Лікування Синупретом покращує зволоження поверхневої рідини дихальних шляхів і посилює частоту скорочення війок миготливого епітелію, що призводить до підвищення мукоциліарного кліренсу (PD06-PD08).</p> <p>Синупрет виявляє протівірусну дію (PD19, PD20; PD22).</p> <p>Всі рослинні компоненти препарату Синупрет виявляють певну протизапальну дію. Найбільш помітний внесок може бути продемонстрований для <i>Rumicis herba</i> (трава щавлю) (in vivo та інгібування ЦОГ) і <i>Gentianaе radix</i> (корінь горечавки) (особливо в комбінаціях з іншими компонентами TNFα) (PD09-PD12; PD14, PD16, PD32, PD33, PD36-PD38).</p> <p>Чотири з п'яти компонентів Синупрету виявляють певну антибактеріальну активність. Найбільш помітний внесок може бути продемонстрований для <i>Rumicis herba</i> (трава щавлю) та <i>Primulae flos</i> (квітки первоцвіту) (PD13, PD17-PD19, PD30).</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p><i>Sambuci flos</i> (квітки бузини) та <i>Verbenae herba</i> (трава вербени) знижують гостру алергічну бронхоконстрикторну реакцію (PD23).</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Під час фармакологічних досліджень безпеки не було отримано жодних доказів щодо будь-якої проблеми безпеки з досліджень афінності до рецепторів, оцінки ЦНС або дихальної функції (PD07, PD08, PD24, PD25, PD28, PD29, PD39; PD40; TX05, TX06).</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>За умови застосування сиропу Синупрет згідно з рекомендаціями, фармакодинамічні взаємодії з іншими лікарськими засобами, які застосовуються одночасно, малоймовірні.</p>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	н/з
2) всмоктування	н/з
3) розподіл	н/з
4) метаболізм	н/з
5) виведення	н/з

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	н/з
7) інші фармакокінетичні дослідження	н/з
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Гостра пероральна токсичність Синупрету може бути класифікована як майже відсутня (ТХ01-ТХ06, ТХ12-ТХ14).
2) токсичність у разі повторних введень	<p>У 14-денному дослідженні перорального введення з визначення діапазону доз на щурах (ТХ01) не було виявлено жодних відхилень, пов'язаних із цією субстанцією, аж до найвищої перевіреної дози порошкоподібної лікарської суміші Синупрет.</p> <p>Наступне 13-тижневе дослідження перорального введення на щурах із застосуванням порошкоподібної лікарської суміші Синупрет (ТХ02) не викликало відповідних токсикологічних відхилень у тварин.</p> <p>У 26-тижневому дослідженні хронічного перорального введення екстракту Синупрет щурам (ТХ03) не спостерігалось даних, які свідчили б про токсикологічний вплив.</p> <p>У 7-денному дослідженні перорального введення з визначення діапазону доз на собаках (ТХ04) введення екстракту Синупрет (ВНО 1016) нормально переносилося тваринами до найвищої протестованої дози.</p> <p>У наступному 4-тижневому дослідженні перорального введення (ТХ05) собаки відреагували швидкоминучим блюванням, як очікувалося, на введення найвищої дослідженої дози.</p> <p>У 39-тижневому дослідженні хронічного перорального введення собакам (ТХ06) Синупрету, усі результати, відзначені протягом періоду лікування, зникли наприкінці 6-тижневого періоду відновлення.</p>
3) генотоксичність: in vitro	Не було відзначено взаємодії між Синупретом і ДНК. Синупрет не мав потенціалу для ініціювання генних мутацій і не був здатний викликати пошкодження хромосом або мітотичного апарату. Виходячи з усіх висновків, представлених у дослідженнях мутагенності, та відповідно до поточного стану досліджень генів, можна припустити, що потенційного генетичного ризику для людей, пов'язаного із застосуванням сиропу Синупрет, не

	існує. (ТХ07-ТХ14).
in vivo (включно з додатковою оцінкою токсикокінетики)	Не було відзначено взаємодії між Синупретом і ДНК. Синупрет не мав потенціалу для ініціювання генних мутацій і не був здатний викликати пошкодження хромосом або мітотичного апарату. Виходячи з усіх висновків, представлених у дослідженнях мутагенності, та відповідно до поточного стану досліджень генів, можна припустити, що потенційного генетичного ризику для людей, пов'язаного із застосуванням сиропу Синупрет, не існує. (ТХ07-ТХ14).
4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності або пов'язані з нею дослідження препарату Синупрет не проводилися. Проте занепокоєння щодо канцерогенного потенціалу Синупрету відсутні, оскільки активні інгредієнти Синупрету не належать до класів препаратів з відомим канцерогенним потенціалом, які вважаються актуальними для людей. Крім того, Синупрет не становить генотоксичного ризику для людей. Таким чином, можна виключити генотоксичний патогенез потенційного розвитку пухлини. Епігенетичний патогенез малоймовірний, оскільки токсикологічні дослідження з повторним хронічним застосуванням екстракту Синупрет не виявили жодних ознак мутагенного або канцерогенного потенціалу.
довгострокові дослідження	н/з (розглянуті у дослідженнях хронічної токсичності; див. вище)
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	н/з (розглянуті у дослідженнях токсичності багатократних доз; див. вище)
додаткові дослідження	Не проводилися
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження репродуктивної токсичності препарату Синупрет (ТХ15 – ТХ20), які проводилися з 1985 р. до 1990 р. згідно з правилами Належної лабораторної практики (GLP) на щурах і кролях, виконувалися згідно з настановою ЄЕС 75/318/ЄЕС від 20 травня 1975 р. та 83/571/ЄЕС від 26 жовтня 1983 р. Тип і тривалість введення досліджуваних субстанцій у проведених дослідженнях забезпечили можливість оцінки всіх етапів повного циклу розвитку.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Синупрет не впливав на досліджувані параметри щурів аж до найвищих випробуваних доз (ТХ15, ТХ16). Обидва дослідження фертильності поєднували з дослідженнями ембріонально-фетального та пери- і

	<p>постнатального розвитку. Тип і тривалість введення досліджуваної субстанції в проведених дослідженнях забезпечили оцінку всіх етапів повного циклу розвитку.</p>
ембріотоксичність	<p>Синупрет не впливав на ембріонально-фетальний розвиток щурів і не виявляв тератогенної дії аж до найвищих випробуваних доз (ТХ17, ТХ18).</p> <p>Синупрет не мав однозначного впливу на ембріонально-фетальний розвиток кролів і не виявляв тератогенної дії аж до найвищих випробуваних доз (ТХ19, ТХ20).</p> <p>Репродуктивну переносимість препарату Синупрет, використовуваного як Синупрет, було підтверджено в третьому дослідженні токсичності для ембріону і плоду (сегмент II) на кролях (ТХ21).</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>Пери- і постнатальні дослідження з пероральним введенням препарату на щурах проводили в поєднанні з дослідженнями фертильності (ТХ15, ТХ16). Тип і тривалість введення досліджуваної субстанції в проведених дослідженнях забезпечили оцінку всіх етапів повного циклу розвитку.</p> <p>В обох дослідженнях фертильності та раннього ембріонального розвитку, а також ембріонально-фетального та пери- і постнатального розвитку не було зроблено жодних однозначних висновків, пов'язаних із субстанціями.</p>
дослідження, у яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не проводилися
б) місцева переносимість	Не проводилися. Відсутні свідчення місцевої непереносимості у шлунково-кишковому тракті після перорального прийому різних препаратів Синупрету, як було продемонстровано в дослідженнях токсичності багатократних доз.
7) додаткові дослідження токсичності:	Не проводилися. Після аналізу наявних даних фармаконагляду, потенційних фотозахисних ефектів двох компонентів Синупрету, і, що не менш важливо, відповідно до вимог керівної документації ЕМА, дослідження системної фототоксичності сиропу Синупрет не вимагаються.
антигенність (утворення антитіл)	н/з

імунотоксичність	н/з
дослідження механізмів дії	н/з
лікарська залежність	н/з
токсичність метаболітів	Самці-щури лінії Wistar отримували пероральні дози порошкоподібної суміші препарату Синупрет протягом 4, 8 або 14 тижнів. Тест на толерантність до глюкози, проведений після 12 тижнів лікування, не показав відмінностей між обробленими та контрольними тваринами (PD27).
токсичність домішок	н/з
інше	н/з
5. Висновки за даними доклінічних досліджень	Відповідно до типу та обсягу даних у дослідженнях токсичності, проведених із Синупретом, а також результатів, які свідчать, що Синупрет (всі лікарські форми) для тривалого застосування добре переноситься пацієнтами ще починаючи з 1930-х років, запас безпеки вважається достатнім для підтвердження застосування сиропу Синупрет у дозах, рекомендованих для клінічної терапії. Найвні фармакодинамічні та токсикологічні дані дозволяють передбачити користь Синупрету при його застосуванні у людей. На основі значної кількості доказів можна зробити висновок, що Синупрет виявляє заявлену фармакологічну активність і безпечно вводиться. Виходячи з критичного огляду великої кількості документації, експерт з фармакотоксикології схвалює затвердження препарату Синупрет, розробленого заявником.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Голова підрозділу DRA
(динамічної оцінки
ризиків)

[Підпис]

(Підпис)

Д-р Бернд Ройтер (Bernd Roether)
(S. N. P.)

[Печатка: «Біонорика СЕ» (Bionorica SE)
Керхенштейнштрассе 11-15, 92318 Ноймаркт
(Kerschensteinstrasse 11-15. 92318 Neumarkt)]