

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):	АНГІ.НЕТ® ЛЬОДЯНИКИ ЗІ СМАКОМ М'ЯТИ, льодяники по 8,75 мг, по 12 льодяників у блістері, по 2 блістера в картонній пацці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб, однокомпонентний
2) 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 реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого Наказом МОЗ України №460 від 23.07.2015 та відповідно до типу лікарського засобу (гібридний лікарський засіб) власні доклінічні дослідження не проводились, до матеріалів досьє включено матеріали щодо підтвердження біоеквівалентності лікарського засобу, що реєструється, референтному лікарському засобу, а також докладну наукову бібліографію, що містить всі аспекти оцінки безпеки, посилання на огляд відповідної літератури та копії опублікованої наукової літератури.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Літературні дані
2) вторинна фармакодинаміка	Літературні дані
3) фармакологія безпеки	Літературні дані
4) фармакодинамічні взаємодії	Літературні дані
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	Літературні дані
3) розподіл	Літературні дані
4) метаболізм	Літературні дані
5) виведення	Літературні дані

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Літературні дані
7) інші фармакокінетичні дослідження	Літературні дані
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Літературні дані
2) токсичність у разі повторних введень	Літературні дані
3) генотоксичність: in vitro	Літературні дані
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Літературні дані
4) канцерогенність:	Літературні дані
довгострокові дослідження	Літературні дані
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Літературні дані
додаткові дослідження	Літературні дані
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Літературні дані
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Літературні дані
ембріотоксичність	Літературні дані
пренатальна і постнатальна токсичність	Літературні дані
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Літературні дані
6) місцева переносимість	Літературні дані
7) додаткові дослідження токсичності:	Літературні дані
антигенність (утворення антитіл)	Літературні дані
імунотоксичність	Літературні дані
дослідження механізмів дії	Літературні дані
лікарська залежність	Літературні дані
токсичність метаболітів	Літературні дані
токсичність домішок	Літературні дані
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	—

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


 (підпис)
Довгань О.Б., менеджер з реєстрації ТОВ «РЕГФАРМ»
 (П. І. Б.)

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

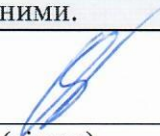
ЗВІТ №1 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АНГІ.НЕТ® ЛЬОДЯНИКИ ЗІ СМАКОМ М'ЯТИ, льодяники по 8,75 мг, по 12 льодяників у блистері, по 2 блистера в картонній пачці
2. Заявник	СІА «ІНФАРМА Трейдінг», Латвійська Республіка
3. Виробник	ЛОЗІ'С ФАРМАСЕУТИКАЛС С.Л., Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб, однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	«Рандомізоване, відкрите, порівняльне, однодозове, двохперіодне, двохфазне перехресне дослідження порівняльної біодоступності двох формул з 8,75 мг флурбіпрофену, що приймали здорові добровольці натщесерце.» <i>G13-01 (CUNFI-1310)</i>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 06.11.2014 по 01.12.2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	18 добровольців
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна: оцінити безпеку на основі порівняльної біодоступності запропонованої формули флурбіпрофену та європейського референтного препарату, при застосуванні обох натщесерце, шляхом визначення первинних фармакокінетичних параметрів AUC _{0-t} і C _{max} кожного з енантіомерів флурбіпрофену. Вторинна: оцінка переносимості обох препаратів, а також додаткових фармакокінетичних параметрів.

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, перехресне, контрольоване і рандомізоване двохперіодне, з метою оцінки біоеквівалентності двох формул флурбіпрофену, що вводяться перорально. Встановлено мінімальний період вимивання 3 дні.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти обох статей, які дали письмову згоду, віком від 18 до 45 років, з індексом маси тіла від 18,5 до 30 кг/м ² , не курять, з відсутністю основного захворювання, що підтверджено анамнезом, фізичним оглядом, ЕКГ та лабораторними тестами, та здатні виконувати інструкції та співпрацювати під час дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ФЛУРБІПРОФЕН ГЕЙЗЕР ФАРМА ЛЬОДЯНИКИ: льодяники, 8,75 мг, серія № A99001
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	СТРЕПФЕН®: льодяники, 8.75 мг, серія № AX764
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри енантіомерів флурбіпрофену обох формуляцій: AUC _{0-t} і C _{max} ; і переносимість.
17. Критерії оцінки безпеки	Наявність/відсутність побічних ефектів при проведенні фізичного огляду, лабораторних аналізів крові, оцінки АТ, ЧСС, ЕКГ.
18. Статистичні методи	Модель ANOVA
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки старше від 18 до 45 років.
20. Результати ефективності	Після введення препаратів ФЛУРБІПРОФЕН ГЕЙЗЕР ФАРМА та СТРЕПФЕН® межі довірчого інтервалу (90%) первинних параметрів C _{max} і AUC _{0-t} співпали в межах теоретичного довірчого інтервалу в обох енантіомерах. Біоеквівалентність також спостерігається в параметрі AUC _{0-∞} . Медіана t _{max} була однаковою для обох формул і для обох енантіомерів. У жодному з аналізів не спостерігалось впливу ефекту періоду чи послідовності. Енантіомери флурбіпрофену жодного разу не були виявлені до введення другої дози, таким чином доводячи відсутність ефекту «перенесення».
21. Результати безпеки	Під час дослідження у чотирьох добровольців спостерігалось п'ять побічних ефектів (несерйозних). ПЕ були дисменорея (2 випадки), одинофагія (1 випадок) та афтозні виразки слизової оболонки порожнини рота (2 випадки). Усі ПЕ були класифіковані як легкі. Три з них були визнані не пов'язаними з лікуванням (дисменорея та одинофагія) та у двох випадках афтозної виразки встановлено

	вірогідний зв'язок із прийомом препарату. Жоден з ПЕ не потребував необхідного лікування. Усі вони вирішувалися спонтанно. Під час заключного візиту для обстеження, життєво важливі показники, ЕКГ та показники фізичного обстеження вважалися нормальними, демонструючи клінічно незначущі відмінності щодо скринінгового візиту. У результатах були виявлені деякі аномальні лабораторні показники тестів, виконаних під час підсумкового іспиту. Жодне з цих значень не виходить за діапазон і не вважався клінічно значущим.
22. Висновок (заключення)	Профілі безпеки препаратів ФЛУРБПРОФЕН ГЕЙЗЕР ФАРМА ЛЬОДЯНИКИ та СТРЕПФЕН® подібні, тому вони є біоеквівалентними.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Довгань О.Б., менеджер з реєстрації ТОВ «РЕГФАРМ»
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ №2 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АНГІ.НЕТ® ЛЬОДЯНИКИ ЗІ СМАКОМ М'ЯТИ, льодяники по 8,75 мг, по 12 льодяників у блістері, по 2 блістера в картонній пачці
2. Заявник	СІА «ІНФАРМА Трейдинг», Латвійська Республіка
3. Виробник	ЛОЗІ'С ФАРМАСЕУТИКАЛС С.Л., Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб, однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	«Відкрите, рандомізоване, багатодозове двохперіодне, двофазне перехресне дослідження порівняльної біодоступності двох формул з 8,75 мг флурбіпрофену, що приймали здорові добровольці натщесерце.» G 13-01-1 (CUNFI-1405)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 13.04.2015 по 15.05.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	Включено – 36 добровольців Проаналізовано – 35 добровольців
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна: порівняти біодоступність у місці дії флурбіпрофену, що міститься в льодяниках Флурбіпрофен Гейзер Фарма, з референтним препаратом Стрепфен® 8,75 мг, при застосуванні здоровими добровольцями натщесерце. Вторинна: оцінити безпеку та переносимість обох препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, перехресне, контрольоване і рандомізоване дослідження. Мінімальний період промивання становив 12 годин.

	Кожен доброволець отримав п'ять введень кожного препарату.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти обох статей, які дали письмову згоду, віком від 18 до 45 років, з індексом маси тіла від 18,5 до 30 кг/м ² , не курять, з відсутністю основного захворювання, що підтверджено анамнезом, фізичним оглядом, ЕКГ та лабораторними тестами, та здатні виконувати інструкції та співпрацювати під час дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ФЛУРБІПРОФЕН ГЕЙЗЕР ФАРМА ЛЬОДЯНИКИ: льодяники, 8,75 мг, серія № A99001
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	СТРЕПФЕН®: льодяники, 8.75 мг, серія № BJ013
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Первинний</u> : коефіцієнт подібності f2 профілів розчинення досліджуваного та еталонного препаратів (якщо виконуються умови для розрахунку). <u>Вторинний</u> : Модель незалежної багатوافакторної довірчої області (Mahalanobis).
17. Критерії оцінки безпеки	Наявність/відсутність побічних ефектів при проведенні фізичного огляду, лабораторних аналізів крові, оцінки АТ, ЧСС, ЕКГ.
18. Статистичні методи	F2, ANOVA of repeated measures, Student's t, Mahalanobis distance
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки від 18 до 45 років.
20. Результати ефективності	Коефіцієнт подібності вивільнення флурбіпрофену між обома препаратами становив 83,05. В обох випадках значення були більшими за 50, тому можна припустити, що флурбіпрофен розчиняється і вивільняється in vivo однаково в обох препаратах. Однак CV отриманих значень під час кожного відбору зразків було виявлено, що вони перевищують 10%-20%, таким чином не виконуючи одну з вимог настанови з біоеквівалентності, щоб прийняти вказаний фактор. З цієї причини, а також враховуючи використання інших методів аналізу, що було передбачено в протоколі, було проведено тест на відстань Махаланобіса, незалежне наближення моделі, щоб оцінити схожість обох препаратів. Відстань Махаланобіса становила 0,41 (CI90%: -0,36 – 1,18). Верхня межа 90% довірчого інтервалу була меншою за значення критичної відстані 20% між препаратами; тому обидві формули подібні щодо доступності флурбіпрофену.

21. Результати безпеки	Сім побічних ефектів (несерйозних) спостерігали у п'яти добровольців. В одному випадку волонтер отримав Стрепфен® як останній прийом перед проявом, в інших шести випадках досліджуваний препарат. ПЕ були: дисменорея (02-BBBB), інфекція сечовивідних шляхів (04-DDDD), цефалгія (11-KKKK), нудота (34-GHGG), блювота (34-GHGG), біль у животі (36-IJJ) і діарея (36-IJJ). Усі ПЕ вважалися легкими, за винятком інфекції сечовивідних шляхів, яка мала помірний характер. Побічні ефекти, виявлені у волонтера 36-IJJ, стосувалися дослідження препарату, вважаються можливою причиною у випадку болю в животі та ймовірною причиною у випадку діареї. У випадку цефалгії у добровольця 11-KKKK відношення до досліджуваного продукту вважалося малоймовірним. Решта ПЕ вважалися не пов'язаними. Під час остаточного обстеження життєво важливі ознаки, ЕКГ та фізичне обстеження не відрізняються від тих, що спостерігалися під час скринінгу. Кілька лабораторних результатів при фінальному огляді були з ознаками відхилення; однак вони не були клінічно значущими.
22. Висновок (заклучення)	Флурбіпрофен розчиняється та вивільняється in vivo подібним шляхом як з тестового препарату, так і з референтного препарату. Його переносимість була прийнятною і без різниці між препаратами.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Довгань О.Б., менеджер з реєстрації ТОВ «РЕГФАРМ»
(П. І. Б.)

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

ЗВІТ №3 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АНГІ.НЕТ® ЛЬОДЯНИКИ ЗІ СМАКОМ М'ЯТИ, льодяники по 8,75 мг, по 12 льодяників у блістері, по 2 блістера в картонній пачці
2. Заявник	СІА «ІНФАРМА Трейдінг», Латвійська Республіка
3. Виробник	ЛОЗІ'С ФАРМАСЕУТИКАЛС С.Л., Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб, однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	«Відкрите, рандомізоване, багатодозове, двохперіодне, двофазне перехресне дослідження порівняльної біодоступності двох формул з 8,75 мг флурбіпрофену, що приймали здорові добровольці натщесерце.» G13-01-2 (CUNFI-1606)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 05.05.2016 по 13.06.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія
9. Кількість досліджуваних	40 добровольців
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинна:</u> порівняти біодоступність у місці дії флурбіпрофену, що міститься в льодяниках Флурбіпрофен Гейзер Фарма, з рефернтним препаратом Стрепфен® 8,75 мг при застосуванні здоровими добровольцями натщесерце. <u>Вторинна:</u> оцінити безпеку та переносимість обох препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, перехресне, контрольоване і рандомізоване. Мінімальний період промивання становив 12 годин.

	Кожен доброволець отримав шість введень кожного препарату.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти обох статей, які дали письмову згоду, віком від 18 до 45 років, з індексом маси тіла від 18,5 до 30 кг/м ² , не курять, з відсутністю основного захворювання, що підтверджено анамнезом, фізичним оглядом, ЕКГ та лабораторними тестами, та здатні виконувати інструкції та співпрацювати під час дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ФЛУРБІПРОФЕН ГЕЙЗЕР ФАРМА ЛЬОДЯНИКИ: льодяники, 8,75 мг, серія № A99002
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	СТРЕПФЕН®: льодяники, 8.75 мг, серія № BW932
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<i>Первинний:</i> коефіцієнт подібності f2 профілів розчинення досліджуваного та еталонного препаратів (якщо виконуються умови для розрахунку). <i>Вторинний:</i> Модель незалежної багатфакторної довірчої області (Mahalanobis).
17. Критерії оцінки безпеки	Наявність/відсутність побічних ефектів при проведенні фізичного огляду, лабораторних аналізів крові, оцінки АТ, ЧСС, ЕКГ.
18. Статистичні методи	F2, ANOVA of repeated measures, Student's t, Mahalanobis distance
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки від 18 до 45 років.
20. Результати ефективності	Коефіцієнт подібності вивільнення флурбіпрофену між обома препаратами становив 73,28. Значення було більше 50, тому можна припустити, що флурбіпрофен розчиняється та вивільняється in vivo в однакових умовах для обох препаратів. Однак CV отриманих значень під час кожного відбору зразків було виявлено, що вони перевищують 10%-20%, таким чином не виконуючи одну з вимог настанови з біоеквівалентності, щоб прийняти вказаний фактор. З цієї причини та з огляду на те, що використання інших методів аналізу, що було передбачено в протоколі, було проведено тест на відстань Махаланобіса та апроксимацію незалежної моделі, щоб оцінити схожість обох формул. Відстань Махаланобіса становила 0,65 (IC90%: - 0,11 – 1,43). Верхня межа 90% довірчого інтервалу була меншою за критичну відстань значення 15% між препаратами; тому обидві формули подібні щодо доступності флурбіпрофену.

21. Результати безпеки	Десять побічних ефектів (несерйозних) спостерігалися у дев'яти добровольців. У семи випадках волонтери отримували Стрепфен® як останній прийом перед проявом, в інших трьох випадках тестовий препарат. ПЕ були алергічний ринокон'юнктивіт (01-AAAA), цефалгія (10-JJJJ), дисменорея (22-UUUU у 39-LMLL), одиофагія (36-IJJ), застуда (32-EFEE), загальний дискомфорт (24-WWWW) і підвищення деяких трансаміназ (GPT 03-CCCC, GGT 32-EFEE і GOT 40-NMNN). Усі ПЕ вважалися легкими. Вважалося підвищення трансаміназ можливо пов'язані з досліджуванним продуктом. Решта ПЕ вважалися не пов'язаними. Під час остаточного обстеження життєві ознаки, за винятком фізичного обстеження, клінічно не відрізнялися від тих, що спостерігалися під час скринінгу. Кілька відхилень лабораторних показників у фіналі оглядового відвідування; однак вони не були клінічно значущими. Підвищення рівня трансаміназ можливо пов'язане з досліджуванним препаратом.
22. Висновок (заклучення)	Флурбіпрофен розчиняється та вивільняється in vivo подібним шляхом як з тестового препарату, так і з референтного препарату. Його переносимість була прийнятною і без різниці між препаратами.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Довгань О.Б., менеджер з реєстрації ТОВ «РЕГФАРМ»

(П. І. Б.)