

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

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	СЕПТОЛЕТЕ® ТОТАЛ ЗІ СМАКОМ ЛИМОНА ТА ІМБИРУ, льодяники, 3 мг/1 мг (3 мг бензидаміну гідрохлориду/1 мг цетилпіридинію хлориду)	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб (льодяники, місцевої дії)	
2) проведені дослідження: <i>Salmonella typhimurium</i> зворотне мутаційне тестування бензидаміну гідрохлориду	☒ так ☐ ні	якщо обгрунтовано
2. Фармакологія:	На світових ринках існує багато лікарських засобів для самолікування інфекцій ротової порожнини та горла, що містять цетилпіридинію хлорид та бензидамін як монозасоби або в комбінації. Тривале терапевтичне застосування та постмаркетинговий досвід свідчить, що льодяники у комбінації цетилпіридинію хлориду та бензидаміну є безпечними та ефективними лікарськими засобами для полегшення симптомів, пов'язаних з інфекціями ротової порожнини та горла. Також дані клінічних досліджень та фармаконагляду підтвердили, що комбінація має хороший профіль безпеки та ефективності. Результати, отримані в доклінічних та клінічних дослідженнях, узагальнені в Модулі 2.4 «Огляд доклінічних даних». Копії опублікованої наукової літератури, що використовувалися для Модуля 2.4, додаються до Модуля 4. Беручи до уваги вищезазначене, немає потреби зводити до таблиці та узагальнювати всі результати, знайдені в літературі, в Модулі 2.6 «Резюме доклінічних даних». Лікарські засоби, що містять комбінацію цетилпіридинію хлориду та бензидаміну, мають добре встановлене медичне застосування, визнану терапевтичну ефективність та прийнятний рівень безпеки. Це підтверджується документом, опублікованим Європейською Комісією у червні 2004 року: Запитання та відповіді. Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі, том 2, Повідомлення для заявників, том 2В: Представлення та зміст досьє. Загальний	

	технічний документ (CTD) Видання 2003 року, оновлення червень 2004 року; Запитання/відповідь 13.
1) первинна фармакодинаміка	/
2) вторинна фармакодинаміка	/
3) фармакологія безпеки	/
4) фармакодинамічні взаємодії	/
3. Фармакокінетика: На світових ринках існує багато лікарських засобів для самолікування інфекцій ротової порожнини та горла, що містять цетилпіридинію хлорид та бензидамін як монозасоби або в комбінації. Тривале терапевтичне застосування та постмаркетинговий досвід свідчить, що льодяники у комбінації цетилпіридинію хлориду та бензидаміну є безпечними та ефективними лікарськими засобами для полегшення симптомів, пов'язаних з інфекціями ротової порожнини та горла. Також дані клінічних досліджень та фармаконагляду підтвердили, що комбінація має хороший профіль безпеки та ефективності. Результати, отримані в доклінічних та клінічних дослідженнях, узагальнені в Модулі 2.4 «Огляд доклінічних даних». Копії опублікованої наукової літератури, що використовувалися для Модуля 2.4, додаються до Модуля 4. Беручи до уваги вищезазначене, немає потреби зводити до таблиці та узагальнювати всі результати, знайдені в літературі, в Модулі 2.6 «Резюме доклінічних даних». Лікарські засоби, що містять комбінацію цетилпіридинію хлориду та бензидаміну, мають добре встановлене медичне застосування, визнану терапевтичну ефективність та прийнятний рівень безпеки. Це підтверджується документом, опублікованим Європейською Комісією у червні 2004 року: Запитання та відповіді. Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі, том 2, Повідомлення для заявників, том 2В: Представлення та зміст досьє. Загальний технічний документ (CTD) Видання 2003 року, оновлення червень 2004 року; Запитання/відповідь 13.	
1) аналітичні методи 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>	Тест Еймса, проведений на штаммах <i>S. typhimurium</i> TA97a, TA98, TA100, TA1535 та TA102 з бензидаміну гідрохлоридом, не виявив значної мутагенної активності. Результати, отримані в цьому дослідженні, узагальнені та представлені в таблиці в Модулі 2.6. «Резюме доклінічних даних». Тест зворотних мутацій бактерій <i>in vitro</i> (OECD № 471) було проведено на штаммах <i>S. typhimurium</i> TA97a, TA98, TA100, TA1535 та TA102 з бензидаміну гідрохлоридом за наявності або відсутності метаболічної активації, а також за умов попередньої інкубації та без них. Бензидаміну гідрохлорид не виявив значної мутагенної активності.
<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 вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам)	/

та/або оцінюється його довгострокові ефекти	
6) місцева переносимість	/
7) додаткові дослідження токсичності:	/
антигенність (утворення антитіл)	/
імунотоксичність	/
дослідження механізмів дії	/
лікарська залежність	/
токсичність метаболітів	/
токсичність домішок	/
інше	/
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Тест Еймса, проведений на штамх <i>S. typhimurium</i> TA97a, TA98, TA100, TA1535 та TA102 з бензидаміну гідрохлоридом, не виявив значної мутагенної активності. Результати, отримані в цьому дослідженні, узагальнені та представлені в таблиці в Модулі 2.6. «Резюме доклінічних даних». Досліджуваний препарат не викликав збільшення кількості ревертантів за відсутності та при наявності метаболічної активації у штамх <i>Salmonella typhimurium</i> TA97a, TA98, TA100, TA1535 та TA102. Результати додаткового тесту на TA98 показали відсутність збільшення кількості ревертантів, що підтверджує, що досліджуваний лікарський засіб не був мутагенним для штаму TA98. Стандартні мутагени, що використовувалися як позитивний контроль тестової системи, викликали статистично значуще збільшення кількості ревертантів при тих самих експериментальних умовах, що й для досліджуваного препарату. На основі цих результатів було зроблено висновок, що бензидаміну гідрохлорид не є мутагенним для бактеріальних штамів <i>Salmonella typhimurium</i> за експериментальних умов, описаних у цьому звіті.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) (П. І. Б.)