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):	Лайс Кіт, таблетки сублінгвальні 300 АО або 1000 АО; таблетки сублінгвальні № 40: 10 таблеток по 300 АО (1 блістерна упаковка) та 30 таблеток по 1000 АО (3 блістерні упаковки) в картонній коробці; таблетки сублінгвальні №70: 10 таблеток по 300 АО (1 блістерна упаковка) та 60 таблеток по 1000 АО (6 блістерних упаковок) в картонній коробці.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб (МІБП) за повним досьє (автономним досьє) з новою діючою речовиною.
2) проведені дослідження	√ так ні (якщо ні, обґрунтувати)
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Взаємодіє з імунною системою як антиген, що стимулює вроджений і адаптивний імунітет, таким чином перенаправляючи реакцію на захист від алергену. Має два основних типи взаємодії з рецептором: здатний діяти як агоніст, якщо він активує рецептор і пов'язану з ним біохімічно-метаболічну реакцію, або як антагоніст, якщо він блокує рецептор, не дозволяючи ендогенному ліганду бути активованим.
2) вторинна фармакодинаміка	Сприятливий ефект імунотерапії при алергічних захворюваннях.
3) фармакологія безпеки	Результати, отримані під час дослідження токсичності на щурах обох статей у разі повторних сублінгвальних введень у дозі до 1000 алергенних одиниць/тварину/добу протягом 26 тижнів із 8-тижневим періодом відновлення свідчать про відсутність ознак токсичності та добру переносимість екстрактів карбамільованих алергоїдів. Не очікується їх негативного впливу на діяльність нервової, серцево-судинної та дихальної систем.
4) фармакодинамічні взаємодії	Не очікується фармакодинамічної взаємодії.
3. Фармакокінетика: Згідно CHMP/EWP/18504/2006), фармакокінетичні дослідження неможливі для продуктів	

(екстрактів) специфічної імунотерапії, оскільки під час специфічного введення плазмові або сироваткові концентрації окремих алергенів, присутніх в екстракті, не піддаються вимірюванню.	
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: Дослідження токсичності на щурах у разі одноразового перорального введення. Дослідження токсичності у разі повторних введень - *26-тижневе дослідження токсичності на щурах із 8-тижневим періодом відновлення при сублінгвальному введенні.* Дослідження мутагенності та генотоксичності ***проводили in vitro у тесті Еймса та клітинах мишачої лімфоми (лінія L5178Y).***	
1) токсичність у разі одноразового введення	Результати токсичності на щурах у разі одноразового перорального введення показали, що карбамільовані алергоїди при пероральному введенні у високих дозах не спричиняють ні місцевих, ні загальних токсичних змін у тварин, які отримували лікування. Таким чином, дослідження доводять, що карбамілювання не збільшує токсичність вихідної сполуки.
2) токсичність у разі повторних введень	Результати, отримані під час дослідження токсичності на щурах обох статей у разі повторних сублінгвальних введень у дозі до 1000 алергенних одиниць/тварину/добу протягом 26 тижнів із 8-тижневим періодом відновлення свідчать про відсутність ознак токсичності та добру переносимість екстрактів карбамільованих алергоїдів. NOAEL у даному дослідженні встановлено 1000 алергенних одиниць/тварину/добу. Таким чином, дослідження доводять, що карбамільовані алергоїди проявляють низьку токсичність.
3) генотоксичність	Дослідження у тесті Еймса, проведеному з екстрактом карбамільованого алергоїду, не виявили мутагенного ефекту. Не було виявлено в досліджуваному діапазоні концентрацій екстракту збільшення кількості ревертантних колоній на чашку в будь-якому штамі з або без метаболічної активації системи. Крім того, застосований статистичний тест не показав істотної різниці між кількістю ревертантних колоній при різних розведеннях.

	Усі досліджені карбамільовані алергоїди виявились немутагенними у локусі тимідинкінази мишачої лімфоми з використанням клітинної лінії L5178Y у дослідженні, проведеному in vitro як аналіз генної мутації клітин ссавців (локус тимідинкінази/ТК+1 у клітинах мишачої лімфоми L5178Y). Таким чином, проведені дослідження не виявили мутагенних та генотоксичних властивостей досліджуваних зразків.
4) канцерогенність:	Немає даних щодо дослідження канцерогенності, проте великий клінічний досвід застосування карбамільованих алергоїдів показав відсутніфсть потенційного канцерогенного ризику для пацієнтів.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Результати, отримані під час дослідження токсичності на щурах обох статей у разі повторних сублінгвальних введень у дозі до 1000 алергенних одиниць/тварину/добу протягом 26 тижнів із 8-тижневим періодом відновлення свідчать про відсутність ознак репродуктивної токсичності та потенційного впливу на фертильність карбамільованих алергоїдів.
6) місцева переносимість	Дослідження токсичності на щурах обох статей у разі повторних сублінгвальних введень у дозі до 1000 алергенних одиниць/тварину/добу протягом 26 тижнів із 8-тижневим періодом відновлення свідчать про відсутність ознак місцевоподразнюючої дії карбамільованих алергоїдів.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Досьє на лікарський засіб (МІБП), таблетки сублінгвальні було підготовлено для хімічно-модифікованого екстракту алергену котячої лупи (Felis domesticus 100%), активного інгредієнта Лайс Кіт, доступного у формі сублінгвальних таблеток з концентраціями 300 та 1000 алергенних одиниць (ао). Запропонованими показаннями для Лайс Кіт є лікування риніту, кон'юнктивіту та алергічної бронхіальної астми, спричиненого котячою шерстю, у пацієнтів із клінічно значущими симптомами, діагностованим за допомогою позитивного шкірного прік-тесту та/або специфічного тесту IgE на екстракт котячої лупи. Під час проведення алергенної імунотерапії відбувається взаємодія антигену з імунною системою, стимулюючи вроджений і адаптаційний імунітет, таким чином перенаправляючи відповідь на захист від алергену-винуватця, не дотримуючись фармакологічних моделей дії звичайних препаратів. Відповідно до CHMP/EWP/18504/2006, ред. 2009 (12), офіційні фармакодинамічні дослідження неможливі для продуктів специфічної імунотерапії через те, що

	вони містять кілька різних молекул. Під час специфічної імунотерапії зазвичай концентрації активної речовини в плазмі крові неможливо виміряти через природу продукту (білки, які швидко катаболізуються в організмі). Таким чином, більшість вищезазначених типових параметрів фармакокінетики не можуть бути визначені. Котяча шерсть містить алергени є природними речовинами; вони самі по собі не здатні викликати будь-яку форму токсичності, крім тієї, що призводить до алергічних захворювань. Результаті експериментальних досліджень показали, що карбамільовані алергоїди не викликають ані місцевих, ані загальних токсикологічних змін у оброблених тварин, а також не володіють мутагенними та генотоксичними ефектами. Великий клінічний досвід застосування карбамільованих алергоїдів показав відсутніфсть потенційного канцерогенного ризику для пацієнтів. Враховуючи білкову природу алергоїдів, не очікується негативного впливу на репродуктивну систему та фертильність. Таким чином, доклінічні дослідження свідчать про ефективність та безпеку лікарського засобу Лайс Кіт, таблетки сублінгвальні 300 АО або 1000 АО, що може застосовуватися у клінічній практиці відповідно до показань.

Представник Заявника
(власника
реєстраційного
посвідчення)

Андреєва Ю.В.

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

ЗВІТ №1
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	**Лайс Кіт** Склад: діючі речовини: хімічно модифікований алергенний екстракт мономерний алергоїд) лупи котячої (Felis domesticus 100%);
2. Заявник	ЛОФАРМА С.П.А Італія
3. Виробник	ЛОФАРМА С.П.А Італія
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	☑ **Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)** ☑ медичний імунобіологічний препарат (надається реєстраційне досьє з повними адміністративними та фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними) ☑ **Нова діюча речовина (ДР)**
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Проспективне, неінтервенційне, багатоцентрове обсерваційне дослідження якості життя, документація про основні алергічні симптоми/супутні ліки та схеми застосування SLIT LAIS® Cat у пацієнтів з котячою алергією. Номер: **S00025314**
6. Фаза клінічного випробування	Фаза : **III**
7. Період проведення клінічного випробування	07.05.2021 - 27.07.2023
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Планувалося охопити близько 300 пацієнтів приблизно 60 спеціалістами-алергологами з досвідом роботи. Популяція дослідження складалася з пацієнтів віком від 5 років і старше, у яких вже була діагностована алергія риніт/ ринокон'юнктивіт/ алергічна бронхіальна астма внаслідок котячих алергенів і мала показання до початку SIT з котячим алергеном.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього обсерваційного дослідження була оцінка якості життя та реєстрація

	профіль скарг пацієнтів із підтвердженою алергією на котів до та протягом першого року терапії **Лайс Кіт** відповідно до інструкції із застосування. Другорядні цілі включали такі аспекти, як документування обмежень у повсякденному житті через алергію на котів, характеристика моделей застосування **Лайс Кіт** та порівняння покращення профілю скарг протягом періоду дослідження за допомогою різних режимів дозування та/або фармацевтичні склади.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було національне, багатоцентрове, неінтервенційне (обсерваційне), проспективне (лонгітюдне) дослідження з термін спостереження близько 1 року. Дослідження було розроблено для наукового документування заздалегідь визначеної терапії - причинно-наслідкове лікування алергічного риніту/ринокон'юнктивіту/алергічної астми проти котячих алергенів за допомогою SLIT з **Лайс Кіт** – протягом одного року в повсякденних умовах.
12. Основні критерії включення	Рішення про початок лікування **Лайс Кіт** приймав лікуючий лікар незалежно від та до включення в дослідження. Обробка проводилася відповідно до чинних інструкцій із застосування. Регулярні візити в період прийому призначеного SLIT проводилися згідно зі стандартною практикою
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	**Лайс Кіт** - це екстракт алергену, хімічно модифікований шляхом карбамілювання (мономерний алерген / моноїд). різноманітні Екстракти алергенів доступні під торговою назвою **Лайс Кіт** як SLIT, у вигляді ротових крапель або сублінгвальних таблетки. Зокрема, **Лайс Кіт**– це хімічно модифікований алергенний екстракт котячої шерсті.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння не передбачений.
15. Супутня терапія	Не передбачена згідно протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	Об'єктом цієї заявки є сублінгвальний препарат у вигляді таблеток котячої шерсті, карбамільованої для зниження здатності реагувати з антитілами IgE, тобто їх алергенної активності, щоб забезпечити індукцію сприятливих ефектів імунотерапії, що знижує ризик місцеві та системні побічні ефекти. Інші алергоїди, описані в медичній літературі, отримують шляхом взаємодії алергенних білків з формальдегідом або глутаровим альдегідом. Ця процедура ефективна для зниження алергенної активності, але отриманий полімерний алергоїд демонструє різке збільшення молекулярного розміру, який зазвичай становить >1000 кД.

	Обґрунтування процедури карбамілювання, що веде до мономерного алергоїду **Лайс Кіт**, полягає в тому, щоб задовольнити необхідність розробки алергоїду, придатного для абсорбції через поверхні слизової оболонки щік під час сублінгвального введення. Розвиток імунологічної толерантності є основною метою, яку слід досягти за допомогою цього виду препарату, щоб запобігти розвитку алергічних реакцій на специфічні природні алергени. Очевидно, що алергенна імунотерапія покращує всі зазначені показники, а її ефективність стає більш очевидною на 2-му році лікування. Ці дані свідчать про те, що імунотерапія змінює тенденцію захворювання, і чим довше вона триває, тим більше результатів стає очевидним і закріплюється. Ця особлива особливість робить алергенну імунотерапію особливо придатною для педіатричної популяції, представляючи цей вік вікном можливостей з точки зору запобігання загостренню захворювання та виникненню супутніх захворювань.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані ефекти під час сублінгвальної специфічної імунотерапії (SLIT) є відносно поширеними, оскільки пацієнт піддається впливу алергену, який викликає симптоми алергії. Важка системна реакція при SLIT виявляється набагато менш імовірною, ніж при підшкірній імунотерапії, хоча загальна частота будь-яких побічних реакцій подібна, принаймні, для нативних немодифікованих екстрактів алергенів. Діючою речовиною **Лайс Кіт**є карбамільований алергоїд котячої шерсті. Очікувані реакції переважно алергічного походження, однак виробничий процес для отримання алергоїду (хімічна модифікація природного алергену) зменшив алергенну дію щодо немодифікованого алергену. Це пояснюється тим, що карбамільований алерген має знижену здатність реагувати з IgE, тобто алергенну активність, і тому він здатний викликати імунну толерантність до таких алергенів, не викликаючи явних алергічних реакцій, які можуть бути можливими з нативним алергеном (див. модуль 2.6.2). Очікується, що небажані ефекти під час лікування будуть нижчими щодо немодифікованого алергену. Більшість небажаних ефектів спостерігаються у місці введення, мають легку/помірну інтенсивність, минущі та виникають найчастіше на початку лікування. Більшість побічних ефектів при SLIT розвиваються вдома без будь-яких медичних спостережень, тому пацієнти повинні бути ретельно проінформовані про те, як розпізнавати реакції та керувати ними. Профіль безпеки алергоїдів в основному включає

	виникнення алергічних реакцій відразу після введення продукту, які можуть варіюватися від легкого та минущого риніту та кон'юнктивіту до шкірних симптомів, таких як кропив'янка та свербіж.
18. Статистичні методи	Оцінку цільових критеріїв проводили для всіх включених пацієнтів, які приймали **Лайс Кіт** принаймні шість місяців у рамках цього дослідження, використовуючи наявні дані для кожного випадку. Кожен цільовий критерій був описаний описово на основі статистичних параметрів і, якщо можливо, був представлений хід у часі. З цією метою зведення було зроблено окремо відповідно до часу спостереження T0, T1, T2 і T3 або, у випадку зміна від базової лінії, окремо відповідно до часу спостереження T1, T2 і T3. Зміни від вихідного рівня були проаналізовано на відмінності за допомогою відповідних статистичних тестів і відображено на графіках. Оцінка цільових критеріїв буде враховувати призначене дозування, вікові групи, тривалість лікування (доступне однорічне лікування, визначене як T3), і відмінність між моно- та полісенсибілізованими пацієнтами в контексті підгрупового аналізу. Безпеку оцінювали за допомогою документування випадків побічних реакцій на препарат рамка безпеки. Оцінка безпеки препарату включала всіх пацієнтів, які приймали LAIS® Cat принаймні один раз це дослідження, з даними, доступними для кожного. Побічні реакції на лікарські засоби були згруповані за класами систем органів (SOC), бажаний термін (PT), кількість уражених пацієнтів (n) разом із відповідним відсотком (%) та кількістю кожного ADR зведені в таблицю. Крім того, були описані серйозні побічні реакції на препарат відповідно до причин зв'язок із SLIT **Лайс Кіт** та заходи були названі у разі виникнення побічних реакцій на препарат.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	**Пацієнти віком від 5 років і старше**.
20. Результати ефективності	Досліджена популяція продемонструвала покращення якості життя та профілів скарг за допомогою RQLQ(S)-12-SA, RC-CSMS, візуальні шкали, AA-CSMS та оцінка контролю астми на основі критеріїв GINA.
21. Результати безпеки	Було 7 загалом побічних реакцій на ліки, більшість пацієнтів одужали під час дослідження. Серйозних не було

	побічні реакції на ліки. Дослідження було обмежено його обсерваційним та дослідницьким дизайном, меншим пацієнтом населення, ніж планувалося, і дострокове припинення.
22. Висновок (заключення)	Лікування **Лайс Кіт** виявилося безпечним і ефективним у цьому реальному дослідженні. Незважаючи на спостережний характер У цьому дослідженні останнім часом було відзначено зростаючу роль спостережень і «доказів реального світу» для оцінки цінність алергенної імунотерапії, і це дослідження показує, що навіть через кілька місяців **Лайс Кіт** а пацієнти, яких лікують, можуть відчувати значне самопочуття та задоволення. Заслуговує на тривалий захист подальше розслідування.

Від імені Заявника :
Довірена особа
ЛОФАРМА С.П.А Італія з питань реєстрації
Директор ПП«ФАРМФРЕНД»

О. Дупліхін

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

ЗВІТ №2
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	**Лайс Кіт** Склад: діючі речовини: хімічно модифікований алергенний екстракт мономерний алергоїд) лупи котячої (Felis domesticus 100%);
2. Заявник	ЛОФАРМА С.П.А Італія
3. Виробник	ЛОФАРМА С.П.А Італія
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	☑ **Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)** ☑ медичний імунобіологічний препарат (надається реєстраційне досьє з повними адміністративними та фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними) ☑ **Нова діюча речовина (ДР)**
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Ефективність і безпека сублінгвальний мономерний аллергоида шляхом укорочення Автор дослідження: Giordano T. 2006
6. Фаза клінічного випробування	Фаза : **III**
7. Період проведення клінічного випробування	1 рік
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	39 пацієнтів були включені до дослідження, уражених лише ринітом (n=14) і ринітом + астмою (n=25), моносенсибілізованими до таких алергенів: кліщ домашнього пилу (n=27), пилок трав (n= 7), пилок оливи (n=3), котяча лупа (n=1) і пилок Parietaria (n=1).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Сублінгвальна специфічна імунотерапія (SLIT) з мономерним алергоїдом показала свою клінічну ефективність і хорошу переносимість у дослідженнях, проведених до цього часу. Однак фаза нарощування займає досить багато часу, якщо її виконувати за звичайним графіком 14 тижнів. Це дослідження оцінювало можливість скорочення та спрощення цієї фази за допомогою нової схеми нарощування лише 4 дні,

	тримаючи під суворим контролем моніторинг безпеки та переносимості. Підтримуючу терапію продовжено на 1 рік, наприкінці періоду оцінено клінічну ефективність.
11. Дизайн клінічного випробування	Спостережне дослідження
12. Основні критерії включення	Рішення про початок лікування **Лайс Кіт** приймав лікуючий лікар незалежно від та до включення в дослідження. Обробка проводилася відповідно до чинних інструкцій із застосування. Регулярний візити в період прийому призначеного SLIT проводилися згідно зі стандартною практикою
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	**Лайс Кіт** - це екстракт алергену, хімічно модифікований шляхом карбамілювання (мономерний алерген / моноїд). різноманітні Екстракти алергенів доступні під торговою назвою **Лайс Кіт** як SLIT, у вигляді ротових крапель або сублінгвальних таблетки. Зокрема, **Лайс Кіт**– це хімічно модифікований алергенний екстракт котячої шерсті.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння не передбачений.
15. Супутня терапія	Не передбачена згідно протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	Див. п.20
17. Критерії оцінки безпеки	Див.п.21
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз демографічні дані в дослідженнях не проводилися, однак таблиця показує, що в дослідження пацієнтів, які були набрані, не відрізнялися з демографічної точки зору, так що групи були збалансованими
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	20.5 (6-49)
20. Результати ефективності	4-денна скорочена фаза накопичення, починаючи безпосередньо з 500 AU (що відповідає половині підтримуючої дози), виявилася безпечною, добре переносимою та ефективною.
21. Результати безпеки	Мінімальні побічні ефекти, що спостерігалися, зникли з початком лікування.
22. Висновок (заключення)	Сублінгвальна специфічна імунотерапія (SLIT) з мономерним алергоїдом показала свою клінічну ефективність і хорошу переносимість у дослідженнях, проведених до цього часу. Однак фаза нарощування займає досить багато часу, якщо її виконувати за звичайним графіком 14 тижнів. Це дослідження оцінювало можливість скорочення та спрощення цієї фази за допомогою нової схеми нарощування лише 4 дні, тримаючи під суворим контролем моніторинг безпеки та переносимості. Підтримуючу терапію

	продовжено на 1 рік, наприкінці періоду оцінено клінічну ефективність.

Від імені Заявника :
Довірена особа
ЛОФАРМА С.П.А Італія з питань реєстрації
Директор ПП«ФАРМФРЕНД»

О. Дупліхін

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

ЗВІТ № 3
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	**Лайс Кіт** Склад: діючі речовини: хімічно модифікований алергенний екстракт мономерний алергоїд) лупи котячої (Felis domesticus 100%);
2. Заявник	ЛОФАРМА, Італія
3. Виробник	ЛОФАРМА С.П.А Італія
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	☑ **Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)** ☑ медичний імунобіологічний препарат (надається реєстраційне досьє з повними адміністративними та фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними) ☑ **Нова діюча речовина (ДР)**
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Оцінити клінічну ефективність, безпеку та переносимість SLIT з мономерними алергоїдними таблетками у пацієнтів з алергією на котів (код дослідження: MD HSM/2010/001/D)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза : **III-IV**
7. Період проведення клінічного випробування	6 місяців
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	70 пацієнтів, у тому числі дорослих і дітей, які отримували терапію мономерними алергоїдними таблетками щонайменше три місяці, були анонімно набрані з популяції лікарів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	У цьому обсерваційному перехресному дослідженні метою було дослідити клінічну ефективність (поліпшення тяжкості захворювання), безпеку та переносимість мономерної алергоїдної сублінгвальної імунотерапії у пацієнтів із сенсибілізацією до котячих алергенів, які страждають на алергічний ринокон'юнктивіт з або без алергічної астми в рутинному режимі.
11. Дизайн клінічного випробування	Спостережне дослідження

12. Основні критерії включення	Рішення про початок лікування **Лайс Кіт** приймав лікуючий лікар незалежно від та до включення в дослідження. Обробка проводилася відповідно до чинних інструкцій із застосування. Регулярний візити в період прийому призначеного SLIT проводилися згідно зі стандартною практикою
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	**Лайс Кіт** - це екстракт алергену, хімічно модифікований шляхом карбамілювання (мономерний алерген / моноїд). різноманітні Екстракти алергенів доступні під торговою назвою **Лайс Кіт** як SLIT, у вигляді ротових крапель або сублінгвальних таблетки. Зокрема, **Лайс Кіт** – це хімічно модифікований алергенний екстракт котячої шерсті.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння не передбачений.
15. Супутня терапія	Не передбачена згідно протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	Див п.20
17. Критерії оцінки безпеки	Див.п.21
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз демографічні дані в дослідженнях не проводилися, однак таблиця показує, що в дослідження пацієнтів, які були набрані, не відрізнялися з демографічної точки зору, так що групи були збалансованими
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	(6-76)
20. Результати ефективності	Загалом, значну клінічну ефективність, що сприймається як зміна тяжкості захворювання від однієї класифікації захворювання до нижчої, можна було спостерігати в усіх трьох групах алергічних скарг (риніт, кон'юнктивіт та астма) протягом років лікування. Більше половини (54,3%) пацієнтів помітили початок загального зменшення симптомів протягом першого року, після чого почалося зменшення симптомів під час початкової терапії у 18,6% пацієнтів. Одна особа повідомила про початок зменшення симптомів протягом другого року, а п'ять пацієнтів не помітили жодної відповіді. Аналіз підгруп продемонстрував значне покращення класифікації тяжкості симптомів у всіх трьох класифікованих режимах дозування (режим А: 2000 ОД/тиждень, режим В: 3000–6000 ОД/тиждень і режим С: 7000 ОД/тиждень) протягом фази терапії. Таким чином, схема С була значно кращою, ніж схема А, на другому році (p = 0,015). Сильна статистична тенденція до значущості (p = 0,051) була виявлена у пацієнтів з ринітом другого року лікування для режиму С проти режиму В, тут також на користь режиму С. Жодної статистичної значущості не було виявлено серед пацієнтів з ринітом у перший рік, пацієнти з кон'юнктивітом та

	пацієнти з астмою в цих групах дозування. Аналіз на третій рік не має сенсу через малу кількість пацієнтів.
21. Результати безпеки	Продукт для сублінгвальної імунотерапії **Лайс Кіт** продається протягом кількох років як продукт для іменованих пацієнтів (NPP). Безпека продукту підтверджена постмаркетинговими даними, наведеними в цьому досьє. Очікувані залишкові побічні реакції в основному мають алергічне походження через вплив алергену, хоча виробничий процес (хімічна модифікація) частково зменшив алергенну дію.
22. Висновок (заключення)	Більше половини (54,3%) пацієнтів помітили початок загального зменшення симптомів протягом першого року, після чого почалося зменшення симптомів під час початкової терапії у 18,6% пацієнтів. Одна особа повідомила про початок зменшення симптомів протягом другого року, а п'ять пацієнтів не помітили жодної відповіді. Аналіз підгруп продемонстрував значне покращення класифікації тяжкості симптомів у всіх трьох класифікованих режимах дозування (режим А: 2000 ОД/тиждень, режим В: 3000–6000 ОД/тиждень і режим С: 7000 ОД/тиждень) протягом фази терапії. Таким чином, схема С була значно кращою, ніж схема А, на другому році (p = 0,015). Сильна статистична тенденція до значущості (p = 0,051) була виявлена у пацієнтів з ринітом другого року лікування для режиму С проти режиму В, тут також на користь режиму С. Жодної статистичної значущості не було виявлено серед пацієнтів з ринітом у перший рік, пацієнти з кон'юнктивітом та пацієнти з астмою в цих групах дозування. Аналіз на третій рік не має сенсу через малу кількість пацієнтів.

Від імені Заявника :
Довірена особа
ЛОФАРМА С.П.А Італія з питань реєстрації
Директор ПП«ФАРМФРЕНД»

О. Дупліхін

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

ЗВІТ №4
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	**Лайс Кіт** Склад: діючі речовини: хімічно модифікований алергенний екстракт мономерний алергоїд) лупи котячої (Felis domesticus 100%);
2. Заявник	ЛОФАРМА, Італія
3. Виробник	ЛОФАРМА С.П.А Італія
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	☑ **Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)** ☑ медичний імунобіологічний препарат (надається реєстраційне досьє з повними адміністративними та фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними) ☑ **Нова діюча речовина (ДР)**
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Підтвердження ефективність і безпечність мономера аллергоид в таблетках по 650 р Мексиканські алергіки (388 дитячих та 262 дорослі), з діагнозом риніт, астма, кон'юнктивіт і атопічний дерматит
6. Фаза клінічного випробування	Фаза : **III-IV**
7. Період проведення клінічного випробування	36 місяців
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Мексика
9. Кількість досліджуваних	181
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Клінічне, відкрите та перехресне обсерваційне дослідження було проведено в Мексиці з 2004 по 2007 рік у службі алергології та клінічної імунології Державної лікарні «Dr. Ismael Vázquez Orliz» ISSSTE Querétaro, метою якого є підтвердження ефективність і безпека мономерного алергоїду в таблетках у 650 мексиканських пацієнтів з алергією (388 дітей і 262 дорослих), у яких діагностовано риніт, астму, кон'юнктивіт і атопічний дерматит.
11. Дизайн клінічного випробування	Спостережна

	вивчення перспективний
12. Основні критерії включення	Вимірювали симптоми на початку та в кінці лікування, загальний IgE в сироватці крові, спірометрію та споживання ліків на початку та в кінці лікування. Сублінгвальну імунотерапію (SLIT) з алергоїдом проводили протягом 36 безперервних місяців у загальному наборі прихильність до лікування становила понад 95%; лише 7 хворих вибули через не направлення на лікування.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	**Лайс Кіт** - це екстракт алергену, хімічно модифікований шляхом карбамілювання (мономерний алерген / моноїд). різноманітні Екстракти алергенів доступні під торговою назвою **Лайс Кіт** як SLIT, у вигляді ротових крапель або сублінгвальних таблетки. Зокрема, **Лайс Кіт** – це хімічно модифікований алергенний екстракт котячої шерсті.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння не передбачений.
15. Супутня терапія	Не передбачена згідно протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	Див п.20
17. Критерії оцінки безпеки	Див.п.21
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз демографічні дані в дослідженнях не проводилися
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	1.5-70 years
20. Результати ефективності	Результати дослідження, проведеного з мексиканськими пацієнтами з алергією, збігаються з міжнародними дослідженнями, які демонструють безпеку та ефективність препарату, починаючи з адекватної клінічної історії та точного діагнозу алергічного захворювання. Було встановлено, що загальний IgE знизився після імунотерапії на 15-20%, а також симптоми та/або прийом ліків (зниження використання місцевих, пероральних і парентеральних кортикостероїдів було статистично значущим ($p<0,01$).
21. Результати безпеки	Що стосується побічних ефектів, то вони були тимчасовими в перші 15 днів після початку імунотерапії, 17 дітей і 19 дорослих, що становить 5,5%, але жоден пацієнт не відмовився від лікування.
22. Висновок (заключення)	Було зроблено висновок, що імунотерапія мономерним алергоїдом у таблетках мексиканськими пацієнтами з алергією добре

	переноситься, безпечна та ефективна з чудовою та швидкою дією, яка поширюється в часі.

Від імені Заявника :
Довірена особа
ЛОФАРМА С.П.А Італія з питань реєстрації
Директор ПП«ФАРМФРЕНД»

О. Дупліхін

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

ЗВІТ № 5
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	**Лайс Кіт** Склад: діючі речовини: хімічно модифікований алергенний екстракт мономерний алергоїд) лупи котячої (Felis domesticus 100%);
2. Заявник	ЛОФАРМА, Італія
3. Виробник	ЛОФАРМА С.П.А Італія
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	☑ **Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)** ☑ медичний імунобіологічний препарат (надається реєстраційне досьє з повними адміністративними та фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними даними) ☑ **Нова діюча речовина (ДР)**
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Оцінка якості життя і запис профіль скарг пацієнтів з доведеною алергією на котів до і під час першого рік терапії **Лайс Кіт** згідно з інструкція із застосування.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза : **III-IV**
7. Період проведення клінічного випробування	Спостережне дослідження поздовжнє перспективне
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	107
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього обсерваційного дослідження була оцінка якості життя та реєстрація профілю скарг пацієнтів із доведеною алергією на котів до та протягом першого року терапії **Лайс Кіт** відповідно до інструкцій із застосування. Другорядні цілі включали такі аспекти, як документування обмежень у повсякденному житті через алергію на котів, характеристика моделей застосування **Лайс Кіт** і порівняння покращення профілю скарг протягом періоду дослідження з різними

	режимами дозування та/або фармацевтичними композиціями.
11. Дизайн клінічного випробування	Національне, багатоцентрове, неінтервенційне (обсерваційне), проспективне (лонгітюдне) дослідження
12. Основні критерії включення	Дослідження було розроблено, щоб науково задокументувати заздалегідь визначену терапію - причинне лікування алергічного риніту/ринокон'юнктивіту/алергічної астми від котячих алергенів за допомогою SLIT з **Лайс Кіт** - протягом одного року в повсякденних умовах. Рішення про початок лікування **Лайс Кіт** приймав лікуючий лікар незалежно від дослідження та до включення в нього. Обробка проводилася відповідно до чинних інструкцій із застосування. Регулярні візити протягом періоду прийому призначеного SLIT проводились відповідно до стандартної практики. Популяція дослідження складалася з пацієнтів віком ≥ 5 років і старше, у яких уже був діагностований алергічний риніт/ринокон'юнктивіт/алергічна бронхіальна астма внаслідок котячих алергенів і які мали показання для початку СІТ із котячого алергену. Хворих на алергічний ринокон'юнктивіт було 82%, на астму - 29,5%. З них 44,3% мали вдома кішку і найбільше тих, хто рідко контактував з котами. З 61 суб'єкта, корисного для аналізу, 23 пацієнтам було призначено щоденний прийом препарату Лайс, 20 пацієнтам – через день, 11 пацієнтам було призначено 2 таблетки на тиждень, 10 пацієнтам було призначено 3 таблетки на тиждень, а 7 пацієнтам було призначено прийом препарату Лайс. призначили по 5 таблеток на тиждень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	**Лайс Кіт** - це екстракт алергену, хімічно модифікований шляхом карбамілювання (мономерний алерген / моноїд). різноманітні Екстракти алергенів доступні під торговою назвою **Лайс Кіт** як SLIT, у вигляді ротових крапель або сублінгвальних таблетки. Зокрема, **Лайс Кіт** – це хімічно модифікований алергенний екстракт котячої шерсті.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння не передбачений.
15. Супутня терапія	Не передбачена згідно протоколу дослідження
16. Критерії оцінки ефективності	Див.п.20
17. Критерії оцінки безпеки	Див.п.21
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз демографічні дані в дослідженнях не проводилися
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	5-77 years

20. Результати ефективності	Досліджувана популяція продемонструвала покращення якості життя та профілів скарг за допомогою RQLQ(S)-12-SA, RC-CSMS (оцінка лікування комбінованих симптомів для окулориніту), візуальних шкал, AA-CSMS (оцінка лікування комбінованих симптомів для астми) та оцінка контролю астми на основі критеріїв GINA. Пацієнти висловили задоволення всіма призначеними дозуваннями; усі кінцеві точки ефективності покращилися з усіма дозуваннями.
21. Результати безпеки	Загалом було зареєстровано 7 побічних реакцій на ліки, більшість пацієнтів одужали під час дослідження. Серйозних побічних реакцій на препарат не було. Дослідження було обмежено його обсерваційним та дослідницьким планом, меншою популяцією пацієнтів, ніж планувалося, та передчасним припиненням
22. Висновок (заключення)	У цьому дослідженні в реальному житті лікування **Лайс Кіт** виявилося безпечним і ефективним. Незважаючи на спостережний характер цього дослідження, нещодавно було відмічено зростаючу роль спостережень і «доказів реального світу» для оцінки цінності імунотерапії алергенами, і це дослідження показує, що навіть після кількох місяців використання **Лайс Кіт** значне благополуччя та задоволення можуть сприймати пацієнти, яких лікують.

Від імені Заявника :
Довірена особа
ЛОФАРМА С.П.А Італія з питань реєстрації
Директор ПП«ФАРМФРЕНД»

О. Дупліхін

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):	**ЛЗ** Лайс Кіт (хімічно модифікований алергенний екстракт мономерний алергоїд) лупи котячої (*Felis domesticus 100%*);
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	☑ **Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)** ☑медичний імунобіологічний препарат ☑ **Нова діюча речовина (ДР)**
2) проведені дослідження	
2. Фармакологія:	**ні:** Фармакодинамічні дослідження з алергенами неможливі, так як алергени є антигенами, а не ліками.
1) первинна фармакодинаміка	**ні**: Фармакодинамічні дослідження з алергенами неможливі, так як алергени є антигенами, а не ліками.
2) вторинна фармакодинаміка	**ні:** Фармакодинамічні дослідження з алергенами неможливі, так як алергени є антигенами, а не ліками.
3) фармакологія безпеки	**ні:** Фармакодинамічні дослідження з алергенами неможливі, так як алергени є антигенами, а не ліками.
4) фармакодинамічні взаємодії	**ні:** Фармакодинамічні дослідження з алергенами неможливі, так як алергени є антигенами, а не ліками.
3. Фармакокінетика: **ні** **Відповідно до "GUIDELINE ON THE CLINICAL DEVELOPMENT OF PRODUCTS FOR SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES" та Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006, rev.2009 "*Pharmacokinetic studies are not possible for productsof specific immunotherapy. During specific immunotherapy usually plasma concentrations ofthe active substance are not measurable, due to the nature of the product.*"** Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту" Див. модуль 2.	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	**Відповідно до "GUIDELINE ON THE CLINICAL DEVELOPMENT OF PRODUCTS FOR SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES" та Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006, rev.2009** Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту
2) всмоктування	**ні:** Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові

	концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.
3) розподіл	**ні:** Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.
4) метаболізм	**ні:** Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.
5) виведення	**ні:** Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	**ні:** Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.
7) інші фармакокінетичні дослідження	**ні:** Фармакокінетичні дослідження для продуктів специфічної імунотерапії не можливі. Під час специфічної імунотерапії зазвичай плазмові концентрації діючої речовини не підлягають вимірюванню через природу продукту.
4. Токсикологія: **так** Усі дослідження виконувались відповідно до стандартів Належної виробничої практики (GLP). Дослідження токсичності алергоїду котячої лупи, об'єкта цього досьє, не проводились. Однак слід враховувати, що алергени є природними речовинами, які самі по собі нетоксичні, тому токсичність може виникати лише внаслідок індукованих хімічних змін, тобто карбамілювання. Виходячи з цього, відсутність дослідження токсичності мономерного алергоїду котячої лупи можна замінити дослідженнями, проведеними на алергені, який зазнав такої ж хімічної модифікації.	
1) токсичність у разі одноразового введення	Результати токсичності одноразової дози показали, що ці карбамільовані алергоїди не індукують ані місцеві, ані загальні токсикологічні зміни у оброблених тварин і дослідження in vitro не підтвердили алергоїд не бути мутагенним. Отже, ці дані доводять, що карбамілювання не збільшує токсичність оригіналу з'єднання. Дослідження чітко показали відсутність токсичності сполуки. Отримані дані з цих експериментів можна екстраполювати на карбомільований алергоїд котячої шерсті. **«SINGLE DOSE TOXICITY STUDY OF SMD R97, SMD R60 AND SMD R99 ADMINISTERED SUBCUTANEOUSLY IN MALE AND FEMALE NEW ZEALAND WHITE RABBITS»**
2) токсичність у разі повторних введень	Результати токсичності повторної дози показали, що ці карбамільовані алергоїди цього не роблять не викликають ані місцевих, ані загальних токсикологічних змін у оброблених тварин та in

	vitro дослідження показали, що алергоїд не є мутагенним. Отже, ці дані доводять, що карбамілювання не збільшує токсичність оригіналу з'єднання. Дослідження чітко показали відсутність токсичності сполуки. ***Дані отримані в результаті цих експериментів, можна екстраполювати на карбомільований алергоїд котячої шерсті.*** **«SMD R60 і SMD R97** **26-ТИЖНЕВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОСТІ НА ЩУРАХ ПІСЛЯ 8-ТИЖНЕВОГО ПЕРІОДУ ВІДНОВЛЕННЯ** **Заключний звіт** **Дослідження RTC № 99760»**
3) генотоксичність: in vitro	Тест Еймса, проведений з екстрактом кліщів, берези та пилку, не виявив мутагенного ефекту. Насправді не було виявлено ані пов'язаного з концентрацією збільшення в досліджуваному діапазоні, ані відтворюваного збільшення при одній або кількох концентраціях кількості ревертантних колоній на чашку в будь-якому штамі з або без метаболічної активації системи. Крім того, застосований статистичний тест не показав істотної різниці між кількістю ревертантних колоній при різних розведеннях досліджуваної речовини та негативного контролю. Препарат не виявив токсичної дії ні за наявності, ні за відсутності ферментативної системи активації метаболізму. Усі досліджені карбамільовані алергоїди виявилися немутагенними в локусі тимідинкінази мишачої лімфоми з використанням клітинної лінії L5 t 78Y у дослідженні, проведеному in vitro як аналіз генної мутації клітин ссавців (локус тимідинкінази/ТК+1 у клітинах мишачої лімфоми L5178Y) . ***Дані, отримані в результаті цих експериментів, можна екстраполювати на карбомільований алергоїд котячої шерсті.***
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	**Ні** Не проводились додаткові дослідження відповідно до вимог OECD Guideline for Testing of Chemical
4) канцерогенність:	Немає даних щодо токсичності канцерогенності; однак великий клінічний досвід, наявний на сьогоднішній день, показав, що це малоймовірно, щоб спричинити будь-який негативний ефект.
довгострокові дослідження	**Ні** Не проводились, так як алергени є антигенами, а не ліками
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	**Ні** Не проводились, так як алергени є антигенами, а не ліками
додаткові дослідження	**Ні** Не проводились, так як алергени є антигенами, а не ліками
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	**Ні** Немає даних щодо канцерогенності та репродуктивної токсичності алергоїду котячої шерсті

	доступний. Однак великий клінічний досвід, наявний на сьогоднішній день, показує, що це здається навряд чи спричинить будь-який негативний вплив на репродукцію. Слід враховувати, що це не препарат, прийом якого є обов'язковим для пацієнта, а суб'єкт може призупинити його використання при розгляді вагітності або лактації. Лікування повинно не можна розпочинати під час вагітності, якщо вагітність настає під час початкової терапії можна легко перервати.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	**Ні** Немає даних щодо репродуктивної токсичності; проте широкий сучасний клінічний досвід свідчить про малу ймовірність виникнення репродуктивної токсичності та негативного впливу на потомство
ембріотоксичність	**Ні** Немає даних щодо репродуктивної токсичності; проте широкий сучасний клінічний досвід свідчить про малу ймовірність виникнення репродуктивної токсичності та негативного впливу на потомство
пренатальна і постнатальна токсичність	**Ні** Немає даних щодо пренатальної і постнатальної токсичності, проте широкий сучасний клінічний досвід свідчить про малу ймовірність виникнення репродуктивної токсичності та негативного впливу на потомство
дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	**Ні** Не проводились
6) місцева переносимість	**Ні** Немає даних щодо місцевої переносимості алергоїду котячої лупи.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	**Ні** Не проводився тест на антигенність (утворення антитіл) згідно з рекомендаціями ЕМЕА
імунотоксичність	**Ні** Не проводилось дослідження на імунотоксичність згідно з рекомендаціями ЕМЕА
дослідження механізмів дії	**Ні** Не проводилось дослідження механізмів дії згідно з рекомендаціями ЕМЕА
лікарська залежність	**Ні** Не проводилось дослідження щодо токсичності метаболітів згідно з рекомендаціями ЕМЕА
токсичність метаболітів	**Ні** Не проводилось дослідження щодо токсичності метаболітів згідно з рекомендаціями ЕМЕА
токсичність домішок	**Ні** Не проводилось дослідження щодо токсичності домішок згідно з рекомендаціями ЕМЕА
інше	**Ні** Не проводилось згідно з рекомендаціям ЕМЕА

5. Висновки щодо доклінічного вивчення	З метою підвищення безпеки специфічної імунотерапії були розроблені алергоїди. Їх отримують шляхом хімічної модифікації алергенного екстракту. Отримані екстракти (алергоїди) характеризуються зниженням його здатності розпізнаватися IgE-специфічними антитілами та збереженням імуногенності, тобто здатності індукувати сприятливі імунологічні ефекти. Зокрема, хімічна модифікація, яка призводить до алергоїду Лайс, заснована на використанні ціанату калію (KCNO), який містить залишки лізину як мішень. Ця специфічна хімічна модифікація (відома як карбамілювання) надає отриманому екстракту значне зниження розпізнавання IgE-специфічними антитілами, не викликаючи істотних змін його імуногенної здатності, а також молекулярного розміру алергенів, присутніх в екстракті. Доклінічні дослідження алергоїду котячої шерсті не проводилися. Як підкреслювалося раніше, фармакодинамічні та фармакокінетичні дослідження неможливі для алергенних продуктів (екстракти) через те, що вони складаються з кількох різних компонентів. У будь-якому випадку заявник провів деякі дослідження з використанням основного алергену після хімічної модифікації. Основні алергени являють собою компонент, який розпізнають практично всі пацієнти з алергією на певний пилок. У нашому випадку ми використовували Par j1 (основний алерген пилку Parietaria judiaca) як для вивчення впливу на імунну систему (фармакодинаміка), так і для оцінки його фармакокінетичного профілю у тварин. Зокрема, дослідження на тваринах продемонструвало, що алергоїд Par j1 є стійким до ферментативної атаки та здатний взаємодіяти з ділянками шлунково-кишкової тканини, що призводить до збільшення клітин T reg таким чином, сприяючи явищу імунної толерантності проти пилку, що викликає алергія. Фармакокінетичні дослідження також проводились на людях-добровольцях. Усі спостереження, отримані в результаті наведених вище досліджень, можна розумно поширити на алергоїд котячої шерсті. Що стосується токсичності, дослідження гострої та повторної токсичності, проведені з кліщами домашнього пилу, екстрактом пилку берези та трав, чітко показують відсутність токсичності сполуки. Враховуючи, що алергени не є токсичними оригінальними сполуками як такі, будь-яка можлива токсичність була б наслідком хімічної модифікації (карбамілювання екстракту). Ці дані показують, що карбамілювання не підвищує токсичність вихідної сполуки. Що стосується генотоксичності, то тест Еймса, проведений з карбамільованими екстрактами (береза, пилок трав, екстракт кліщів), не виявив

	мутагенної дії. Насправді не було виявлено ані пов'язаного з концентрацією збільшення в досліджуваному діапазоні, ані відтворюваного збільшення при одній або кількох концентраціях кількості ревертантних колоній на чашку в будь-якому штамі з або без метаболічної активації системи. Крім того, застосований статистичний тест не показав істотної різниці між кількістю ревертантних колоній при різних розведеннях досліджуваної речовини та негативного контролю. Препарат не виявив токсичної дії ні за наявності, ні за відсутності ферментативної системи активації метаболізму. Випробувані карбамільовані алергоїди виявилися немутагенними в локусі тимідинкінази мишачої лімфоми з використанням клітинної лінії L5 t 78Y у дослідженні, проведеному in vitro як аналіз генної мутації клітин ссавців (локус тимідинкінази/ТК+1 у клітинах мишачої лімфоми L5178Y) . Описані вище експерименти продемонстрували нетоксичність карбомільованого алергоїду та можуть бути поширені на карбомільований алергоїд котячої шерсті. На додаток до наведених вище даних, дані з літератури про різноманітні речовини та в різних видах показують, що карбамілювання не збільшує токсичність вихідних сполук щодо різноманітних речовин та різних видів (16-19). Щодо репродуктивної функції, ембріо-фетального, перинатального ефектів препарату даних немає. Слід мати на увазі, що це не препарат, застосування якого є обов'язковим для пацієнта, і суб'єкт може призупинити його застосування при розгляді вагітності або лактації. Лікування не слід розпочинати під час вагітності, якщо вагітність настане під час початкового лікування, терапію можна легко перервати.

Від імені Заявника :
Довірена особа
ЛОФАРМА С.П.А Італія з питань реєстрації
Директор ПП«ФАРМФРЕНД»

О. Дуплiхін