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

ЗВІТ

про клінічні випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	**Бронхипрет® Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою,** 20 або 25 таблеток у блістері; 1 блістер у картонній коробці (№ 20), або 2 (№ 50) чи 4 (№ 100) блістера у картонній коробці.
2. Заявник	Біонорика СЕ, Німеччина
3. Виробник	Біонорика СЕ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	так ні <u>якщо ні, обґрунтувати</u> Згідно з вимогами Розділу III Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом терміну дії реєстраційного посвідчення, ухваленого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 60460 від 23.07.2015 р. та відповідно до типу лікарського засобу (добре вивчене застосування), власні клінічні дослідження не проводилися. Препарат був схвалений в Німеччині на основі заявки на рослинний лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням (WEU) (тобто бібліографічної заявки) за такими показаннями: «Для полегшення симптомів гострого бронхіту з кашлем і застудою, пов'язаних із в'язким слизом». Діюча речовина характеризується **добре вивченим медичним застосуванням** (WEU) в ЄС протягом принаймні **10 років**, з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем

	безпеки, враховуючи особливості фітотерапії. Це було продемонстровано даними клінічних і доклінічних випробувань з наведенням детальних посилань на опубліковану наукову літературу для препарату Бронхипрет Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на рослинний лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням (WEU) (тобто бібліографічна заявка)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Ефективність і безпека препарату Бронхипрет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, була продемонстрована в дослідженні E-BRO-4 (Кеммеріх (Kemmerich) зі співавт., 2007 р.). Це випробування відповідало всім критеріям контрольованого; це було клінічне дослідження високої якості, яке відповідало вимогам Належної виробничої практики (GCP), необхідне для підтвердження ефективності «добре відомих» рослинних лікарських засобів (тобто мало контрольований дизайн, чіткий опис рослинної речовини/препарату, достатню кількість пацієнтів; EMA/HMPC/104613/2005 – Ред. 1). Таким чином, HMPC (Комітет з лікарських засобів рослинного походження) вважає, що якість E-BRO-4 є достатньою, щоб встановити добре відоме медичне застосування препарату Бронхипрет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (тобто поєднання в його складі сухого екстракту трави чебрецю з примулою; див. звіт про оцінку трави *Thymus vulgaris L.* і *Thymus zygis L.*, а також кореня *Primula veris L.* і *Primula elatior* (L.) Hill, radix, EMA/HMPC/85124/2015). Дослідження E-BRO-4 продемонструвало, що: • Середнє зменшення нападів кашлю на 7-9 днів порівняно з вихідним рівнем було значно вищим у разі застосування активного препарату (67,1%), ніж у разі застосування плацебо (51,3%, P < 0,0001). • Зменшення частоти нападів кашлю на 50% було досягнуто в групі активного препарату на 2 дні раніше порівняно з групою плацебо. • Показник тяжкості бронхіту (BSS) швидко покращився в обох групах, але показники відповіді були вищими в групі активного препарату (візит 2: активний препарат 77,5%, плацебо 60,1%; візит 3: активний препарат 92,9%, плацебо 75,8%). • Лікування препаратом Бронхипрет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, добре переносилося без різниці в частоті або тяжкості побічних явищ між активним препаратом і плацебо. Про тяжкі або серйозні небажані явища не повідомлялося. Кеммеріх (Kemmerich) зі співавт. (2007 р.) дійшли

	висновку, що пероральне застосування препарату Бронхипрет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, протягом приблизно 11 днів, забезпечує більшу ефективність лікування, ніж плацебо. Дослідження показало, що лікування цим рослинним лікарським засобом було безпечним і добре переносилося.
6. Фаза клінічного випробування	Не застосовується для препаратів з добре вивченим застосуванням
7. Період проведення клінічного випробування	з ____ ____ ____ по ____ ____ ____
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	–
9. Кількість учасників	запланована: – фактична: –
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	–
11. Дизайн клінічного випробування	–
12. Основні критерії включення	–
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, ефективність	–
14. Препарат-порівняння, доза, спосіб застосування, ефективність	–
15. Супутня терапія	–
16. Критерії оцінки ефективності	–
17. Критерії оцінки безпеки	–
18. Статистичні методи	–
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	–
20. Результати аналізу	–

ефективності	
21. Результати аналізу безпеки	–
22. Резюме (висновок)	–

[Підпис]

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Голова підрозділу DRA (Динамічної оцінки ризиків)

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

[Печатка компанії «Біонорика»]

Уповн. представник компанії Біонорика СЕ в Україні Вільчок Ю. О.

Bionorica SE • Kerschensteinerstr. 11-15 • 92318 Neumarkt • Bionorica

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом терміну дії
реєстраційного посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	**Бронхипрет® Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою,** 20 або 25 таблеток у блістері; 1 блістер у картонній коробці (№ 20), або 2 (№ 50) чи 4 (№ 100) блістера у картонній коробці.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на рослинний лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням (WEU) (тобто бібліографічна заявка)
2) проведені дослідження:	√ так ні <u>якщо ні, обґрунтувати</u> Діюча речовина характеризується **добре вивченим медичним застосуванням** (WEU) у межах ЄС вже протягом принаймні **10-ти років**, з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки з урахуванням особливостей фітотерапії. Це було продемонстровано стосовно клінічних та доклінічних даних у детальних посиланнях на опубліковану наукову літературу щодо препарату Бронхипрет Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Були проведені додаткові доклінічні дослідження через неповні або відсутні дані в літературі (наприклад, дослідження генотоксичності). Такі додаткові неклінічні дослідження допускаються для препаратів з добре вивченим застосуванням для підкріплення реєстраційного посвідчення або реєстрації (див. EMA «Настанови щодо документації доклінічних досліджень у заявах щодо одержання реєстраційного посвідчення/реєстрації добре відомих та традиційних рослинних лікарських засобів»).

2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Бронхипрет Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, має муколітичну, бронходилатаційну, кашльозаспокійливу та протизапальну дію, а також виявляє антибактеріальний та противірусний вплив. ***Муколітична дія:*** Трава чабрецю і корінь примули доповнюють один одного завдяки своїм секретолітичним ефектам: екстракт чебрецю, що містить тимол, виявив прямий секретолітичний ефект (Бойд (Boyd) і Шеппард (Sheppard), 1969 р.) та підсилив мукоциліарний транспорт (Бегроу (Begrow) зі співавт., 2010 р.) та рух війок епітелію (PD 17). Примула, що містить сапоніни, викликала непрямий рефлекторний секретоліз, опосередкований шлунковою слизовою оболонкою, з рефлекторною стимуляцією слизових залоз бронхів (Гендерсон (Henderson) і Тейлор (Taylor), 1910 р.; Бойд (Boyd), 1954 р.). Поєднання двох цих препаратів послаблювало як індуковану IL-13- та LPS-метаплазію келихоподібних клітин та синтез муцину MUC5AC (PD 24, PD 25), показало синергічний вплив на вивільнення IL-8 з моноцитів людини (Науерт (Nauert) зі співавт., 2005 р.) і збільшення частоти рухів війок (ЧРВ) у зрізах легенів морської свинки (PD 17). ***Бронхолітична дія:*** Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що Бронхипрет спричиняє розслаблення гладких м'язів дихальних шляхів (PD 22 та PD 23). Спостерігали також спазмолітичні ефекти екстрактів чебрецю і примули (наприклад, ван дер Броуке (van den Broucke) і Лемлі (Lemli), 1981 р.; Мейстер (Meister) зі співавт., 1999 р.; Боскабаді (Boskabady) зі співавт., 2006 р.; Бегроу (Begrow) зі співавт., 2010 р.; Енгелбертц (Engelbertz) зі співавт., 2008 р.; Рейтер (Reiter) і Брандт (Brandt), 1985 р.; Міснік (Micnik) та Куянцева (Kujanceva), 1984 р.; Бір (Beer) зі співавт., 2007 р.; Вієнкоттер (Wienkotter) зі співавт., 2007 р.). ***Кашльозаспокійлива дія:*** АФІ у складі Бронхипрету у комбінації демонструють потужну кашльозаспокійливу дію на моделі кашлю *in vivo* (PD 10, PD 16, PD 21). ***Противірусна дія:*** Окремі екстракти чебрецю та примули, а також Бронхипрет виявили противірусну дію проти різних респіраторних вірусів (PD 04, PD 05, PD 11) *in vitro*. Крім того, Бронхипрет знижував титр вірусу в легеневій

	тканині мишей, інфікованих респіраторно-синцитіальним вірусом (РСВ), і послаблював пов'язану з ним запальну активність (PD 18). У літературі про противірусну дію екстрактів чебрецю та примули повідомляли Крістоффел (Christoffel) зі співавт. (1998 р.), Мей (May) та Віллун (Willuhn) (1978 р.), Зейна (Zeina) зі співавт. (1996 р.), Астані (Astani) зі співавт. (2010 р.), Сваруп (Swarup) зі співавт. (2007 р.) і Рао (Rao) зі співавт. (1974 р.). ***Антибактеріальна дія:*** Екстракти чебрецю та примули, а особливо їхня суміш продемонстрували антибактеріальну дію (PD 03, PD 12). Про антибактеріальну дію екстрактів чебрецю також повідомили Пей (Pei) зі співавт. (2009 р.), Ламберт (Lambert) зі співавт. (2001 р.), Берт (Burt) (2004 р.), Шапіро (Shapiro) та Гуггенхайм (Guggenheim) (1995 р.), Улті (Ultee) зі співавт. (1999 р.), Логлін (Loughlin) зі співавт. (2002 р.), Сі (Si) зі співавт. (2006 р.), Ді Паскуа (Di Pasqua) зі співавт. (2007 р.), Сю (Xu) зі співавт. (2008 р.) і Ностро (Nostro) і Папалія (Papalia) (2012 р.). ***Протизапальна/антиоксидантна дія:*** Лікування екстрактом чебрецю та тимолом, а також екстрактом кореня примули зменшує експериментально індуковані запальні явища. Бронхипрет та його інгредієнти потужно пригнічували утворення лейкотрієнів *in vitro* та активність 5-ліпоксигенази (5-LO) (PD 13). *In vivo* Бронхипрет знижував рівень маркерів запалення, спричинених a) інфекцією РСВ, b) інстиляцією ліпополісахаридів (ЛПС)/еластази та c) інстиляцією ЛПС (PD 18, PD 20, PD 25). Про протизапальну дію екстрактів чебрецю та тимолу, а також екстракту кореня примули повідомляли Крістоффел (Christoffel) зі співавт. (1998 р.), Хотта (Hotta) зі співавт. (2010 р.), Ліндгрен (Lindgren) зі співавт. (1977 р.), Девірст (Dewhirst) (1980 р.), Сколд (Skold) зі співавт. (1998 р.), Юсел-Ліндберг (Yucel-Lindberg) зі співавт. (1999 р.), Брага (Braga) зі співавт. (2006 р.), Азума (Azuma) зі співавт. (1986 р.), Фенг (Feng) і Джіа (Jia) (2014 р.), а також Леслі (Leslie) (1978 р.). Антиоксидантну та очисну дію олії чебрецю приписують головним чином тимолу (Юдім (Youdim) зі співавт., 1999 р.; Чжен (Zheng) та Ван (Wang), 2001 р.; Тейседр (Teissedre) та Уотерхауз (Waterhouse), 2000 р.; Крук (Kruk) зі співавт., 2000 р.; Жукіч (Jukic) та Мілош (Milos), 2005 р., Брага (Braga) зі співавт., 2006 р.) і карвакролу (Чжен (Zheng) та Ван (Wang), 2001 р.; Тейседр (Teissedre) та Уотерхауз (Waterhouse), 2000 р.).

	Висока активність очищення була продемонстрована для екстракту коренів чебрецю та примули *in vitro* (PD 06).
2) вторинна фармакодинаміка	Екстракт чебрецю спричиняє розслаблення гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту (Ван дер Броуке (Van den Broucke) і Лемлі (Lemli), 1981 р.). Крім того, він призводив до пригнічення росту та апоптозу клітин раку товстого кишечника людини *in vitro* (Йі (Yi) та Ветзтейн (Wetzstein), 2011 р.). У мишей і щурів водні екстракти чебрецю зменшували спричинене алкоголем підвищення рівня печінкових ферментів і, крім того, покращували гістологічну будову печінки та нирок (Шаті (Shati) та Елсаїд (Elsaid), 2009 р., Абд ель Кадер (Abd el Kader) та Мохамед (Mohamed), 2012 р.). Введення щурам ліофілізованого відвару чебрецю знижувало підвищений артеріальний тиск і покращувало змінену ниркову тканину (Кензара (Kensara) зі співавт., 2012 р.).
3) фармакологія безпеки	Під час фармакологічних досліджень безпеки не було отримано жодних доказів щодо будь-якої проблеми безпеки за даними досліджень афінності до рецепторів, оцінки стану ЦНС, серцево-судинної системи або дихальної функції (PD 14, PD 15, TX 06).
4) фармакодинамічні взаємодії	Для екстрактів чебрецю або примули не повідомлялося про взаємодії, що призводили б до небажаних реакцій на лікарські засоби (ADR) (монографії ESCOP – Європейська наукова асоціація з фітотерапії). Таким чином, за умови застосування Бронхипрету в рекомендованих дозах не очікується взаємодії, що призводили б до небажаних реакцій на лікарські засоби.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	н/з
2) всмоктування	Властивості всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення АФІ Бронхипрету не досліджувалися. Відсутня інформація стосовно взаємного впливу інгредієнтів чебрецю та примули на їх всмоктування. ***Екстракт чебрецю***. Тимол має відносно високу ліпофільність (Ель-Каттан (El-Kattan) зі співавт., 2001 р.). Отже, він легко всмоктується з кишечника людини, собаки, кроля та щура (Шредер (Schröder) і Фолмер (Vollmer), 1932 р.; Такада (Takada) зі співавт. 1979 р.). У

	щурів не було виявлено накопичення тимолу в легенях ((Шредер (Schröder) і Фолмер (Vollmer), 1932 р.). На клітинній моделі було одержано докази того, що фенольні кислоти, такі як розмаринова кислота, поглинаються шляхом парацелюлярної дифузії (Коніші (Konishi) та Кобаяші (Kobayashi), 2005 р.). ***Екстракт примули***: Загалом сапоніни погано засвоюються (Монографія ESCOP «Primulae radix» («Корінь примули», 2003 р.).
3) розподіл	Див. вище (всмоктування)
4) метаболізм	***Бронхипрет/екстракт чебрецю/екстракт примули*** У щурів після перорального введення тимолу в сечі було виявлено кілька метаболітів фази I (Аустгулен (Austgulen) зі співавт., 1987 р.). У плазмі крові щурів, собак і кролів під час дослідження токсичності багатократних доз АФІ Бронхипрету можна було виявити лише сульфат тимолу, тоді як концентрації чистого тимолу були нижчими за аналітичну межу кількісного визначення (РК 01, РК 02, РК 03 і РК 04). Однак можливо, що сульфатази в легенях розщеплюють сульфат тимолу до вільного тимолу, який може виводитися через дихальні шляхи (Бішхофф (Bischoff), 2000 р.). Після перорального введення тимолу кролям основним метаболітом тимолу, виявленим у сечі, був кон'югат глюкуронової кислоти (Такада (Takada) зі співавт., 1979 р.). У щурів розмаринова кислота інтенсивно метаболізується (Наказава (Nakazawa) й Ошава (Oshawa), 1998 р.). Флавоноїд кверцетин інтенсивно метаболізується гепатоцитами щурів (Олівейра (Oliveira) зі співавт., 2002 р.).
5) виведення	У щурів метаболіти тимолу в основному виводилися протягом 24 годин ((Шредер (Schröder) і Фолмер (Vollmer), 1932 р.; Аустгулен (Austgulen) зі співавт., 1987 р.).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Ані екстракти чи інгредієнти *Thymus vulgaris* (включно з тимолом, карвакролом тощо), ані екстракти чи інгредієнти коренів *Primula veris* (включно з протопримулагеніном А, госипетином, кверцетином, примверином, примулаверином) не зазначені як індуктори чи інгібітори ізоферментів CYP. Виходячи з наших теперішніх знань і за умови рекомендованого застосування, малоймовірно, що Бронхипрет взаємодіє з іншими лікарськими засобами клінічно значущим чином (Дерендорф (Derendorf), 2006 р.).
7) інші фармакокінетичні	н/з

дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі однократного введення	Дослідження токсичності однократного введення Бронхипрету мишам (TX 02) і щурам (TX 01, TX 03) засвідчують його гарний профіль безпеки. Тому Бронхипрет добре переноситься без ризику розвитку гострої інтоксикації при неправильному застосуванні. Токсичність одноразової дози також була перевірена для екстракту чебрецю та окремих інгредієнтів (тимол, карвакрол, олеанолова кислота, розмаринова кислота) у мишей, щурів і кролів після перорального та парентерального введення (наприклад, Куреші (Qureshi) зі співавт., 1991 р.; Скрамлік (Skramlik), 1959 р.; Опдайк (Opdyke), 1974 р.; Дженнер (Jenner), 1964 р.; Парнхам (Parnham), 1985 р.; Медичний інститут Хунаня (Hunan Med. Inst.), 1977 р.; Сінгх (Singh), 1992 р.). Результати показали, що за параметром гострої токсичності екстракт та досліджувані інгредієнти можна класифікувати як майже нетоксичні.
2) токсичність у разі багатократного введення	Токсичність багатократного введення Бронхипрету (тобто суміші його АФІ) оцінювали у щурів (4 тижні: TX 04, 26 тижнів: TX 14) і собак (4 тижні: TX 06, 39 тижнів: TX 15), а також у попередньому дослідженні з визначення діапазону доз (TX 05). Клінічні дані, які спостерігаються у щурів і собак після перорального введення високих доз суміші АФІ, вказують на вплив на вегетативну нервову систему, особливо у собак. Оскільки блювання та діарея є явищами, які часто спостерігаються після перорального введення собакам і є оборотними, клінічної значущості цих явищ для людей немає. Це також підтверджується тим фактом, що протягом тривалого післяреєстраційного періоду Бронхипрету Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (з 1993 р.) не повідомлялося про подібні «побічні ефекти». Токсичність багатократних доз також вивчали для чебрецю (висушене листя і екстракт) і окремих інгредієнтів (тимол, карвакрол, олеанова кислота) у мишей і щурів після перорального введення. Результати показали, що токсичність можна класифікувати як низьку (Сасакі (Sasaki), 2005 р.; Куреші (Qureshi), 1991 р.; Хароун (Haroun), 2002 р.; Юдім (Youdim), 1999a, 1999b; Хаган (Hagan), 1967 р.; Медичний інститут Хунаня (Hunan Med. Inst.), 1977 р.).
3) генотоксичність: in vitro	Генотоксичний потенціал АФІ препарату Бронхипрет досліджували у тест-системах бактерій і ссавців (TX 08,

	ТХ 09, ТХ 10, ТХ 19) з метаболічною активацією та без неї. Результати показали, що Бронхипрет не має генотоксичного потенціалу.
in vivo (включно з додатковою оцінкою токсикокінетики)	Після перорального введення Бронхипрет не спричиняє пошкодження хромосом або мітотичного апарату, як показано в мікроядерному тесті *in vivo* на щурах (ТХ 04).
4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності Бронхипрету не проводились з таких міркувань: • Бронхипрет не належить до класу препаратів із відомим канцерогенним потенціалом, який вважається актуальним для людини. • Токсикологічні дослідження багатократного введення основних інгредієнтів Бронхипрету або АФІ Бронхипрету не надали доказів канцерогенного потенціалу. • АФІ Бронхипрету не мали потенціалу для запуску генних мутацій і не здатні викликати пошкодження хромосом або мітотичного апарату. З моменту першого виходу на ринок у 1993 році спонтанних повідомлень про можливу мутагенну чи канцерогенну дію, що мала б причинно-наслідковий зв'язок із прийомом Бронхипрету, не надходило.
довгострокові дослідження	н/з (розглянуті у дослідженнях хронічної токсичності; див. вище)
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	н/з (розглянуті у дослідженнях токсичності однократного і багатократного введення; див. вище)
додаткові дослідження	Не проводилися
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	АФІ Бронхипрету не впливали на фертильність і ранній ембріональний розвиток у щурів до максимальної дослідженої дози (ТХ 11).
ембріотоксичність	Не було виявлено тератогенних ефектів, пов'язаних з лікуванням, у щурів і кролів до найвищої дослідженої дози АФІ Бронхипрету (ТХ 12, ТХ 13 і ТХ 16, ТХ 17).
пренатальна і постнатальна токсичність	Було досліджено потенційний вплив АФІ Бронхипрету на пре- та постнатальний ембріональний розвиток, а також на материнську функцію у щурів (покоління F0, F1 та F2),

	коли вагітні самки (F0) отримували препарат з 6-го дня вагітності, під час вагітності та до 21-го дня лактації (ТХ 18). У жодної з матерів-щурів, які одержували досліджуваний препарат, або у тварин-батьків покоління F1 не було зафіксовано ані змін у масі тіла та споживанні їжі, ані недоліків материнського догляду, пов'язаних із досліджуваним препаратом. У щурят (покоління F1 та F2) не було помічено жодного впливу досліджуваних препаратів на індекс вагітності, індекс народжуваності, індекс живонароджуваності, кількість місць імплантації та кількість щурят, що досягли статевої зрілості, та мертвонароджених. Крім того, досліджуваний препарат не вплинув на постнатальний розвиток щурят покоління F1.
дослідження, у яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не проводилися
6) місцева переносимість	Немає побоювань щодо місцевої переносимості Бронхипрету або будь-якого з його компонентів. Пероральне введення, що здійснювалося під час досліджень токсичності однократних доз щурам (ТХ 01), не виявило відповідних ознак місцевої непереносимості
7) додаткові дослідження токсичності:	.
антигенність (утворення антитіл)	н/з
імунотоксичність	н/з
дослідження механізмів дії	н/з
лікарська залежність	н/з
токсичність метаболітів	н/з
токсичність домішок	н/з
інше	н/з
5. Висновки за даними доклінічних досліджень	Згідно з результатами, описаними вище, є переконливі докази того, що кожен із двох екстрактів сприяє загальним фармакодинамічним властивостям

	Бронхипрету, а саме: муколітичній, бронхолітичній, кашльозаспокійливій, протизапальній, противірусній та антибактеріальній дії. Тому ці два екстракти вважаються необхідними для лікування захворювань нижніх дихальних шляхів, таких як гострий бронхіт. Токсикологічний профіль Бронхипрету та багаторічний клінічний досвід, що підтверджує гарну переносимість препарату, свідчать, що застосування цього рослинного лікарського засобу у рекомендованих дозах є безпечним та добре переноситься.

[Підпис]

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

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

Голова підрозділу DRA (Динамічної оцінки ризиків)

[Печатка компанії «Біонорика»]

Уповн. представник компанії Біонорика СЕ в Україні Білик О.О.

Bionorica SE • Herschensteinerstr. 11-15 • 92318 Neumarkt • Bionorica®

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

REPORT
on clinical researches

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number):	**Bronchipret® N, film-coated tablets,** 20 or 25 tablets in a blister; 1 blister in a cardboard box (No. 20); or 2 (No. 50) or 4 (No. 100) of the blister in a cardboard box.
2. Applicant	Bionorica SE, Germany
3. Manufacturer	Bionorica SE, Germany
4. conducted researches:	yes no <u>if not, justify</u> In accordance with the requirements of Section III of the Procedure for examination of registration materials for medicinal products submitted for registration (re-registration), as well as examination of materials on changes to registration materials during the registration certificate approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine 60460 from 23.07.2015 and in accordance type of drug (well-established use) own clinical trials have not been conducted. The product has been approved in Germany based on well-established use (WEU) herbal medicinal product application (i.e., bibliographic application) with the following Indication: "For the relief of symptoms in acute bronchitis with coughs and colds associated with viscous mucus." The active substance has been in **well-established use** (WEU) within the EU, for at least **10 years**, with recognized efficacy and an acceptable level of safety, taking into account the specificities of

	phytotherapy. This has been demonstrated with respect to clinical and preclinical data by detailed references to published scientific literature for Bronchipret N, FCTs.
1) Type of medicinal product for which registration has been or is planned	Well-established use (WEU) herbal medicinal product application (i.e. bibliographic application)
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	Efficacy and safety of Bronchipret FCTs was shown in the E-BRO-4 study (Kemmerich et al. 2007). This trial fulfilled all criteria of a controlled; GCP-compliant clinical study of good quality, which is required to substantiate efficacy of "well-established" herbal medicinal products (i.e., controlled design, clear description of the herbal substance/preparation, sufficient number of patients; EMA/HMPC/104613/ 2005 – Rev. 1). Therefore, the HMPC considers that the quality of E-BRO-4 is sufficient to establish a well-established medicinal use of Bronchipret FCT (i.e., its thyme herb dry extract combination with primrose; see assessment report on *Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., herba and *Primula veris* L. and *Primula elatior* (L.) Hill, radix, EMA/HMPC/85124/2015). E-BRO-4 showed that: • The mean reduction in coughing fits on Days 7 to 9 relative to baseline was significantly higher under verum (67.1%) than under placebo (51.3%, $P < 0.0001$). • A 50% reduction in coughing fits was reached in the verum group 2 days earlier compared to placebo group. • The bronchitis severity score (BSS) improved in both groups rapidly, but responder rates were higher in the verum group (visit 2: verum 77.5%, placebo 60.1%; visit 3: verum 92.9%, placebo 75.8%) • Treatment with Bronchipret FCT was well tolerated with no difference in the frequency or severity of AEs between verum and placebo. Severe or serious AEs were not reported. Kemmerich et al. (2007) concluded that oral treatment with Bronchipret FCT for about 11 days was superior to placebo regarding efficacy. The study showed that treatment with the HMP was safe and well tolerated.

6. Clinical trial phase	not applicable for WEU
7. Clinical trial period	from ____ ____ ____ to ____ ____ ____
8. Countries where the clinical trial was conducted	–
9. Number of subjects	planned: – actual: –
10. Purpose and secondary goals of clinical research	–
11. Clinical trial design	–
12. Basic inclusion criteria	–
13. The investigated drug, method of application, efficiency	–
14. The drug comparison, dose, method of application, efficiency	–
15. Concomitant therapy	–
16. Criteria for evaluating effectiveness	–
17. Safety assessment criteria	–
18. Statistical methods	–
19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)	–
20. Efficiency results	–
21. Safety results	–
22. Summary (conclusion)	–

Bionorica SE • Kerschensteinerstr. 11-15 • 92318 Neumarkt

Bionorica

Applicant (Marketing Authorisation Holder)

Head Division DRA

(Signature)

Dr. Bernd Roether

(S. N. P.)

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

ЗВІТ

про клінічні випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	**Бронхипрет® Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою,** 20 або 25 таблеток у блістері; 1 блістер у картонній коробці (№ 20), або 2 (№ 50) чи 4 (№ 100) блістера у картонній коробці.
2. Заявник	Біонорика СЕ, Німеччина
3. Виробник	Біонорика СЕ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	так ні <u>якщо ні, обґрунтувати</u> Згідно з вимогами Розділу III Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом терміну дії реєстраційного посвідчення, ухваленого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 60460 від 23.07.2015 р. та відповідно до типу лікарського засобу (добре вивчене застосування), власні клінічні дослідження не проводилися. Препарат був схвалений в Німеччині на основі заявки на рослинний лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням (WEU) (тобто бібліографічної заявки) за такими показаннями: «Для полегшення симптомів гострого бронхіту з кашлем і застудою, пов'язаних із в'язким слизом». Діюча речовина характеризується **добре вивченим медичним застосуванням** (WEU) в ЄС протягом принаймні **10 років**, з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем

	безпеки, враховуючи особливості фітотерапії. Це було продемонстровано даними клінічних і доклінічних випробувань з наведенням детальних посилань на опубліковану наукову літературу для препарату Бронхипрет Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на рослинний лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням (WEU) (тобто бібліографічна заявка)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Ефективність і безпека препарату Бронхипрет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, була продемонстрована в дослідженні E-BRO-4 (Кеммеріх (Kemmerich) зі співавт., 2007 р.). Це випробування відповідало всім критеріям контрольованого; це було клінічне дослідження високої якості, яке відповідало вимогам Належної виробничої практики (GCP), необхідне для підтвердження ефективності «добре відомих» рослинних лікарських засобів (тобто мало контрольований дизайн, чіткий опис рослинної речовини/препарату, достатню кількість пацієнтів; EMA/HMPC/104613/2005 – Ред. 1). Таким чином, HMPC (Комітет з лікарських засобів рослинного походження) вважає, що якість E-BRO-4 є достатньою, щоб встановити добре відоме медичне застосування препарату Бронхипрет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (тобто поєднання в його складі сухого екстракту трави чебрецю з примулою; див. звіт про оцінку трави *Thymus vulgaris L.* і *Thymus zygis L.,* а також кореня *Primula veris L.* і *Primula elatior* (L.) Hill, radix, EMA/HMPC/85124/2015). Дослідження E-BRO-4 продемонструвало, що: • Середнє зменшення нападів кашлю на 7-9 днів порівняно з вихідним рівнем було значно вищим у разі застосування активного препарату (67,1%), ніж у разі застосування плацебо (51,3%, P < 0,0001). • Зменшення частоти нападів кашлю на 50% було досягнуто в групі активного препарату на 2 дні раніше порівняно з групою плацебо. • Показник тяжкості бронхіту (BSS) швидко покращився в обох групах, але показники відповіді були вищими в групі активного препарату (візит 2: активний препарат 77,5%, плацебо 60,1%; візит 3: активний препарат 92,9%, плацебо 75,8%). • Лікування препаратом Бронхипрет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, добре переносилося без різниці в частоті або тяжкості побічних явищ між активним препаратом і плацебо. Про тяжкі або серйозні небажані явища не повідомлялося. Кеммеріх (Kemmerich) зі співавт. (2007 р.) дійшли

	висновку, що пероральне застосування препарату Бронхипрет, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, протягом приблизно 11 днів, забезпечує більшу ефективність лікування, ніж плацебо. Дослідження показало, що лікування цим рослинним лікарським засобом було безпечним і добре переносилося.
6. Фаза клінічного випробування	Не застосовується для препаратів з добре вивченим застосуванням
7. Період проведення клінічного випробування	з ____ ____ ____ по ____ ____ ____
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	–
9. Кількість учасників	запланована: – фактична: –
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	–
11. Дизайн клінічного випробування	–
12. Основні критерії включення	–
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, ефективність	–
14. Препарат-порівняння, доза, спосіб застосування, ефективність	–
15. Супутня терапія	–
16. Критерії оцінки ефективності	–
17. Критерії оцінки безпеки	–
18. Статистичні методи	–
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	–
20. Результати аналізу	–

ефективності	
21. Результати аналізу безпеки	–
22. Резюме (висновок)	–

[Підпис]

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

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

Голова підрозділу DRA (Динамічної оцінки ризиків)

[Печатка компанії «Біонорика»]

Annex 29 to the Procedure of examination registration materials for medicines products submitted for the state registration (re-registration), as well as examination of materials on the introduction changes to registration materials during the validity of the registration certificate (paragraph 4 of chapter IV)

REPORT
on preclinical researches

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number):	**Bronchipret® N, film-coated tablets,** 20 or 25 tablets in a blister; 1 blister in a cardboard box (No. 20); or 2 (No. 50) or 4 (No. 100) of the blister in a cardboard box.
1) Type of medicinal product for which registration has been or is planned	Well-established use (WEU) herbal medicinal product application (i.e. bibliographic application)
2) conducted researches:	✓yes no <u>if not, justify</u> The active substance has been in **well-established use** (WEU) within the EU, for at least **10 years**, with recognized efficacy and an acceptable level of safety, taking into account the specificities of phytotherapy. This has been demonstrated with respect to preclinical data by detailed references to published scientific literature for Bronchipret N, FCT. Additional nonclinical studies were conducted because of incomplete or missing data in literature (e.g., genotoxicity studies). Such additional nonclinical studies are allowed for WEU to support marketing authorisation or registration (see EMA "Guideline on non-clinical documentation in applications for marketing authorisation/registration of well-established and traditional herbal medicinal products").
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	Bronchipret N, FCT possesses mucosecretolytic, bronchodilating, cough-soothing and anti-

	inflammatory activity and shows antibacterial and antiviral effects as well. ***Mucosecretolytic effects***: Thyme herb and primula root complement each other due to their secretolytic effects: thyme extract containing thymol showed a direct secretolytic effect (Boyd and Sheppard, 1969), and increased the mucociliary transport (Begrow et al, 2010) and ciliary beating (PD 17). Primula with its saponins caused indirect reflectory secretolysis mediated by the gastric mucosa, with reflex stimulation of the bronchial mucous glands (Henderson and Taylor, 1910; Boyd, 1954). The combination of the two drugs attenuated both IL-13- and LPS-induced goblet cell metaplasia and mucin MUC5AC production (PD 24, PD 25), showed a synergistic effect on IL-8 release from human monocytes (Nauert et al. 2005) and increased ciliary beat frequency (CBF) in guinea pig lung slices (PD 17). ***Bronchodilating effects***: *In vitro* and *in vivo* studies showed that Bronchipret possesses relaxing effects on airway smooth muscles (PD 22 and PD 23). Spasmolytic effects of thyme and primula extracts were also observed (e.g., van den Broucke and Lemli, 1981; Meister et al., 1999; Boskabady et al., 2006; Begrow et al., 2010; Engelbertz et al., 2008; Reiter and Brandt, 1985; Micnik and Kujanceva, 1984; Beer et al., 2007; Wienkötter et al., 2007). ***Cough-soothing effects:*** The APIs of Bronchipret showed in combination potent cough-soothing effects in an *in vivo* cough model (PD 10, PD 16, PD 21). ***Antiviral effects***: Single extracts from thyme and primula as well as Bronchipret showed antiviral activity against various respiratory viruses (PD 04, PD 05, PD 11) *in vitro*. Furthermore, Bronchipret reduced the virus titer in lung tissue of RSV-infected mice and attenuated the associated inflammatory activity (PD 18). In literature, antiviral activity of extracts from thyme and primula were reported by Christoffel et al. (1998), May and Willuhn (1978), Zeina et al. (1996), Astani et al. (2010), Swarup et al. (2007), and Rao et al. (1974). ***Antibacterial effects:***

	Extracts from thyme and primula and especially their mixture showed antibacterial activity (PD 03, PD 12). Antibacterial effects of thyme extracts were also reported by Pei et al. (2009), Lambert et al. (2001), Burt (2004), Shapiro and Guggenheim (1995), Ultee et al. (1999), Loughlin et al. (2002), Si et al. (2006), Di Pasqua et al. (2007), Xu et al. (2008) and Nostro and Papalia (2012). ***Anti-inflammatory/antioxidant effects:*** Treatment with thyme extract and thymol as well as primula root extract reduces experimentally induced inflammatory phenomena. Bronchipret and its ingredients potently inhibited the *in vitro* formation of leukotrienes and 5-LO activity (PD 13). *In vivo*, Bronchipret reduced inflammatory markers induced by a) RSV infection, b) LPS/elastase instillation and c) LPS instillation (PD 18, PD 20, PD 25). Anti-inflammatory effects of thyme extracts and thymol as well as primula root extract were also reported by Christoffel et al. (1998), Hotta et al. (2010), Lindgren et al. (1977), Dewhirst (1980), Sköld et al. (1998), Yucel-Lindberg et al. (1999), Braga et al. (2006), Azuma et al. (1986), Feng and Jia (2014) and Leslie (1978). The antioxidant and scavenging activities of thyme oil have been attributed mainly to thymol (Youdim et al., 1999; Zheng and Wang, 2001; Teissedre and Waterhouse, 2000; Kruk et al., 2000; Jukic and Milos, 2005, Braga et al., 2006) and carvacrol (Zheng and Wang, 2001; Teissedre and Waterhouse, 2000). High scavenging activities were demonstrated for thyme and primula root extract *in vitro* (PD 06).
2) secondary pharmacodynamics	Thyme extract has a relaxing effect on smooth muscles in the gastrointestinal tract (Van den Broucke and Lemli, 1981). Moreover, it led to growth inhibition and apoptosis of human colon cancer cells *in vitro* (Yi and Wetzstein, 2011). In mice and rats, water extracts of thyme alleviated alcohol-induced increased levels of liver enzymes and furthermore improved the histological architecture of liver and kidney (Shati and Elsaid, 2009, Abd el Kader and Mohamed, 2012). Administration of a lyophilized decoction of thyme to rats lowered elevated blood pressure levels and improved altered renal tissue (Kensara et al., 2012).

3) safety pharmacology	During safety pharmacology studies, no evidence for any safety issue was generated from studies on receptor affinities, CNS, cardiovascular system, or respiratory function assessments (PD 14, PD 15, TX 06).
4) pharmacodynamic interactions	No interactions leading to adverse drug reactions (ADRs) have been reported for thyme or primula extracts (ESCOP-Monographs). Therefore, no interactions resulting in ADRs are expected for Bronchipret when used at the recommended dosage.
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	n/a
2) absorption	The ADME properties of Bronchipret API have not been studied. There is no information available on the mutual influence of ingredients from thyme and primula on their absorption. ***Thyme extract***: Thymol has a relatively high lipophilicity (El-Kattan et al., 2001). Consequently, it is readily absorbed from the intestine in man, dog, rabbit and rat (Schröder and Vollmer, 1932; Takada et al. 1979). In rats, no accumulation of thymol was found in the lungs (Schröder and Vollmer, 1932). In a cell model, there is evidence that phenolic acids such as rosmarinic acid are absorbed by paracellular diffusion (Konishi and Kobayashi, 2005). ***Primula extract***: In general, saponins are poorly absorbed (ESCOP Monograph Primulae radix, 2003).
3) distribution	See before (absorption)
4) metabolism	***Bronchipret/thyme extract/primula extract*** In rats, after oral administration of thymol, several phase-I-metabolites were detected in the urine (Austgulen et al., 1987). In plasma of rats, dogs, and rabbits only thymol sulphate could be detected in repeated dose toxicity studies after administration of Bronchipret API, while concentrations of pure thymol were below the analytical limit of quantitation (PK 01, PK 02, PK 03, and PK 04). However, it is possible that sulfatases in the lung cleave thymol sulphate to free thymol that can be eliminated via the respiratory tract (Bischoff, 2000). After oral administration of thymol to

	rabbits, the main metabolite of thymol found in urine was the glucuronic acid conjugate (Takada et al., 1979). In rats, rosmarinic acid was intensively metabolized (Nakazawa and Oshawa, 1998). The flavonoid quercetin is extensively metabolized by rat hepatocytes (Oliveira et al., 2002).
5) excretion	In the rat, thymol metabolites were mainly excreted within 24 hours (Schröder and Vollmer, 1932; Austgulen et al., 1987).
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	Neither extracts or ingredients of *Thymus vulgaris* (incl. thymol, carvacrol, etc.) nor extracts or ingredients of *Primula veris* roots (incl. protoprimulagenin A, gossypetin, quercetin, primverin, primulaverin) are listed as inducers or inhibitors of CYP isoenzymes. Based on our current knowledge and assuming the recommended usage it is unlikely that Bronchipret interacts with other medications in a clinically relevant way (Derendorf, 2006).
7) other pharmacokinetic studies	n/a
4. Toxicology	
1) toxicity in case of single administration	Single-dose toxicity studies of Bronchipret in mice (TX 02) and rats (TX 01, TX 03) underline its good safety profile. Therefore, Bronchipret is well-tolerated with no risk of acute intoxication from inappropriate use. Single-dose toxicity was also tested for thyme extract and separate ingredients (thymol, carvacrol, oleanolic acid, rosmarinic acid) in mice, rats, and rabbits after oral and parenteral administration (e.g., Qureshi et al., 1991; Skramlik, 1959; Opdyke, 1974; Jenner, 1964; Parnham, 1985; Hunan Med. Inst., 1977; Singh, 1992). The results showed that the acute toxicity of the extract and the tested ingredients can be classified as nearly nontoxic.
2) toxicity in case of repeated injections	Repeat-dose toxicity of Bronchipret (i.e., its API mixture) was assessed in rats (4 weeks: TX 04, 26 weeks: TX 14) and dogs (4 weeks: TX 06, 39 weeks: TX 15), as well as in a preceding dose range finding (TX 05). The clinical findings observed in rats and dogs, after oral administration of high doses of the API mixture, indicate an influence on the autonomic nervous system, especially in dogs. Since emesis and diarrhea are

	commonly observed after oral administration in dogs and are reversible, there is no clinical relevance of these events for humans. This is also confirmed by the fact that during the long marketing period of Bronchipret N, FCT (since 1993) no similar "side effects" have been reported. Repeat-dose toxicity was also tested for thyme (dried leaf and extract) and individual ingredients (thymol, carvacrol, oleanoic acid) in mice and rats after oral administration. The results showed that the toxicity can be classified as low (Sasaki, 2005; Qureshi, 1991; Haroun, 2002; Youdim, 1999a, 1999b; Hagan, 1967; Hunan Med. Inst., 1977).
3) genotoxicity: in vitro	The genotoxic potential of the APIs of Bronchipret was examined in bacterial and mammalian test systems (TX 08, TX 09, TX 10, TX 19) with and without metabolic activation. The results showed that Bronchipret has no genotoxic potential.
in vivo (including additional toxicokinetic assessment)	After oral administration, Bronchipret does not cause damage to the chromosomes or the mitotic apparatus as shown in an *in vivo* micronucleus test in the rat (TX 04).
4) carcinogenicity:	No carcinogenicity studies have been conducted with Bronchipret because of the following considerations: • Bronchipret does not belong to a product class with known carcinogenic potential that is considered relevant to humans. • Toxicological studies with repeated administration of major ingredients of Bronchipret or the APIs of Bronchipret did not provide any evidence of a carcinogenic potential. • The APIs of Bronchipret possessed no potential for triggering gene mutations and are not able to induce damage to the chromosomes or the mitotic apparatus. Since first marketing introduction in 1993, no spontaneous reports of possible mutagenic or carcinogenic effects in causal relationship with the intake of Bronchipret have been received.
long-term research	n/a (covered by the chronic toxicity studies; see above)
short-term research or a research of medium duration	n/a (covered by the single- and repeat dose toxicity studies; see above)

study of mechanisms of action	n/a
drug dependence	n/a
toxicity of metabolites	n/a
toxicity of impurities	n/a
other	n/a
5. Conclusions on preclinical studies	According to the results described above, there is profound evidence that each of the two extracts contributes to Bronchipret`s overall pharmacodynamic properties, i.e., mucosecretolytic, bronchodilating, cough-soothing, anti-inflammatory, antiviral, and antibacterial effects. The two extracts are therefore considered to be essential for the treatment of lower airway diseases such as acute bronchitis. The toxicological profile of Bronchipret and the many years of clinical experience with the good tolerability of the drug indicate that the use of the HMP at the recommended dosage is well tolerated and safe.

Applicant (Marketing Authorisation Holder)

Head Division DRA

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

Bionorica SE · Kerschensteinerstr. 11-15 · 92318 Neumarkt

Додаток 29 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом терміну дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	**Бронхипрет® Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою,** 20 або 25 таблеток у блістері; 1 блістер у картонній коробці (№ 20), або 2 (№ 50) чи 4 (№ 100) блістера у картонній коробці.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на рослинний лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням (WEU) (тобто бібліографічна заявка)
2) проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати Діюча речовина характеризується **добре вивченим медичним застосуванням** (WEU) у межах ЄС вже протягом принаймні **10-ти років**, з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки з урахуванням особливостей фітотерапії. Це було продемонстровано стосовно клінічних та доклінічних даних у детальних посиланнях на опубліковану наукову літературу щодо препарату Бронхипрет Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Були проведені додаткові доклінічні дослідження через неповні або відсутні дані в літературі (наприклад, дослідження генотоксичності). Такі додаткові неклінічні дослідження допускаються для препаратів з добре вивченим застосуванням для підкріплення реєстраційного посвідчення або реєстрації (див. EMA «Настанови щодо документації доклінічних досліджень у заявах щодо одержання реєстраційного посвідчення/реєстрації добре відомих та традиційних рослинних лікарських засобів»).

2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Бронхипрет Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, має муколітичну, бронходилатаційну, кашльозаспокійливу та протизапальну дію, а також виявляє антибактеріальний та противірусний вплив. ***Муколітична дія:*** Трава чабрецю і корінь примули доповнюють один одного завдяки своїм секретолітичним ефектам: екстракт чебрецю, що містить тимол, виявив прямий секретолітичний ефект (Бойд (Boyd) і Шеппард (Sheppard), 1969 р.) та підсилив мукоциліарний транспорт (Бегроу (Begrow) зі співавт., 2010 р.) та рух війок епітелію (PD 17). Примула, що містить сапоніни, викликала непрямий рефлекторний секретоліз, опосередкований шлунковою слизовою оболонкою, з рефлекторною стимуляцією слизових залоз бронхів (Гендерсон (Henderson) і Тейлор (Taylor), 1910 р.; Бойд (Boyd), 1954 р.). Поєднання двох цих препаратів послаблювало як індуковану IL-13- та LPS-метаплазію келихоподібних клітин та синтез муцину MUC5AC (PD 24, PD 25), показало синергічний вплив на вивільнення IL-8 з моноцитів людини (Науерт (Nauert) зі співавт., 2005 р.) і збільшення частоти рухів війок (ЧРВ) у зрізах легенів морської свинки (PD 17). ***Бронхолітична дія:*** Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що Бронхипрет спричиняє розслаблення гладких м’язів дихальних шляхів (PD 22 та PD 23). Спостерігали також спазмолітичні ефекти екстрактів чебрецю і примули (наприклад, ван дер Броуке (van den Broucke) і Лемлі (Lemli), 1981 р.; Мейстер (Meister) зі співавт., 1999 р.; Боскабаді (Boskabady) зі співавт., 2006 р.; Бегроу (Begrow) зі співавт., 2010 р.; Енгелбертц (Engelbertz) зі співавт., 2008 р.; Рейтер (Reiter) і Брандт (Brandt), 1985 р.; Міснік (Micnik) та Куянцева (Kujanceva), 1984 р.; Бір (Beer) зі співавт., 2007 р.; Вієнкоттер (Wienkotter) зі співавт., 2007 р.). ***Кашльозаспокійлива дія:*** АФІ у складі Бронхипрету у комбінації демонструють потужну кашльозаспокійливу дію на моделі кашлю *in vivo* (PD 10, PD 16, PD 21). ***Противірусна дія:*** Окремі екстракти чебрецю та примули, а також Бронхипрет виявили противірусну дію проти різних респіраторних вірусів (PD 04, PD 05, PD 11) *in vitro*. Крім того, Бронхипрет знижував титр вірусу в легеневій

	тканині мишей, інфікованих респіраторно-синцитіальним вірусом (РСВ), і послаблював пов'язану з ним запальну активність (PD 18). У літературі про противірусну дію екстрактів чебрецю та примули повідомляли Крістоффел (Christoffel) зі співавт. (1998 р.), Мей (May) та Віллун (Willuhn) (1978 р.), Зейна (Zeina) зі співавт. (1996 р.), Астані (Astani) зі співавт. (2010 р.), Сваруп (Swarup) зі співавт. (2007 р.) і Рао (Rao) зі співавт. (1974 р.). ***Антибактеріальна дія:*** Екстракти чебрецю та примули, а особливо їхня суміш продемонстрували антибактеріальну дію (PD 03, PD 12). Про антибактеріальну дію екстрактів чебрецю також повідомили Пей (Pei) зі співавт. (2009 р.), Ламберт (Lambert) зі співавт. (2001 р.), Берт (Burt) (2004 р.), Шапіро (Shapiro) та Гуггенхайм (Guggenheim) (1995 р.), Улті (Ultee) зі співавт. (1999 р.), Логлін (Loughlin) зі співавт. (2002 р.), Сі (Si) зі співавт. (2006 р.), Ді Паскуа (Di Pasqua) зі співавт. (2007 р.), Сю (Xu) зі співавт. (2008 р.) і Ностро (Nostro) і Папалія (Papalia) (2012 р.). ***Протизапальна/антиоксидантна дія:*** Лікування екстрактом чебрецю та тимолом, а також екстрактом кореня примули зменшує експериментально індуковані запальні явища. Бронхипрет та його інгредієнти потужно пригнічували утворення лейкотрієнів *in vitro* та активність 5-ліпоксигенази (5-LO) (PD 13). *In vivo* Бронхипрет знижував рівень маркерів запалення, спричинених а) інфекцією РСВ, b) інстиляцією ліпополісахаридів (ЛПС)/еластази та с) інстиляцією ЛПС (PD 18, PD 20, PD 25). Про протизапальну дію екстрактів чебрецю та тимолу, а також екстракту кореня примули повідомляли Крістоффел (Christoffel) зі співавт. (1998 р.), Хотта (Hotta) зі співавт. (2010 р.), Ліндгрен (Lindgren) зі співавт. (1977 р.), Девірст (Dewhirst) (1980 р.), Сколд (Skold) зі співавт. (1998 р.), Юсел-Ліндберг (Yucel-Lindberg) зі співавт. (1999 р.), Брага (Braga) зі співавт. (2006 р.), Азума (Azuma) зі співавт. (1986 р.), Фенг (Feng) і Джіа (Jia) (2014 р.), а також Леслі (Leslie) (1978 р.). Антиоксидантну та очисну дію олії чебрецю приписують головним чином тимолу (Юдім (Youdim) зі співавт., 1999 р.; Чжен (Zheng) та Ван (Wang), 2001 р.; Тейседр (Teissedre) та Уотерхауз (Waterhouse), 2000 р.; Крук (Kruk) зі співавт., 2000 р.; Жукіч (Jukic) та Мілош (Milos), 2005 р., Брага (Braga) зі співавт., 2006 р.) і карвакролу (Чжен (Zheng) та Ван (Wang), 2001 р.; Тейседр (Teissedre) та Уотерхауз (Waterhouse), 2000 р.).

	Висока активність очищення була продемонстрована для екстракту коренів чебрецю та примули *in vitro* (PD 06).
2) вторинна фармакодинаміка	Екстракт чебрецю спричиняє розслаблення гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту (Ван дер Броуке (Van den Broucke) і Лемлі (Lemli), 1981 р.). Крім того, він призводив до пригнічення росту та апоптозу клітин раку товстого кишечника людини *in vitro* (Йі (Yi) та Ветзтейн (Wetzstein), 2011 р.). У мишей і щурів водні екстракти чебрецю зменшували спричинене алкоголем підвищення рівня печінкових ферментів і, крім того, покращували гістологічну будову печінки та нирок (Шаті (Shati) та Елсаїд (Elsaid), 2009 р., Абд ель Кадер (Abd el Kader) та Мохамед (Mohamed), 2012 р.). Введення щурам ліофілізованого відвару чебрецю знижувало підвищений артеріальний тиск і покращувало змінену ниркову тканину (Кензара (Kensara) зі співавт., 2012 р.).
3) фармакологія безпеки	Під час фармакологічних досліджень безпеки не було отримано жодних доказів щодо будь-якої проблеми безпеки за даними досліджень афінності до рецепторів, оцінки стану ЦНС, серцево-судинної системи або дихальної функції (PD 14, PD 15, TX 06).
4) фармакодинамічні взаємодії	Для екстрактів чебрецю або примули не повідомлялося про взаємодії, що призводили б до небажаних реакцій на лікарські засоби (ADR) (монографії ESCOP – Європейська наукова асоціація з фітотерапії). Таким чином, за умови застосування Бронхипрету в рекомендованих дозах не очікується взаємодії, що призводили б до небажаних реакцій на лікарські засоби.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	н/з
2) всмоктування	Властивості всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення АФІ Бронхипрету не досліджувалися. Відсутня інформація стосовно взаємного впливу інгредієнтів чебрецю та примули на їх всмоктування. ***Екстракт чебрецю***. Тимол має відносно високу ліпофільність (Ель-Каттан (El-Kattan) зі співавт., 2001 р.). Отже, він легко всмоктується з кишечника людини, собаки, кроля та щура (Шредер (Schröder) і Фолмер (Vollmer), 1932 р.; Такада (Takada) зі співавт. 1979 р.). У

	щурів не було виявлено накопичення тимолу в легенях ((Шредер (Schröder) і Фолмер (Vollmer), 1932 р.). На клітинній моделі було одержано докази того, що фенольні кислоти, такі як розмаринова кислота, поглинаються шляхом парацелюлярної дифузії (Коніші (Konishi) та Кобаяші (Kobayashi), 2005 р.). ***Екстракт примули***: Загалом сапоніни погано засвоюються (Монографія ESCOP «Primulae radix» («Корінь примули», 2003 р.).
3) розподіл	Див. вище (всмоктування)
4) метаболізм	***Бронхипрет/екстракт чебрецю/екстракт примули*** У щурів після перорального введення тимолу в сечі було виявлено кілька метаболітів фази I (Аустгулен (Austgulen) зі співавт., 1987 р.). У плазмі крові щурів, собак і кролів під час дослідження токсичності багатократних доз АФІ Бронхипрету можна було виявити лише сульфат тимолу, тоді як концентрації чистого тимолу були нижчими за аналітичну межу кількісного визначення (PK 01, PK 02, PK 03 і PK 04). Однак можливо, що сульфатази в легенях розщеплюють сульфат тимолу до вільного тимолу, який може виводитися через дихальні шляхи (Бішхофф (Bischoff), 2000 р.). Після перорального введення тимолу кролям основним метаболітом тимолу, виявленим у сечі, був кон'югат глюкуронової кислоти (Такада (Takada) зі співавт., 1979 р.). У щурів розмаринова кислота інтенсивно метаболізується (Наказава (Nakazawa) й Ошава (Oshawa), 1998 р.). Флавоноїд кверцетин інтенсивно метаболізується гепатоцитами щурів (Олівейра (Oliveira) зі співавт., 2002 р.).
5) виведення	У щурів метаболіти тимолу в основному виводилися протягом 24 годин ((Шредер (Schröder) і Фолмер (Vollmer), 1932 р.; Аустгулен (Austgulen) зі співавт., 1987 р.).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Ані екстракти чи інгредієнти *Thymus vulgaris* (включно з тимолом, карвакролом тощо), ані екстракти чи інгредієнти коренів *Primula veris* (включно з протопримулагеніном А, госипетином, кверцетином, примверином, примулаверином) не зазначені як індуктори чи інгібітори ізоферментів CYP. Виходячи з наших теперішніх знань і за умови рекомендованого застосування, малоймовірно, що Бронхипрет взаємодіє з іншими лікарськими засобами клінічно значущим чином (Дерендорф (Derendorf), 2006 р.).
7) інші фармакокінетичні	н/з

дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі однократного введення	Дослідження токсичності однократного введення Бронхипрету мишам (ТХ 02) і щурам (ТХ 01, ТХ 03) засвідчують його гарний профіль безпеки. Тому Бронхипрет добре переноситься без ризику розвитку гострої інтоксикації при неправильному застосуванні. Токсичність одноразової дози також була перевірена для екстракту чебрецю та окремих інгредієнтів (тимол, карвакрол, олеанолова кислота, розмаринова кислота) у мишей, щурів і кролів після перорального та парентерального введення (наприклад, Куреші (Qureshi) зі співавт., 1991 р.; Скрамлік (Skramlik), 1959 р.; Опдайк (Opdyke), 1974 р.; Дженнер (Jenner), 1964 р.; Парнхам (Parnham), 1985 р.; Медичний інститут Хунаня (Hunan Med. Inst.), 1977 р.; Сінгх (Singh), 1992 р.). Результати показали, що за параметром гострої токсичності екстракт та досліджувані інгредієнти можна класифікувати як майже нетоксичні.
2) токсичність у разі багатократного введення	Токсичність багатократного введення Бронхипрету (тобто суміші його АФІ) оцінювали у щурів (4 тижні: ТХ 04, 26 тижнів: ТХ 14) і собак (4 тижні: ТХ 06, 39 тижнів: ТХ 15), а також у попередньому дослідженні з визначення діапазону доз (ТХ 05). Клінічні дані, які спостерігаються у щурів і собак після перорального введення високих доз суміші АФІ, вказують на вплив на вегетативну нервову систему, особливо у собак. Оскільки блювання та діарея є явищами, які часто спостерігаються після перорального введення собакам і є оборотними, клінічної значущості цих явищ для людей немає. Це також підтверджується тим фактом, що протягом тривалого післяреєстраційного періоду Бронхипрету Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (з 1993 р.) не повідомлялося про подібні «побічні ефекти». Токсичність багатократних доз також вивчали для чебрецю (висушене листя і екстракт) і окремих інгредієнтів (тимол, карвакрол, олеанова кислота) у мишей і щурів після перорального введення. Результати показали, що токсичність можна класифікувати як низьку (Сасакі (Sasaki), 2005 р.; Куреші (Qureshi), 1991 р.; Хароун (Haroun), 2002 р.; Юдім (Youdim), 1999a, 1999b; Хаган (Hagan), 1967 р.; Медичний інститут Хунаня (Hunan Med. Inst.), 1977 р.).
3) генотоксичність: in vitro	Генотоксичний потенціал АФІ препарату Бронхипрет досліджували у тест-системах бактерій і ссавців (ТХ 08,

	ТХ 09, ТХ 10, ТХ 19) з метаболічною активацією та без неї. Результати показали, що Бронхипрет не має генотоксичного потенціалу.
in vivo (включно з додатковою оцінкою токсикокінетики)	Після перорального введення Бронхипрет не спричиняє пошкодження хромосом або мітотичного апарату, як показано в мікроядерному тесті *in vivo* на щурах (ТХ 04).
4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності Бронхипрету не проводились з таких міркувань: • Бронхипрет не належить до класу препаратів із відомим канцерогенним потенціалом, який вважається актуальним для людини. • Токсикологічні дослідження багатократного введення основних інгредієнтів Бронхипрету або АФІ Бронхипрету не надали доказів канцерогенного потенціалу. • АФІ Бронхипрету не мали потенціалу для запуску генних мутацій і не здатні викликати пошкодження хромосом або мітотичного апарату. З моменту першого виходу на ринок у 1993 році спонтанних повідомлень про можливу мутагенну чи канцерогенну дію, що мала б причинно-наслідковий зв'язок із прийомом Бронхипрету, не надходило.
довгострокові дослідження	н/з (розглянуті у дослідженнях хронічної токсичності; див. вище)
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	н/з (розглянуті у дослідженнях токсичності однократного і багатократного введення; див. вище)
додаткові дослідження	Не проводилися
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	АФІ Бронхипрету не впливали на фертильність і ранній ембріональний розвиток у щурів до максимальної дослідженої дози (ТХ 11).
ембріотоксичність	Не було виявлено тератогенних ефектів, пов'язаних з лікуванням, у щурів і кролів до найвищої дослідженої дози АФІ Бронхипрету (ТХ 12, ТХ 13 і ТХ 16, ТХ 17).
пренатальна і постнатальна токсичність	Було досліджено потенційний вплив АФІ Бронхипрету на пре- та постнатальний ембріональний розвиток, а також на материнську функцію у щурів (покоління F0, F1 та F2),

	коли вагітні самки (F0) отримували препарат з 6-го дня вагітності, під час вагітності та до 21-го дня лактації (ТХ 18). У жодної з матерів-щурів, які одержували досліджуваний препарат, або у тварин-батьків покоління F1 не було зафіксовано ані змін у масі тіла та споживанні їжі, ані недоліків материнського догляду, пов'язаних із досліджуваним препаратом. У щурят (покоління F1 та F2) не було помічено жодного впливу досліджуваних препаратів на індекс вагітності, індекс народжуваності, індекс живонароджуваності, кількість місць імплантації та кількість щурят, що досягли статевої зрілості, та мертвонароджених. Крім того, досліджуваний препарат не вплинув на постнатальний розвиток щурят покоління F1.
дослідження, у яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не проводилися
6) місцева переносимість	Немає побоювань щодо місцевої переносимості Бронхипрету або будь-якого з його компонентів. Пероральне введення, що здійснювалося під час досліджень токсичності однократних доз щурам (ТХ 01), не виявило відповідних ознак місцевої непереносимості
7) додаткові дослідження токсичності:	.
антигенність (утворення антитіл)	н/з
імунотоксичність	н/з
дослідження механізмів дії	н/з
лікарська залежність	н/з
токсичність метаболітів	н/з
токсичність домішок	н/з
інше	н/з
5. Висновки за даними доклінічних досліджень	Згідно з результатами, описаними вище, є переконливі докази того, що кожен із двох екстрактів сприяє загальним фармакодинамічним властивостям

	Бронхипрету, а саме: муколітичній, бронхолітичній, кашльозаспокійливій, протизапальній, противірусній та антибактеріальній дії. Тому ці два екстракти вважаються необхідними для лікування захворювань нижніх дихальних шляхів, таких як гострий бронхіт. Токсикологічний профіль Бронхипрету та багаторічний клінічний досвід, що підтверджує гарну переносимість препарату, свідчать, що застосування цього рослинного лікарського засобу у рекомендованих дозах є безпечним та добре переноситься.

[Підпис]

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(Підпис)

Д-р Бернд Ройтер (Bernd Roether)

(S. N. P.)

Голова підрозділу DRA (Динамічної оцінки ризиків)

[Печатка компанії «Біонорика»]