


**ЗВІТ
про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Фосфосептик
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
<p>З позиції регуляторного законодавства, заява на реєстрацію та відповідна документація ґрунтуються на статті 10(1) Директиви 2001/83/ЄС та статті 28 Закону «Про лікарські засоби для медичного застосування», відповідно. Лікарський засіб Фосфосептик, гранули для орального розчину по 3 г, розроблений як генеричний лікарський засіб, що є фармацевтично еквівалентним референтному лікарському засобу Монурал.</p> <p>Як за активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ), так і за допоміжними речовинами лікарський засіб, розроблений у компанії «Адіфарм», має якісний склад, який по суті подібний до складу референтного лікарського засобу Монурал виробництва компанії «Замбон», Італія. Така подібність складу дає підстави вважати, що несумісність між АФІ та допоміжними речовинами відсутня. Всі допоміжні речовини, відібрані в процесі фармацевтичної розробки, дозволені до застосування і широко використовуються у фармацевтичній практиці. Такі самі допоміжні речовини наявні у складі референтного лікарського засобу Монурал® (Замбон С.п.а. [Zambon S.p.A.], Італія).</p> <p>При порівнянні фізико-хімічні властивості обох лікарських засобів є подібними. На підставі проведеного тестування та отриманих аналогічних результатів було встановлено, що лікарські засоби Фосфосептик (компанія «Адіфарм») та Монурал (компанія «Замбон») є по суті подібними.</p>	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p align="center">ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІЛН. З ОРИГІНАЛОМ ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ КІНАУРІС Н.В.</p> 
2) токсичність у разі повторних введень	
3) генотоксичність:	

000003

in vitro	
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	-
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-

Заявник

(власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Nadka Radoevska,
виконавчий директор
компанії «Адіфарм ЕАД»

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСІС Н.В.



Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	Fosfoseptic
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Generic medicinal product
2) Trials conducted	<input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no If not, substantiate
<p>From regulatory perspective, the application and the relevant documentation are based on Article 10(1) of Directive 2001/83/EC and Art. 28 of the Law on Medicinal Products in Human Medicine, respectively. Fosfoseptic 3g granules for oral solution is developed as a generic product, pharmaceutically equivalent to the reference product Monural.</p> <p>Both with respect to the API and the excipients, the product developed in the Adipharm Company has a qualitative composition, which is essentially similar to that of the reference product Monural Zambon-Italia. This similarity of the compositions provides grounds to assume, that there is no incompatibility between the API and the excipients. All the excipients selected in the process of pharmaceutical development, are authorized for use and widely used in pharmaceutical practice. The same excipients are present in the composition of the reference product Monural® (Zambon S.p.A., Italy).</p> <p>A comparison of the physicochemical properties of the both products is similar. Based on the testing and the similar results performed it was found that the product Fosfoseptic (Adipharm) and Monural (Zambon) are essentially similar.</p>	
2. Pharmacology:	-
1) primary pharmacodynamics	-
2) secondary pharmacodynamics	-
3) safety pharmacology	-
4) pharmacodynamic interactions	-
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	-
2) absorption	-
3) distribution	-
4) metabolism	-
5) excretion	-
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	-
7) other pharmacokinetic studies	-
4. Toxicology:	

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС



1) Single dose toxicity	-
2) Repeated dose toxicity	-
3) Genotoxicity: in vitro	-
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	-
4) Carcinogenicity:	-
long-term studies	-
short-term studies or mid-term studies	-
additional studies	-
5) Reproductive and developmental toxicity:	-
effects on fertility and early embryonic development	-
embryotoxicity	-
prenatal and postnatal toxicity	-
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	-
6) local tolerance	-
7) additional toxicity studies:	-
antigenicity (antibody response)	-
immunotoxicity	-
study of the mechanisms of action	-
drug dependence	-
toxicity of metabolites	-
toxicity of impurities	-
other	-
5. Conclusions on non-clinical study	-

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

Nadka Radoevska
Executive Director
Adipharm EAD



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Фосфосептик
2. Заявник	Адіфарм ЕАД
3. Виробник	Адіфарм ЕАД
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне дослідження <i>in vitro</i> розчинення діючої речовини фосфоміцину трометамолу, в гранулах для орального розчину по 3 г. Протокол №: RD-Pr-001-04-17.
6. Фаза клінічного випробування	Не застосовне
7. Період проведення клінічного випробування	Квітень 217 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Болгарія
9. Кількість досліджуваних	Не застосовне
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дане дослідження <i>in vitro</i> проводилося з метою отримання результатів щодо швидкості розчинення діючої речовини у лікарському засобі Фосфоміцину трометамол, гранули для орального розчину по 3 г, розробленому в компанії «Адіфарм ЕАД», та порівняння його з представленими на ринку подібними лікарськими засобами, в яких містяться такі діючі речовини. Розроблений лікарський засіб порівнювали з лікарським засобом Монурал, гранули для орального розчину по 3 г, власник реєстраційного посвідчення Замбон С.п.А. (Zambon S.p.A.), Італія.
11. Дизайн клінічного випробування	Було проведено порівняльне дослідження швидкості розчинення діючої речовини наявного на ринку лікарського засобу порівняно з лікарським засобом, що розробляється, у трьох середовищах з рН 1,2; 4,5 та 6,8 відповідно до умов, зазначених у Настанові з дослідження біоеквівалентності (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr.).
12. Основні критерії включення	Не застосовне
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фосфоміцину трометамол, гранули для орального розчину по 3 г. Виробник: Адіфарм ЕАД, Болгарія. Діюча речовина: фосфоміцину трометамол.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.



	Фосфоміцину трометамол, гранули для орального розчину по 3 г, містить фосфоміцину трометамолу 5,631 г, що еквівалентно фосфоміцину 3,0 г.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Монурал, гранули для орального розчину по 3 г. Виробник: Замбон С.п.а. (Zambon S.p.A.), Італія. Діюча речовина: фосфоміцину трометамол.
15. Супутня терапія	Не застосовне
16. Критерії оцінки ефективності	Критерії оцінки ефективності – не застосовне. Порівняльне дослідження <i>in vitro</i> профілю розчинення діючої речовини фосфоміцину трометамолу проводили у трьох середовищах: 0,1NHO з рН 1,2; буферний розчин з рН 4,5 та фосфатний буфер з рН 6,8. Для порівняння двох профілів розчинення лікарських речовин слід розрахувати коефіцієнт подібності (f2). $f2 = 50 \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0,5} \times 100 \}$ Де f2: коефіцієнт подібності R _t - T _t : кількість розчиненої речовини, у відсотках, у визначеній часовій точці відбору зразка для досліджуваного лікарського засобу та референтного лікарського засобу. Критерій прийнятності: якщо значення f2 знаходиться в діапазоні від 50 до 100, профілі розчинення вважаються подібними.
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовне
18. Статистичні методи	Не застосовне
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Не застосовне
20. Результати ефективності	Порівняльне дослідження розчинення показало, що лікарський засіб Фосфоміцину трометамол, гранули для орального розчину по 3 г, та лікарський засіб Монурал, гранули для орального розчину по 3 г відповідають настановам Європейського агентства з лікарських засобів (EMA). У трьох середовищах для розчинення з рН 1,2, 4,5 і 6,8 кількість розчиненої за 15 хвилин лікарської речовини становить понад 85 %.
21. Результати безпеки	Не застосовне
22. Висновок (заклучення)	На основі проведеного дослідження було виявлено, що лікарський засіб, який розробляється, і референтний лікарський засіб є по суті подібними.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)
Nadka Radoevska,
виконавчий директор
компанії «Адіфарм ЕАД»

**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРС Н. В.**



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Fosfoseptic
2. Applicant	Adipharm EAD
3. Manufacturer	Adipharm EAD
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Generic medicinal product
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Comparative in-vitro dissolution study of active substance in Fosfomycin trometamol 3g granules for oral solution. Protocol No.: RD-Pr-001-04-17.
6. Clinical trial phase	N/A
7. Period of the clinical trial	April of 2017
8. Countries where the clinical trial was conducted	Bulgaria
9. Number of study participants	N/A
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	This in-vitro study was performed in order to obtain results on the rate of dissolution of the active substance in the drug product Fosfomycin trometamol 3g granules for oral solution developed at Adipharm EAD, and compare it with similar products on the market in which the active substances. The developed drug product was compared to the drug product Monural 3g granules for oral solution, Marketing Authorization Holder, Zambon S.p.A., Italy.
11. Design of the clinical trial	A comparative dissolution rate testing was performed on the active substance of the drug product on the market, compared to the product under development in three media with pH 1,2; 4,5 and 6,8 according to the conditions referred to in Guidance on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr.).
12. Main inclusion criteria	N/A
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Fosfomycin trometamol 3g granules for oral solution Manufacturer: Adipharm EAD, Bulgaria Active substance: Fosfomycin trometamol Fosfomycin trometamol 3g granules for oral solution contains Fosfomycin trometamol 5,631 g equivalent to 3g Fosfomycin.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Monural 3 g granules for oral solution Manufacturer: ZAMBON S.p.A., Italy Active substance: Fosfomycin trometamol
15. Concomitant therapy	N/A
16. Efficacy evaluation criteria	Efficacy evaluation criteria – N/A. A comparative in-vitro study on the dissolution profile of the active substance Fosfomycin trometamol was performed in three media: 0,1NHCl with pH 1,2; buffer solution with pH 4,5 and phosphate buffer with pH 6,8. To compare the two dissolution profiles of the two drug substances, a similarity factor (f2) should be calculated. $f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\}$

ЗІТЯНО З ОРИГІНАЛОМ

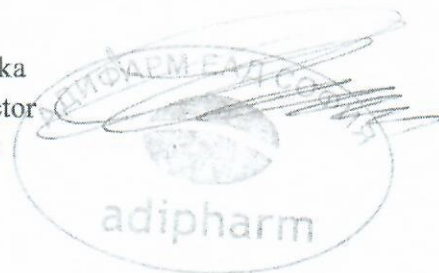
Н.В.КИНАУПІС



	<p>Where f2: Similarity factor Rt - Tt: Amount of the dissolved substance, per cent, at the determined time point of sampling for the test product and the reference product. Acceptance criterion: If the value of f2 is in the range of 50 to 100, the dissolution profiles are considered similar.</p>
17. Safety evaluation criteria	N/A
18. Statistical methods	N/A
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	N/A
20. Efficacy results	Comparative dissolution testing demonstrates that Fosfomycin trometamol 3g granules for oral solution and Monural 3g granules for oral solution comply with EMEA guidelines. In the three dissolution media with pH 1,2, 4,5 and 6,8 the amount of the dissolved in 15 min drug substance is more than 85%.
21. Safety results	N/A
22. Conclusion	Based on the testing performed it was found that the product under development and the reference product are essentially similar.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

Nadka Radoevska
Executive Director
Adipharm EAD



ВІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В. КІНАУРІС