


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
(п. 4, розділ IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Найменування лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	ФЛЮТ АСТЕЗИН [®] , супозиторії по 206 мг			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб			
2) проведені дослідження	<input type="radio"/> так	<input checked="" type="radio"/> ні	(якщо ні, обґрунтуйте)	
<p>Бензокаїн – це бензоатний ефір, що містить 4-амінобензойну кислоту як кислотний компонент і етанол як спиртовий компонент. Як поверхневий анестетик, він використовується для придушення блювотного рефлексу, а також як змазка та місцевий анестетик для гортані, рота, носової порожнини, дихальних шляхів, стравоходу, прямої кишки, сечовивідних шляхів і піхви. Він відіграє роль місцевого анестетика, протисвербіжного препарату, алергену та сенсibiliзатора. Він є бензоатним ефіром і заміщеним аніліном.</p> <p>У відкритому доступі є ряд досліджень, які підтверджують доклінічну частину. Наукові дані для бензокаїну, що вводиться ректально, не виявляють особливої небезпеки в дослідженнях на тваринах на основі звичайних досліджень канцерогенності, генетичної токсикології та досліджень фертильності тварин.</p> <p>Ця заявка стосується генеричного лікарського засобу згідно з наказом МОЗ від 26.08.2005 р. № 426 (в редакції наказу МОЗ від 23.07.2015 р. № 460). Таким чином, жодних додаткових клінічних чи доклінічних досліджень з лікарським засобом, що розглядається, заявником не проводилось.</p>				
2. Фармакологія:				
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується			
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується			
3) фармакологія безпеки	Не застосовується			
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується			
3. Фармакокінетика:				
1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію	Не застосовується			
2) поглинання	Не застосовується			

3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність однократної дози	Не застосовується
2) токсичність багатократних доз	Не застосовується
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовується
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові або середньострокові дослідження	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна та постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, в яких препарат вводять потомству (статевозрілим тваринам) та/або оцінюються довгострокові ефекти	Не застосовується

б) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
вивчення механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновок щодо доклінічного дослідження	Спонсор не проводив жодних доклінічних досліджень для цієї генеричної заявки. Оскільки у відкритому доступі є низка досліджень, які підтверджують доклінічну частину, наукові дані щодо ректального застосування бензокаїну не виявляють особливої небезпеки в дослідженнях на тваринах на основі традиційних досліджень канцерогенності, генетичної токсикології та досліджень фертильності тварин.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">(підпис) <u>Усенко О.А</u> "ГЛЕДФАРМ (П. І. Б.)" Ідентифікаційний код 20075891</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 дії реєстраційного посвідчення
(п. 4, розділ IV)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності-номер реєстраційного посвідчення)	ФЛЮТ АСТЕЗИН [®] , супозиторії по 206 мг				
2. Заявник	ТОВ «Гледфарм ЛТД», Україна				
3. Виробник	Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СП-289 (А), РІШКО Індастріал ара, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія				
4. Проведені дослідження	√	так	о	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	Подвійне сліпе, рандомізоване, з паралельними групами, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження для оцінки клінічної еквівалентності тестового препарату, що містить бензокаїну 206 мг, ректальні супозиторії, виробництва Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія, та ректальні супозиторії Реліф [®] Адванс (206 мг бензокаїну) виробництва Istituto De Angeli S.r.l.; Località Prulli n.103/c-50066 Reggello (FI), Італія, у лікуванні суб'єктів з анальними тріщинами. Код дослідження: № дослідження: Kusum-BRS-01-2020.				
6. Фаза клінічного випробування	Клінічна еквівалентність				
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічний – з 22.02.22 р. по 11.09.22 р.				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість	Планована: 300; фактична: 292.				

досліджуваних	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: метою цього дослідження є оцінка клінічної еквівалентності тестового препарату, що містить бензокаїну 206 мг, ректальні супозиторії, виробництва Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія, з ректальними супозиторіями Реліф® Адванс (206 мг бензокаїну) виробництва Istituto De Angeli S.r.l.; Località Prulli n.103/c-50066 Reggello (FI), Італія, у лікуванні суб'єктів з анальними тріщинами.</p> <p>Вторинна мета: оцінити безпеку ректальних супозиторіїв, що містять бензокаїну 206 мг, виробництва Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія, порівняно з наявними на ринку ректальними супозиторіями Реліф® Адванс (206 мг бензокаїну) та плацебо (Кусум Хелтхкер Пвт Лтд) у лікуванні суб'єктів з анальними тріщинами.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, з паралельними групами, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження для оцінки клінічної еквівалентності (№ дослідження: Kusum-BRS-01-2020).
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вікова група 18–65 років (обидва роки включно). 2. Здатність дотримуватись процедур дослідження та подальшого спостереження та надання письмової інформованої згоди. 3. Суб'єкти, які не курять. 4. Суб'єкти, які можуть приходити на регулярне спостереження. 5. Суб'єкти, які дотримуються та виконують протокол дослідження. 6. Суб'єкти, які не брали участі в подібному дослідженні протягом останніх 90 днів. 7. Суб'єкти, які мали больовий синдром, пов'язаний із гострою анальною тріщиною або загостренням хронічної анальної тріщини. 8. Суб'єкти, які мали інтенсивність болю, пов'язану з дефекацією або після неї, >5 за 10-бальною шкалою під час останньої дефекації. 9. Суб'єкти, які мали систолічний артеріальний тиск із верхньою межею менше 140 мм рт. ст. і нижньою межею більше або рівною 100 мм рт. ст. Подібним чином діастолічний артеріальний тиск із верхньою межею менше 90 мм рт. ст. і нижньою межею більше або дорівнює 70 мм рт. ст. 10. Доступність суб'єктів дослідження протягом усього періоду дослідження та готовність дотримуватися вимог протоколу, підтверджена письмовою інформованою згодою. 11. Суб'єкти жіночої статі, які погодилися утримуватися від статевого акту протягом усього дослідження, були допущені до участі у дослідженні. 12. Суб'єкти жіночої статі з репродуктивним потенціалом, які погодилися використовувати прийнятні методи запобігання вагітності, такі як презервативи, піна, желе, діафрагма, внутрішньоматкова спіраль (ВМС), або утримуватися протягом усього дослідження, за оцінкою дослідників (або) жінки в постменопаузі зі спонтанною аменоресєю впродовж принаймні 01 року (або) жінки після хірургічної стерилізації (двостороння перев'язка маткових труб, двостороння овариєктомія з або без

	гістеректомії та відсутність кровотечі протягом принаймні 06 місяців).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий препарат: бензокаїн, 206 мг, супозиторії ректальні. Спосіб застосування: ректально. Вміст активної речовини: 206 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний препарат: Реліф® Адванс 206 мг, супозиторії ректальні. Спосіб застосування: ректально. Вміст активної речовини: 206 мг.
15. Супутня терапія	Супутня терапія суб'єктам не проводилась.
16. Критерії оцінки ефективності	90% довірчий інтервал для співвідношення «тестовий/референтний препарати» середньої зміни від початкового рівня до 8 дня повинен міститися в межах (0,80, 1,25) для безперервної змінної з використанням популяції за протоколом.
17. Критерії оцінки безпеки	Для спостереження за несприятливими подіями, тобто (оцінка безпеки): <ul style="list-style-type: none"> • відсоткова зміна зменшення кількості виділень (за шкалою Лайкерта) на 8 день порівняно з початковим рівнем; • відсоткова зміна свербіжів та дискомфорту (за шкалою Лайкерта) на 8 день порівняно з початковим рівнем; • анкета для оцінки якості життя на 8 день порівняно з початковим рівнем.
18. Статистичні методи	Кінцеві точки ефективності будуть проаналізовані на основі призначеного лікування (ІТТ) і включатимуть усіх суб'єктів, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату (тестового чи референтного) і мають принаймні одну оцінку ефективності.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: чоловіча та жіноча. Вік: від 18 років; раса: азіатська.
20. Результати ефективності	Середній (SD) показник болю (VAS) у 1 день дорівнював $6,96 \pm 0,94$ і зменшився до $2,86 \pm 1,41$ у 8 день із середньою відсотковою зміною на -58,61% для групи тестового препарату . Середній (SD) показник болю (VAS) у день 1 дорівнював $6,85 \pm 0,82$ і зменшився до $2,91 \pm 1,36$ із середньою відсотковою зміною -57,92% у 8 день групи референтного препарату . Подібним чином для групи плацебо середній (SD) показник болю (VAS) у 1 день дорівнював $7,03 \pm 0,88$ і зменшився до $5,52 \pm 1,84$ із середньою відсотковою зміною -20,95% у 8 день. Ми також спостерігали статистично значуще значення p (значення $p < 0,0001$) для групи тестового препарату та групи референтного препарату порівняно з групою плацебо.
21. Результати безпеки	У дослідженні було зареєстровано 12 побічних явищ і жодного серйозного побічного явища. Як тестовий, так і референтний препарати добре переносилися під час дослідження.

22. Висновок (заключення)

Середнє співвідношення для тестового та референтного препаратів на 8 день становило 1,0118 з довірчим діапазоном (0,93, 1,10). Оскільки довірчий інтервал середнього відношення знаходиться в діапазоні (0,80, 1,25), ми можемо стверджувати та зробити висновок, що на основі цих даних продемонстровано клінічну еквівалентність тестового та референтного препаратів.

Крім того, було виявлено, що довірчий інтервал для середньої різниці між тестовим препаратом і плацебо становив (-43,49, -31,82) із значенням $p < 0,0001$, а для референтного препарату і плацебо (-42,82, -31,12) з p -значенням $< 0,0001$.

Таким чином, ми можемо зробити висновок, що було продемонстровано перевагу тестового та референтного препаратів над плацебо.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Усенко О.А
(П. І. Б.)

