

Звіт про доклінічні дослідження

| | |
|--|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення): | АПЕЙН®, порошок та розчинник для приготування спрею назального, 3,5 мг/доза |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | гібридний лікарський засіб |
| 2) проведені дослідження | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати |
| Для генеричних лікарських засобів не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних доклінічних досліджень. | |
| 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 | - |
| 2) токсичність у разі повторних введень | - |
| 3) генотоксичність: <i>in vitro</i> | - |

| | |
|---|---|
| <i>in vivo</i> (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 | Дослідження місцевоподразнювальної дії розчину для назального застосування за повторного введення лабораторним тваринам |
| 7) додаткові дослідження токсичності: | |
| антигенність (утворення антитіл) | - |
| імунотоксичність | - |
| дослідження механізмів дії | - |
| лікарська залежність | - |
| токсичність метаболітів | - |
| токсичність домішок | - |
| інше | - |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення | 1. За повторних інтраназальних аплікацій самицям шурів препарату Апейн® (Налбуфіну гідрохлорид), розчин для інтраназального уведення, наданий ТОВ |

3

НВФ «Мікрохім», Україна, у дозі 50 мкл на тварину виявлено мінімальну місцевоподразнювальну дію.

2. Повторні інтраназальні введення самицям кролів-альбіносів (500 мкл на тварину) не виявили подразнювальної дії препарату Апейн®.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Директор
ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»
Клим ТИМКО




Звіт № 1 про клінічне випробування

| | | | | | |
|--|---|-----|--------------------------|----|-----------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення) | АПЕЙН®, порошок та розчинник для приготування спрею назального, 3,5 мг/доза | | | | |
| 2. Заявник | ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» | | | | |
| 3. Виробник | ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» | | | | |
| 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 | гібридний лікарський засіб | | | | |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування* | Відкрите рандомізоване дослідження порівняльної фармакокінетики, переносимості та безпеки лікарських препаратів «АПЕЙН®», спрей назальний дозований, 3,5 мг/дозу (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «NALBUPHINE HYDROCHLORIDE», розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл (HOSPIRA INC, США) за участю здорових добровольців Код дослідження: NLB-PhI Версія протоколу 2.0 від 23.04.2021 | | | | |
| 6. Фаза клінічного випробування | Дослідження порівняльної фармакокінетики | | | | |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Дата початку клінічного етапу дослідження: 09.06.2021 Дата завершення клінічного етапу дослідження: 11.07.2021 | | | | |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Україна | | | | |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: рандомізовано 24 здорових добровольця фактична: рандомізовано 24 здорових добровольця | | | | |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування* | Первинна: Вивчення фармакокінетики лікарських препаратів «АПЕЙН®», спрей назальний дозований, 3,5 мг/дозу (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «NALBUPHINE HYDROCHLORIDE», розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл (HOSPIRA INC, США) при однократному інтраназальному, внутрішньовенному та внутрішньом'язовому введенні здоровим добровольцям (з використанням принципів оцінки біоеквівалентності) Вторинна: Оцінка переносимості та безпеки досліджуваних препаратів при однократному інтраназальному, внутрішньовенному та внутрішньом'язовому введенні здоровим добровольцям | | | | |

*у пунктах 5, 10, 13 та 22 зазначено лікарську форму відповідно до затверджених матеріалів клінічного дослідження NLB-PhI

| | |
|--|---|
| 11. Дизайн клінічного випробування | Відкрите, рандомізоване, перехресне з трьома періодами, шістьма послідовностями |
| 12. Основні критерії включення | <ul style="list-style-type: none"> - Здорові добровольці. - Підписана Інформована Згода добровольця на участь у дослідженні та готовність виконувати всі заплановані процедури дослідження. - Стать: чоловіча, жіноча. - Вік: від 18 до 50 років включно. - Індекс маси тіла (ІМТ): ≥ 18.5 кг/м² та ≤ 30 кг/м². - Контрольний рівень артеріального тиску не нижче 110 мм рт. ст. систолічного і 70 мм рт. ст. діастолічного включно. - Наявність негативного результату тесту на наявність вірусу SARS-CoV-2 методом ПЛР. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії* | «АПЕЙН®», спрей назальний дозований, 3,5 мг/дозу (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) для інтраназального застосування. (А – інтраназально) |
| 14. Препарати порівняння, спосіб застосування, сила дії | «NALBUPHINE HYDROCHLORIDE», розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл (HOSPIRA INC, США) для внутрішньовенного та внутрішньом'язового застосування (В – внутрішньовенно; С – внутрішньом'язово) |
| 15. Супутня терапія | В ході досліджування супутня терапія не була застосована |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Для оцінки порівняльної біодоступності було застосовано метод, що ґрунтується на обчисленні 90% довірчих інтервалів для співвідношення середніх геометричних значень (А/С, А/В) параметрів $C_{max}/dose$, $AUC_{(0-t)}/dose$ та $AUC_{(0-\infty)}/dose$ для досліджуваних препаратів. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Для оцінки безпеки досліджуваних препаратів був проведений аналіз ПЯ/ПР. |
| 18. Статистичні методи | <p>Програмне забезпечення: Phoenix WinNonLin 8.3 (Pharsight Corp., Certara L.P., США).</p> <p>На основі кількісного визначення налбуфіну в плазмі крові для кожного добровольця розраховані такі фармакокінетичні параметри: $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max}, T_{max}, Kel, $T_{1/2}$, AUC_{res}, $C_{max}/dose$, $AUC_{(0-t)}/dose$, $AUC_{(0-\infty)}/dose$.</p> <p>Для всіх фармакокінетичних параметрів наведені показники описової статистики: кількість вимірювань (n), середнє арифметичне значення (Mean), стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (% CV), мінімальне значення (Min), максимальне значення (Max) і медіана (Median).</p> <p>Для логарифмічно перетворених параметрів $C_{max}/dose$, $AUC_{(0-t)}/dose$ та $AUC_{(0-\infty)}/dose$ налбуфіну виконано багатофакторний дисперсійний аналіз, ґрунтуючись на моделі з фіксованими ефектами: послідовність, суб'єкт дослідження в послідовності, період і препарат. Розраховано коефіцієнти міжсуб'єктної та внутрішньосуб'єктної варіацій для зазначених параметрів.</p> |

*у пунктах 5, 10, 13 та 22 зазначено лікарську форму відповідно до затверджених матеріалів клінічного дослідження NLB-PhI

| | |
|--|--|
| | <p>Обчисленні 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень (A/C) параметрів $C_{max}/dose$, $AUC_{(0-t)}/dose$ та $AUC_{(0-\infty)}/dose$ для досліджуваних препаратів.</p> <p>Обчисленні 90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень (A/B) параметрів $C_{max}/dose$, $AUC_{(0-t)}/dose$ та $AUC_{(0-\infty)}/dose$ для досліджуваних препаратів.</p> |
| <p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p> | <p>В дослідженні прийняли участь 15 добровольців чоловічої та 9 жіночої статі. Середній вік всіх добровольців – 33.29 (± 8.54) років. Зріст всіх добровольців знаходився в межах від 158 см до 187 см, в середньому 171.88 (± 8.99) см. Маса тіла всіх добровольців знаходилась в нормальному діапазоні від 52.55 до 104.00 кг, в середньому 73.19 (± 12.40). Індекс маси тіла (в середньому 24.7 (± 3.0) kg/m^2) знаходився в межах прийнятих нормальних значень і відповідав вимогам критеріїв включення в дослідження ($\geq 18.5 kg/m^2$ та $\leq 30 kg/m^2$).</p> |
| <p>20. Результати ефективності</p> | <p>За результатами обчислення фармакокінетичних параметрів було розраховано значення абсолютної біодоступності назального спрею. Середня абсолютна біодоступність становила 65.04%. Також за результатами обчислення фармакокінетичних параметрів було розраховано значення відносної біодоступності назального спрею відносно внутрішньом'язового налбуфіну. Середня відносна біодоступність становила 64.03 %.</p> <p>90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень (A/C) параметрів $C_{max}/dose$, $AUC_{(0-t)}/dose$ та $AUC_{(0-\infty)}/dose$ склали 72.62-93.12%; 57.91-66.01%; 59.26-67.18%, відповідно.</p> <p>90% довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень (A/B) параметрів $C_{max}/dose$, $AUC_{(0-t)}/dose$ та $AUC_{(0-\infty)}/dose$ склали 53.74-71.14%, 57.63-66.71%, 59.44-68.01%, відповідно.</p> |
| <p>21. Результати безпеки</p> | <p>В ході дослідження були зафіксовані тільки несерйозні ПЯЛПР, які є стандартною реакцією на досліджувані препарати та шлях введення. Таким чином, безпека досліджуваних препаратів оцінена як добра.</p> |
| <p>22. Висновок (заключення)*</p> | <p>За результатами обчислення фармакокінетичних параметрів було розраховано значення абсолютної біодоступності назального спрею. Також за результатами обчислення фармакокінетичних параметрів було розраховано значення відносної біодоступності назального спрею до внутрішньом'язового налбуфіну.</p> |
| <p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p> | <p>Директор ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» Клим ТИМКО</p>  <p>(підпис)</p> |

*у пунктах 5, 10, 13 та 22 зазначено лікарську форму відповідно до затверджених матеріалів клінічного дослідження NLB-PhI

Звіт № 2 про клінічне випробування

| | | | | |
|--|---|-----|--------------------------|-----------------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення) | АПЕЙН®, порошок та розчинник для приготування спрею назального, 3,5 мг/доза | | | |
| 2. Заявник | ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» | | | |
| 3. Виробник | ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» | | | |
| 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 | гібридний лікарський засіб | | | |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування* | Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване порівняльне дослідження в паралельних групах з оцінки ефективності та переносимості лікарських препаратів «АПЕЙН®», спрей назальний дозований, 3,5 мг/дозу (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «NALBUPHINE HYDROCHLORIDE», розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл (HOSPIRA INC, США) у пацієнтів після ортопедичних або травматологічних втручань Код дослідження: NLB-ORTH Версія протоколу 2.0 від 04.10.2021 | | | |
| 6. Фаза клінічного випробування | Фаза II | | | |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Дата початку клінічного етапу дослідження: 06.12.2021 Дата завершення клінічного етапу дослідження: 19.02.2022 | | | |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Україна | | | |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: рандомізовано 90 пацієнтів фактична: рандомізовано 90 пацієнтів | | | |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Первинна: Оцінка непоступаючої (non-inferiority) ефективності спреєвої форми відносно ін'єкційної форми у пацієнтів після ортопедичних або травматологічних втручань Вторинні цілі: Оцінка безпеки досліджуваних препаратів. | | | |
| 11. Дизайн клінічного випробування | Подвійне сліпе рандомізоване порівняльне дослідження ефективності та переносимості в паралельних групах | | | |
| 12. Основні критерії включення | – Дорослий пацієнт після ортопедичного або травматологічного втручання. – Підписана Інформована Згода пацієнта на участь у дослідженні та готовність виконувати всі заплановані | | | |

*у пунктах 5, 13 та 22 зазначено лікарську форму відповідно до затверджених матеріалів клінічного дослідження NLB-ORTH

| | |
|--|--|
| | <p>процедури дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Стать: жіноча, чоловіча. - Вік: від 18 до 70 років включно. - Оцінка інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) ≥ 4 см за умови продуктивного контакту з пацієнтом після виходу з наркозу. - Індекс маси тіла (ІМТ) 18,5-35,0 кг/м². - Негативний результат швидкого тесту на антиген COVID-19. |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії* | «АПЕЙН®», спрей назальний дозований, 3,5 мг/дозу (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) для інтраназального застосування. |
| 14. Препарати порівняння, спосіб застосування, сила дії | «NALBUPHINE HYDROCHLORIDE», розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл (HOSPIRA INC, США) для внутрішньовенного та внутрішньом'язового застосування |
| 15. Супутня терапія | <p>З метою премедикації перед втручанням та в ході проведення ортопедичних та травматологічних оперативних втручань дозволені до застосування наступні лікарські засоби, інфузійні розчини, протиблювотні засоби, засоби місцевого лікування післяопераційних ран та ін.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - седация – діазепам, пропофол, тіопентал; - спінальна анестезія – бупівакаїн, адреналін, фентаніл, лідокаїн, дексаметазон; - протизапальна терапія – парацетамол; - запобігання розвитку супутньої інфекції – цефуроксим, цефтріаксон, левофлоксацин, орнідазол, амікацин; - профілактика венозної тромбоемболії – рівароксабан, еноксапарин; - профілактика кровотеч – транексамова кислота; - протиблювотні засоби – доласетрон. - стандартна анальгезія – морфін або НПЗЗ (кеторолак або декскетопрофен) - респіраторна депресія – налоксон. |
| 16. Критерії оцінки ефективності | <p>Висновок щодо непоступаючої ефективності досліджуваного препарату в порівнянні з препаратом порівняння зроблено за головною змінною, використовуючи підхід, що ґрунтується на довірчих інтервалах.</p> <p>Для цього оцінено різницю середніх в групах для головної змінної, обчислено для цієї різниці 95% довірчий інтервал і порівняно його нижню межу з межею непоступаючої ефективності. Якщо нижня межа цього 95% ДІ більша за межу непоступаючої ефективності, то можна зробити висновок, що досліджуваний препарат не поступається за ефективністю препарату порівняння за головною змінною дослідження.</p> |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Для оцінки безпеки досліджуваних препаратів був проведений аналіз ПЯ/ПР. |
| 18. Статистичні методи | Програмне забезпечення: Microsoft Excel, StatSoft Statistica та |

*у пунктах 5, 13 та 22 зазначено лікарську форму відповідно до затверджених матеріалів клінічного дослідження NLB-ORTH

Phoenix WinNonLin.

В аналіз ефективності, переносимості та безпеки були включені дві групи пацієнтів: основна і контрольна.

Вихідні дані двох груп пацієнтів були піддані аналізу вихідної однорідності груп.

Для аналізу ефективності в кожній групі оцінено та наведено наступні параметри:

- сума різниць інтенсивності післяопераційного болю протягом 6 год після введення досліджуваного препарату (SPID₀₋₆);
- початок знеболювальної дії (час, коли показник по ВАШ знизився на 1 см або більше);
- тривалість знеболення (час від початку знеболювальної дії до моменту, коли рівень болю повернувся до початкового);
- дані оцінки рівня седації за шкалою RASS після виходу з наркозу (перед введенням досліджуваного препарату) та після введення препарату;
- кількість і частка в % пацієнтів у групах, у яких було досягнуто достатнього анагетичного ефекту за весь період лікування досліджуваним препаратом (інтенсивність болю 0-3 см за ВАШ, відсутність необхідності призначення додаткового знеболюючого засобу);
- площа під кривою інтенсивності болю. Крива інтенсивності болю побудована для кожного пацієнта як крива залежності балу по ВАШ від часу вимірювання. Площа під кривою інтенсивності болю розрахована за допомогою методу трапецій.

За цими параметрами виконано аналіз ефективності в кожній групі шляхом порівняння показників ефективності до та після введення досліджуваних препаратів, а також виконано порівняння ефективності між групами.

Для оцінки переносимості досліджуваних препаратів проаналізовані наступні показники:

- результати лабораторних досліджень (показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та загального аналізу сечі);
- результати вимірювання вітальних даних (САТ, ДАТ, ЧП).

В кожній групі виконано порівняння наведених показників до та після введення досліджуваних препаратів за допомогою відповідних статистичних критеріїв в залежності від виду показника.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

В дослідженні прийняли участь 45 пацієнтів чоловічої та 45 жіночої статі. Середній вік всіх пацієнтів – 52.07 ± 13.07 років. Зріст всіх пацієнтів знаходився в межах від 152 см до 193 см, в середньому 172.26 ± 8.57 см. Маса тіла всіх пацієнтів знаходилась в нормальному діапазоні від 56.00 до 120.00 кг, в середньому 83.39 ± 14.11 . Індекс маси тіла (в середньому 28.04 ± 3.86 кг/м²) знаходився в межах прийнятих нормальних значень і відповідав вимогам критеріїв включення в дослідження (≥ 18.5 кг/м² та ≤ 30 кг/м²).

*у пунктах 5, 13 та 22 зазначено лікарську форму відповідно до затверджених матеріалів клінічного дослідження NLB-ORTH

20. Результати ефективності

За результатами статистичного аналізу ефективності була доведена ефективність застосування досліджуваних препаратів за основною та вторинними кінцевими змінними. Оцінку непоступаючої ефективності досліджуваного препарату в порівнянні з препаратом порівняння виконано за головною змінною, використовуючи підхід, що ґрунтується на довірчих інтервалах. Для цього оцінено різницю середніх в групах для головної змінної та обчислено для цієї різниці 95% довірчий інтервал. Нижня межа обчисленого 95% довірчого інтервала більша за межу непоступаючої ефективності (-13 мм). Таким чином, в даному клінічному дослідженні доведено, що досліджуваний препарат не поступається за ефективністю препарату порівняння.

21. Результати безпеки

У ході дослідження було зафіксовано лише несерйозні ПЯ/ПР, які є стандартною реакцією на спосіб введення досліджуваних препаратів (інтраназально). За результатами статистичної оцінки відмінностей між досліджуваними препаратами назальна форма та ін'єкційна форма не відрізняються за частотою виникнення ПЯ/ПР. Таким чином, безпека досліджуваних препаратів оцінена як добра.

22. Висновок (заклучення)*

Дослідження з оцінки ефективності та переносимості лікарських препаратів «АПЕЙН®», спрей назальний дозований, 3,5 мг/дозу (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та «NALBUPHINE HYDROCHLORIDE», розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл (HOSPIRA INC, США) у пацієнтів після ортопедичних або травматологічних втручань, проведено в повній відповідності до Протоколу дослідження. Аналіз відмінностей між досліджуваними препаратами показав статистично незначимі відмінності по всім аналізованим первинним та вторинним кінцевим точкам. Порівняння ефективності між групами підтвердило, що застосування налбуфіну у формі назального спрею не поступається за ефективністю застосуванню налбуфіну у формі внутрішньом'язової ін'єкції.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Директор
ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»
Клим ТИМКО



*у пунктах 5, 13 та 22 зазначено лікарську форму відповідно до затверджених матеріалів клінічного дослідження NLB-ORTH