



Dr. Willmar Schwabe
Pharmaceuticals

**Звіти про доклінічні дослідження та
Звіти про клінічні випробування
лікарського засобу
ЛАЗЕЯ, капсули по 80 мг № 14 (14x1), № 28
(14x2), № 56 (14x4) у блістерах**

Заявник, країна: *«Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
«Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG», Germany*

Виробник, країна: Виробництво продукції in bulk:
*«Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина
«Catalent Germany Eberbach GmbH», Germany*

Первинна та вторинна упаковка, контроль якості,
випуск серій:

*«Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
«Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG», Germany*

ЗВІТ
про доклінічні випробування

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):	ЛАЗЕЯ Олії лаванди Silexan (WS® 1265) (<i>Lavandula angustifolia</i>)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
2) проведені дослідження	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Тести <i>in vitro</i> WS®1265 взаємодіє з кальцієвими каналами (VOCCs) переважно P/Q - типу, проте механізм дії або специфічне місце зв'язування на кальцієвих каналах залишаються не з'ясованими (Schuwald, 2010). Ліналоол, основний компонент лавандового масла взаємодіє з глутаматовими рецепторами, інгібує захоплення і вивільнення глутамат і моделює GABA-рецептори (Brum et al, 2001; Elisabethsky et al, 1995). В інших дослідженнях спостерігалось придушення напруги на натрієвих каналах на дисоційованому коренях гангліїв нейронів і зниження напруги на сенсорних нейронах, а також церебральних клітинах Пуркінє (Leal-Cardoso et al, 2010 року; Narusuye et al, 2005). Гостре і підгостре внутрішньоочеревинне введення WS®1265 в дозах від 10 до 30 мг/кг викликала невелика, але значуще збільшення рівня моноамінів норадреналіну в клітинах, допаміну і серотоніну в медіальному префронтальної корткесе щурів протягом першої години після введення. Протягом другої години рівень норадреналіну і допаміну залишався у невеликій кількості, але незначно підвищеним, в той час як концентрації серотоніну поверталися до

початкового рівня до введення препарату (Kehr et al, 2010).

Анксиолітична, антидепресантна дії і дії, що впливають на якість сну

Анксиолітичну дію після внутрішньочеревно введення WS®1265 (один раз на день протягом 7 днів) був оцінений на різних моделях з використанням щурів і мишей (Kumar, 2013). Дози 3, 10 і 30 мг/кг продемонстрували дозозалежний анксиолітичний ефект у відкритому поведінковому тесті і тесті на соціальні взаємодії у щурів.

У тесті із застосуванням лабіринту і використанням самців щурів Sprague Dawley (n = 8 в групі) і мишей NMRI (n = 8 в групі) тварини за годину до дослідження перорально отримували діазепам 2 мг/кг маси тіла в якості позитивного контролю або 1 мг/кг маси тіла, 3 мг/кг маси тіла, 10 мг/кг маси тіла або 30 мг/кг маси тіла лавандового масла, відповідно. Поведінка в лабіринті спостерігали протягом 5 хвилин. Діазепам, як позитивний контроль, збільшував час, необхідний щоб потрапити у відкритий рукав лабіринту. У мишей лавандова олія також збільшувала час, необхідний щоб потрапити у відкритий рукав лабіринту, що свідчить про анксиолітичні ефекти. Дія було більш виражено при дозі 3 мг / кг ніж при дозі діазепаму 2 мг / кг. У щурів лавандова олія не продемонструвала статистично значущого ефекту (Проміжний звіт Dr. Willmar Schwabe, Nöldner 2005). Після внутрішньочеревно введення 3, 10 і 30 мг/кг WS®1265 щурам, час, необхідний для того, щоб потрапити у відкритий рукав лабіринту істотно і дозозалежно збільшувався (Kumar, 2013).

У тесті з темною/світлою камерою лавандова олію, яку вводили перорально за 1 год, 2 год або протягом 3-х днів (один раз на день) перед початком дослідження. Миші NMRI отримували діазепам з носієм в дозі 2.5 мг/кг маси тіла в якості позитивного контролю, або 1 мг/кг маси тіла, 3 мг/кг маси тіла, 10 мг/кг маси тіла або 30 мг/кг маси тіла лавандової олії, відповідно. У діапазоні доз між 3 і 30 мг/кг маси тіла було встановлено, що лавандова олія збільшує час перебування в світлому відділенні світлою/темної камери. Значний ефект був отриманий тільки при низькому рівні доз 3 мг/кг маси тіла, в той час, як високі дози не чинили значного ефекту (Проміжний звіт Dr. Willmar Schwabe, Nöldner 2005).

Анксиолітичні ефекти ліналоола, основного компонента ефірної олії лаванди, і його потенційні взаємодії з GABA_A рецепторами вивчалися на 44 самцях щурів Sprague Dawley. 44 щури були розділені на 4 групи: контрольна, ліналоол (125 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревинно), мідазолам (1.5 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревинно - позитивний контроль), флумазенил (3 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревинно) і ліналоол (125 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревинно). Оцінювали поведінку і нейрогормональні/фізіологічні компоненти тривожності. Аналіз співвідношення часу перебування у відкритому рукаві до загального часу перебування в лабіринті не показав статистично значимої відмінності між групами, які отримували носій, ліналоол і флумазенил плюс ліналоол. Однак, очікувані суттєві відмінності ($p = 0.031$) у відкритому рукаві, встановлені зміни в поведінці, пов'язані з анксиолізом спостерігалися між групами мідазоламу і контрольної. Аналіз показав значне зниження рухливості у щурів в групах мідазолама, флумазенила і ліналоола в порівнянні з контрольною групою. Хоча спостерігалася загальна тенденція до зменшення рухливості, статистично суттєвої різниці в кількості грубої і дрібної моторики не було відзначено між групами ліналоола і контрольної. Аналіз даних не показав суттєвих відмінностей рівнів катехоламіну або кортикостерона в плазмі між 4-ма групами. Ці результати підтверджують, що ліналоол не викликає анксиолітичного ефекту шляхом модуляції GABA_A рецептора; однак, ліналоол може модулювати моторику і переміщення (Cline et al. 2008).

Було проведено дослідження при застосуванні конфліктного тесту типу Геллера з використанням самців мишей ICR з метою виявлення антиконфліктної дії, яким володіє ефірна олія рослинного походження. Анксиолітик бензодіазепінового ряду діазепам збільшує рівень реакції під час сигнального періоду (тобто антиконфліктний ефект), в той час, як 5-гідрокситриптофан (5-HT) 1A, частковий агоніст буспірону, немає. Масла ялівцю, кипариса, герані і жасмину не роблять ніякого впливу в цьому тесті. Масла пахощів зменшують ступінь реакції протягом безпечного періоду при дозі 1,600 мг / кг маси тіла, але не надають ніякої дії на ступінь реакції в період тривоги. На противагу цьому масло лаванди збільшує рівень реакції в період тривоги в залежності від дози також, як і діазепам. Ці результати показують, що не тільки рожева

олія, але і лавандова олія може мати антиконфліктний ефект у мишей (Umezu 2000).

Антидепресивна активність WS[®]1265 оцінювалася в тесті на поведінковий відчай на шурах лінії Спрег-Доулі і з використанням моделі «гіпотермія, викликана резерпином» на мишах.

У тесті поведінкового відчаю шурам лінії Спрег-Доулі (n=8 в групі) перорально вводили лавандова олія в дозах 1 мг/кг маси тіла, 3 мг/кг маси тіла, 10 мг/кг маси тіла або 30 мг/кг маси тіла або носій протягом 3 або 9 днів, відповідно. Іміпрамін 20 мг/кг маси тіла служив контролем. Слабкий антидепресантний ефект досягався на 3 день, в той час, як через 9 днів лікування ефект був значним навіть при низьких дозах (3 мг / кг маси тіла лавандового масла) (Проміжний звіт Dr. Willmar Schwabe, Nöldner 2005).

У тесті з використанням моделі «гіпотермія, викликана резерпином» самці мишей NMRI (n = 8 в групі) отримували перорально носій (0.2% суспензія агару, 10 мл / кг), іміпрамін 30 мг / кг, або WS[®]1265 в дозах 1 мг / кг, 3 мг / кг, 10 мг / кг і 30 мг/кг, відповідно. Перед початком тесту вимірювали температуру тіла ректально. Потім WS[®]1265 вводили разом з резерпином (4 мг / кг, підшкірно). Через 4 години температуру тіла вимірювали знову. Введення резерпіну викликало зниження температури тіла, яке придушувалося стандартним антидепресантом іміпраміном. Миші, що отримували WS[®]1265 демонстрували невелике придушення зниження температури тіла, викликаного резерпином (Проміжний звіт, Dr. Willmar Schwabe, Nöldner 2005).

Рухливість самців щурів лінії Sprague Dawley досліджували після гострого і субхронічне лікування.

Рухливість вимірювали автоматично за 20 хвилин до останнього сеансу лікування і через 2 години після перорального введення 3 мг/кг маси тіла, 10 мг/кг маси тіла і 30 мг/кг маси тіла масло лаванди або транспортний засіб відповідно. У гострому тесті лаванда викликала стимуляцію параметрів моторики (наприклад, посилене рух установки). Через 9 днів лікування лавандовим маслом значне пригнічення моторики при дозах 3 мг/кг маси тіла спостерігалось (Проміжний звіт, Dr. Willmar Schwabe, Nöldner 2005). У щурів внутрішньоочеревинне введення 3, 10 або 30 мг/кг один раз на день протягом 7 днів призвело до дозозалежного збільшення тривалості сну, викликаного пентобарбіталом (40 мг/кг

внутрішньоочеревинно) (Kumar, 2013) в тесті поведінкового відчаю на щурах лінії Sprague Dawley і на моделі «гіпотермія, викликана резерпіном» на мишах.

У самців мишей NMRI, час сну, викликаного фенобарбіталом було статистично значимо збільшено після 9 днів застосування WS®1265 в дозах 3 мг / кг, 10 мг / кг і 30 мг/кг перорально, в той час як гострий ефект не був виявлений (Проміжний звіт, Dr. Willmar Schwabe, Nöldner 2005).

У щурів внутрішньоочеревинне введення 3, 10 або 30 мг / кг один раз на день протягом 7 днів призвело до дозозалежного збільшення тривалості сну, викликаного пентобарбіталом (40 мг / кг внутрішньоочеревинно) (Kumar, 2013).

У попередньому дослідженні лавандового масла (1 x 0.5 мл / 20 г маси тіла перорально) при введенні за 30 хв до ін'єкції пентобарбіталу натрію (40 мг / кг маси тіла внутрішньоочеревинно) спостерігалось зниження латентного періоду сну на 48% і пролонгація періоду сну до 98% (Delaveau et al. 1989; Guillemain 1989). Після введення 0.5 мл / 20 г маси тіла перорально перед введенням барбітурату протягом 5 днів час латентного сну скорочувалася, як тенденція (приблизно на 9%), тривалість сну збільшувалася на 11%. На противагу цьому анксиолітичний модель очевидно показала антианксиолітичне дію при дозі, зазначеної вище (Delaveau et al. 1989).

Спазмолітична і противоconvulsивна дія

Спазмолітичну дію лавандової олії було вивчено *in vitro* на препаратах гладких м'язів морських свинок. Як показало це дослідження механізм дії був постсинаптичним, що не був подібним дії атропіну, оскільки лавандова олія пригнічувало скоротливий відповідь завдяки екзогенному ацетилхоліну (10^{-7} М) і гістаміну (10^{-7} М) до аналогічного рівня. Спазмолітичний ефект лавандової олії був опосередкований циклічно аденозинмонофосфату (сАМР). Спазмолітичну дію при застосуванні ізопреналіну (10^{-6} М) було потенційований неспецифічним інгібітором фосфодієстрази треквізіном 1×10^{-7} М з $22.6 \pm 2.2\%$ до $41.8 \pm 3.5\%$ ($p = 0.0001$, $n = 14$) і аналогічне потенціювання було досягнуто при застосуванні лавандового масла: з $18.2 \pm 5.9\%$ до $31.1 \pm 6.6\%$ ($p = 0.02$, $n = 5$). Основний компонент лавандового масла, ліналоол, продемонстрував також значуще потенціювання з $17.1 \pm 5.6\%$ до $34.6 \pm 7.2\%$ ($p = 0.07$, $n = 5$). Спазмолітична дія і ізопреналіна, і

	<p>лавандової олії також значно посилювалася при застосуванні 10^{-7} CDP 840 стереоселективного типу 4, інгібітору фосфодієстрази; ізопреналіна з $23.6 \pm 2.5\%$ до $36.6 \pm 3.4\%$ ($p = 0.0001$, $n = 15$) і лавандової олії з $26.7 \pm 3.1\%$ до $46.0 \pm 3.6\%$ ($p = 0.001$, $n = 8$).</p> <p>Це свідчить про те, що спазмолітична дія впливає на збільшення рівня cAMP в клітці, що теоретично повинно відбуватися шляхом стимуляції рецептора, але більше схоже на пряму дію на денілатциклазу. Результати застосування ODQ (10^{-3} M), селективного інгібітору розчинної гванілілциклази, яка блокує релаксацію, викликану натрію нітропроссідом (10^{-3} M) вказують на вплив вторинного циклічного гуанозинмонофосфату (cGMP). Механізм дії лавандового масла схожий на дію гераніума і олії м'яти перцевої. Ці сполуки статистично значимо потенціює спазмолітичну дію після додавання треквінзіна, що свідчить про те, що їх ефекти опосередковані cAMP (Lis-Balchin and Hart 1999).</p> <p>Трояндова олія і його компоненти, ліналоол і ліналіла ацетат, істотно знижують залежно від дози (діапазон 0.1 - 1000 мкг / мл), викликане електричним зарядом скорочення діафрагми у щурів. Даний профіль активності схожий на профіль активності референтних субстанцій прокаїну і лідокаїну (Ghelardini et al. 1999). Ці результати підтверджують дані, отримані при застосуванні лавандового ефірного масла, що стосуються антиконвульсивної ефекту щодо електричного шоку, при їх введенні внутрішньочеревно в дозах 100-200 мг/кг (Delaveau et al. 1989).</p> <p>Антиконвульсивні ефекти були також описані в дослідженнях на щурах. Дози 130 - 140 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно придушували конвульсії, викликані електричним струмом. Спровоковані метронидазолом судоми знімалися у 60-70% щурів (دوزи: 200 - 300 мг / кг маси тіла внутріблюшінно). У мишей половинна ефективна ED₅₀ доза була досягнута на рівні 250 мг/кг маси тіла внутріблюшінно. Чи не спостерігалось впливу на конвульсії, викликані стрехніном або нікотинном і гіперкінези, викликані араколінном (Atanassova-Shorova and Roussinov 1970).</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Аналгетичний ефект</p> <p>У моделі болю, викликаній формаліном у самців мишей NMRI ($n = 8$ в групі), отримували перорально за 1 год до початку дослідження носій або лавандова олія в дозі 1 мг/кг маси тіла, 3 мг/кг</p>

7

маси тіла, 10 мг / кг маси тіла або 30 мг/кг маси тіла, відповідно. Рефлекс лизання у тварин після субплантарної ін'єкції формаліну спостерігався протягом 45 хв. При всіх дозах лавандового масла не виявлялося статистично-значного зменшення кількості лизательних реакцій, викликаних ін'єкцією формаліну (Проміжний звіт Dr. Willmar Schwabe, Nöldner 2005).

WS®1265 не показав анальгетичних ефектів на моделі болю, викликаній формаліном. (Internal report Dr. Willmar Schwabe, Nöldner 2005).

Антимікробна дія

Лавандова олія (переважно *L. angustifolia*) проявило активність щодо багатьох видів бактерій і грибів. Було підтверджено, що ефірні масла, в тому числі масло лаванди, можуть бути корисними при лікуванні бактеріальних інфекцій, збудники яких стійкі до дії антибіотиків. Наприклад, лавандова олія *L. angustifolia* продемонструвала в тестах *in vitro* активність щодо MRSA (*Staphylococcus aureus*, стійких до метіциліну) і VRE (*Enterococcus faecalis*, стійких до ванкоміцину) при концентрації менше 1% (Cavanagh and Wilkinson 2002).

Антиалергічна дія

Дія лавандової олії на алергічні реакції негайного типу, опосередковані клітинами вивчалася на мишах і щурах. Лавандова олія (1: 500, 1: 100, 1:10, 1: 1, 1: 0) пригнічує в залежності від концентрації набряк вуха, викликаний з'єднанням 48/80 у мишей при місцевому і інтрадермальном застосуванні. Лавандова олія (1: 500, 1: 100, 1:10, 1: 1, 1: 0) пригнічує в залежності від концентрації пасивну шкірну анафілаксію, викликану антидінітрофенілом (DNP) імуноглобуліном (Ig) E у щурів при місцевому і внутрішньошкірному застосуванні. Лавандова олія (1: 500, 1: 100, 1:10, 1: 1, 1: 0) також пригнічує в залежності від концентрації вивільнення гістаміну з перитоніальної огрядних клітин, викликані з'єднанням 48/80 або анти-DNP IgE. Крім того, лавандова олія (1: 1000, 1: 100, 1:10, 1: 0) володіє значним інгібуючою дією на секрецію із стовбурових клітин фактора альфа некрозу пухлини, викликану анти-DNP IgE.

Ці результати свідчать про те, що лавандова олія пригнічує алергічні реакції негайного типу шляхом пригнічення дегрануляції огрядних клітин *in vivo* та *in vitro* (Kim and Cho 1999).

3) фармакологія безпеки	<p>Незважаючи на велику базу даних досліджень в публічних джерелах є невелика кількість інформації з доклінічного вивчення безпеки лавандової олії. Загальновизнаними небажаними ефектами, пов'язаними із застосуванням лавандового масла в клінічній практиці, вважаються нудота і блювота. Нудота, в основному, має тимчасовий характер або може збільшуватися протягом лікування.</p> <p>Вплив WS[®]1265 на кров'яний тиск, пульс і електрокардіограму оцінювалося після перорального одноразового введення 50, 150 або 450 мг/кг маси тіла собакам в свідомості.</p> <p>Кожне застосування проводилося згідно перехресному дизайну після мінімального періоду вимивання 48 ч. WS[®]1265 не викликав змін артеріального кров'яного тиску, частоти пульсу або ЕКГ.</p> <p>Таким чином, рівень при якому можна очікувати виникнення небажаних ефектів WS[®]1265 на показники серцево-судинної системи у собак в свідомості відповідає 450 мг / кг (CERB Report No. 20040889PCC, El Amrani 2005a).</p> <p>Вплив WS[®]1265 на дихання оцінювалося після однократного перорального введення 50, 150 або 450 мг/кг маси тіла щурам. При дозі 450 мг/кг маси тіла лавандова олія викликало почастищення дихання (CERB звіт No. 20040888PCR, El Amrani 2005b).</p> <p>Потенційна дію WS[®]1265 на поведінкові реакції і температуру тіла оцінювалося у щурів після одноразового перорального введення 50, 150 або 450 мг/кг маси тіла. В умовах експерименту WS[®]1265 не чинив статистично значущого впливу на поведінку або температуру тіла при всіх рівнях доз (CERB звіт No. 20040887PGR, Beaughard 2005).</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>У дискримінаційне тесті 12 дорослих самців щурів проходили випробування з дискримінації препарату бензодіазепінового ряду діазепаму (2 мг / кг внутрішньоочеревинно) в формі сольового розчину, за допомогою дворівневої операційної процедури. Після приблизно 40 сесій більшість щурів були привчені до дискримінації та премедикації з допомогою збільшуються доз діазепаму (0, 3, 10 і 30 мг/кг внутрішньоочеревинно), що викликають дозозавізімую генералізацію до діазепамом. Тим же самим тваринам WS[®]1265 вводили з метою побачити розпізнає тварина препарат як «схожий»</p>

	<p>на діазепам», тобто відносить до діазепамом або розпізнає, як сольовий розчин. WS®1265 в дозах 3-30 мг / кг внутрішньоочеревинно викликав майже виключно (> 90%) ефект, схожий на сольовий розчин. Також не було впливу WS®1265 на частоту реакцій, тобто на рівень придушення при будь-яких дозах, таким чином WS®1265 добре переноситься, не викликає седативного ефекту. WS®1265 не має інтероцептивних властивостей, подібно діазепаму при застосуванні дорослими самцями щурів. Це дозволяє стверджувати, що WS®1265 не має потенціалу бензодіазепінів викликати залежність (Silenieks et al, 2012).</p>
<p>3. Фармакокінетика:</p>	
<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>Незважаючи на обширний пошук у базі даних, загальнодоступною була доступна дуже мало доклінічної фармакокінетичної інформації.</p> <p>Огляд фармакокінетики та біодоступності летких компонентів ефірних масел (терпенів та фенілпропану) також стосується ліналоолу. Після застосування 500 мг/кг ліналоолу через манометр 23% видихали у вигляді CO₂, а екскреція затримувалася через ентеро-печінковий контур. З наявних даних про леткі компоненти ефірних олій автори роблять висновок, що ці речовини швидко усуваються із періодом виведення приблизно 1 год, що об'єм розподілу високий і накопичення неймовірне через високий кліренс (Kohlert et al. 2000).</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p>Ліналоол та ліналілацетат, основні сполуки лавандової олії, всмоктувалися, коли мишей піддавали впливу ефірної олії. Після 1-годинної інгаляції в спеціальній клітці в плазмі тварин виявили 3 нг/мл ліналоолу та 11 нг / мл ліналілацетату. Після інкубації з β-глюкуронідазою концентрація ліналоолу зросла до 12 нг/мл (Jirovetz et al. 1990; Buchbauer et al. 1991). Після перорального введення WS®1265 щурам ліналоол був виявлений у високих концентраціях у плазмі та різних органах (Nöldner et al, 2011, 2013).</p>
<p>3) розподіл</p>	<p>Фармакокінетичні параметри WS®1265 та двох природних основних складових R - (-) - ліналоолу та R - (-) - ліналілацетату досліджували на щурах.</p> <p>Це було зроблено за допомогою GC-MS після перорального введення WS®1265 або еквімолярних кількостей двох окремих складових. Пікові концентрації R - (-) - ліналоолу після введення 100 мг / кг маси тіла WS®1265 становив</p>

	<p>77 нг / мл у плазмі, 2287 нг/г у печінці, 670 нг / г у нирках, 2085 нг / г у жирі та 164 нг / г у тканині мозку. R - (-) - ліналіацетат вимірювали лише в мозку (31 нг / г). Пероральне введення 28,9 мг / кг R - (-) - ліналоолу, що відповідає кількості, що міститься у 100 мг WS®1265, призвело до пікових концентрацій 33 нг / мл у плазмі, 218 нг / г у печінці, 541 нг / г у нирках, 1140 нг / г у жирі та 43 нг / г у тканині мозку. Датчик 36,8 мг / кг маси тіла R - (-) - ліналіацетату, еквімолярна кількість до 28,9 мг R - (-) - ліналоолу призвела до пікових концентрацій R - (-) - ліналоолу 10 нг / мл у плазмі, 274 нг / г у печінці, 255 нг / г у нирках, 244 нг / г у жирі та 0 нг/г у тканині мозку. Сам R - (-) - ліналіацетат знаходився лише в мозку та жировій тканині. Результати показують, що біодоступність R - (-) - ліналоолу, як правило, вища при застосуванні як загальної олії порівняно із застосуванням окремих складових. Було також зазначено, що R - (-) - ліналіацетат дуже швидко метаболізується в R - (-) - ліналоол і може бути виявлений лише в мозку та жировій тканині (Nöldner et al, 2011). У другому дослідженні біодоступність та розподіл органів досліджували після багаторазового введення WS®1265 (14 днів 100 мг / кг / добу). Це також робили на щурах, використовуючи той самий спосіб виявлення, що описаний вище. Пікові концентрації R - (-) ліналоолу та R - (-) ліналіацетату після одноразового або багаторазового введення наведені в таблиці 1. (Nöldner et al, 2013)</p>
4) метаболізм	
5) виведення	<p>Всмоктування, розподіл та виведення ліналоолу досліджували на щурах (Parke et al. 1974). Після внутрішньошлункового введення 500 мг/кг маси тіла помічений ліналоолом ¹⁴C радіоактивні речовини швидко виводились із сечею, що свідчить про поглинання речовини. 23% дози з'явилося в повітрі, що видихається. Через 72 години було виведено близько 97% дози (фекалії близько 15%, сеча - близько 58%), виявлена залишкова радіоактивність у печінці, кишечнику, шкірі та скелетних м'язах. Після і.р. доза 20 мг / кг маси тіла щуру понад 25% дози з'явилося в жовчі за 6-11 год. Радіоактивність була виявлена виключно у формі кон'югатів.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Вплив WS®1265 на активність ізоферментів цитохрому P450 та P-глікопротеїну</p> <p>Вплив WS®1265 на каталітичну активність ізоферментів цитохрому P 450 досліджували в</p>

11
мікросомах печінки людини та гепатоцитах людини.

Тест на інгібуючі ефекти проводили для п'яти найважливіших ізоферментів системи цитохрому P 450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4. Випробовану речовину WS®1265 тестували на 10 етапах концентрації (0,00158-50 мкг / мл) та відповідних концентраціях IC50, розрахованих з кривих інгібування.

Неможливо розрахувати значення IC50 для ізоферментів CYP1A2, 2D6 та 3A4, оскільки були виявлені значення інгібування лише 43%, 41% та 23%, навіть при найвищій досліджуваній концентрації (50 мкг/мл). Хоча активність ферменту CYP2C9 була знижена на 86% при максимальній концентрації, точне значення IC50 не можна було розрахувати з математичних причин.

Каталітична активність CYP2C19 була значно пригнічена при концентрації IC50 1,6 мкг / мл (BSL Bioservice Report Project No. 082861, Rödiger 2008).

Подальше дослідження досліджувало, чи індукували ферменти CYP 450 WS®1265 (GPT Report No. 200085, Scherb 2008). Були використані гепатоцити від трьох різних донорів людини.

Клітини інкубували з WS®1265 у трьох концентраціях (0,3, 1 та 3 мкг / мл) та вимірювали активність ізоферментів CYP 450 1A2, 2B6 та 3A4. Для порівняння були протестовані речовини омепразол (індуктор CYP1A2), фенобарбітал (індуктор CYP2B6) та рифампіцин (індуктор CYP3A4). Жодна ферментативна індукція за допомогою WS®1265 не може бути продемонстрована для жодного з досліджуваних ізоферментів.

Вплив WS®1265 на активність P-глікопротеїну (P-GP) досліджували в клітинах Caco-2 (звіт Vivacell № Schwab0108, Fricker 2008). WS®1265 у концентраціях до 100 мкг/мл не впливав на активність P-GP. Референтні речовини, верапаміл та PSC-833 (інгібітори P-GP) та рифампіцин (індуктор P-GP), використані для перевірки тесту, показали очікувані ефекти.

Вплив WS®1265 на найважливіші метаболізуючі ферменти (цитохром P-450) та P-глікопротеїни, важливі для елімінації чужорідних речовин, було всебічно досліджено у вищезазначених тестах. Індукцію не можна виміряти ні в системі CYP 450, ні за допомогою P-GP. З перевірених ізоферментів

	<p>CYP 450 помітне інгібування було виявлено лише для CYP2C9 (IC50: 1,6 мкг / мл). З огляду на максимальну концентрацію у плазмі крові 92 нг / мл, виміряну у людини після прийому 80 мг WS®1265, клінічно значущої взаємодії WS®1265 з CYP 450 або P-GP не слід очікувати.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Існує мало даних щодо токсичності одноразової дози лавандового масла.</p> <p>Після прийому разових доз лавандової олії при 50, 150 та 450 мг / кг маси тіла за допомогою перорального втручання собакам, які перебувають у свідомості, жодних побічних ефектів не спостерігалось за всіх доз, а також не відзначалося змін артеріального артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та електрокардіограми (El Amrani, 2005a). В іншому дослідженні під час тестування генотоксичності мишам вводили одноразові пероральні дози від 300 - 4000 мг / кг маси тіла лавандова олія всередину. До дози 2000 мг / кг маси тіла жодних ознак системної токсичності не спостерігалось. При 2700 мг / кг маси тіла і вище відзначалося легке та помірне пригнічення моторики, а також атаксія та задишка. До найвищої введеної дози 4000 мг / кг маси тіла жодного випадку смерті не спостерігалось (Stien 2005b).</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Проведено двотижневе дослідження з визначення діапазону доз. У дослідженні брали участь 40 щурів у п'яти лікувальних групах, яким вводили або носій, 100, 300, 900 або 2700 мг / кг в / в / олії лаванди перорально через один день протягом 14 днів. Усі тварини пережили період випробувань.</p> <p>Тварини, які отримували 900 мг / кг в / в / олії лаванди, виявили незначно підвищену рухливість у дні тестування 2 - 5, починаючи приблизно через 10 хвилин після введення і триваючи приблизно 1 годину. Лікування 2700 мг / кг в / в / д призводило до легкої атаксії з днів тесту 2/3 до 6, починаючи з 15-30 хвилин після прийому, що тривало до 1 години.</p> <p>Крім того, спостерігалася незначна седація в дні тестування 5-9, починаючи приблизно через 15 хвилин після введення і триваючи до 45 хвилин. Не було помічено впливу на масу тіла, споживання їжі чи води та на макроскопічних висновках після забою. У цьому дослідженні пропонувались дози</p>

300, 900 та 2700 мг/кг маси тіла/день для 4-тижневого дослідження субхронічної токсичності (Leuschner, 2005a).

У дослідженні субхронічної токсичності шурів обробляли перорально 0, 300, 900 або 2700 мг/кг маси тіла/день олії лаванди один раз на день протягом 28 днів поспіль. Жодної смертності не було відзначено при будь-якому рівні дози. У дозах 900 або 2700 мг/кг маси тіла/день спостерігалось зниження моторики у всіх чоловічих і жіночих тварин, і у всіх тварин із високим дозуванням виявлялось положення живота та апатія. При 2700 мг/кг маси тіла/день незначне зниження маси тіла було відзначене для чоловіків у тестові тижні з 1 по 4. Дози не впливали на споживання їжі та питної води. При 2700 мг/кг маси тіла/день впливали на гематологію та клінічну біохімію. Дозозалежне збільшення відносної ваги органів нирок та печінки проміжної та групи високих доз, ймовірно, спричинене підвищеним метаболічним навантаженням високих доз.

У групі з найвищою дозою було відзначено зменшення маси яєчок у тварин чоловічої статі та олігоспермії та незрілих клітин у каналах епідидимідів.

Крім того, спостерігалось порушення сперматогенезу у тварин, які отримували 900 або 2700 мг/кг маси тіла/день. У тих самих дозах гістопатологічна оцінка виявила дозозалежне збільшення гіпертрофії / набряку гепатоцитів, а також гіперплазію епітелію та гіперкератоз у *pars proventricularis* шлунку чоловічих та жіночих тварин. У цьому дослідженні рівень побічних ефектів, який не спостерігався, становив 300 мг/кг маси тіла/день (Leuschner 2005b).

Метою двотижневого дослідження максимально переносимої дози у собак породи Бігл був вибір рівнів дози для 39-тижневого дослідження хронічної токсичності олії лаванди, що вводиться щодня перорально. У цьому дослідженні вісім тварин були розділені на дві групи лікування; тварин 1 групи обробляли протягом 3 днів поспіль 300, 900 та 2700 мг/кг маси тіла/день, за кожним циклом послідував період вимивання 4 дні. Тварин групи 2 обробляли протягом 14 днів поспіль 2700 мг/кг маси тіла/день. Лікування 2700 мг/кг маси тіла/день перорально протягом 14 днів виявляло ознаки токсичності у вигляді слиновиділення, блювоти, неконтрольованого виснаження, атаксії, тремору та жувальних рухів. Вага тіла та споживання їжі дещо зменшились, що вплинуло

	<p>на кілька біохімічних показників. Не спостерігали впливу на споживання води, частоту серцевих скорочень, ЕКГ та відносну та абсолютну масу органів (печінка) при рівні дози 2700 мг/кг маси тіла. Гістопатологія виявила набряклі гепатоцити, краплі гіаліну та вакуолізацію гепатоцитами всіх тварин, які отримували 2700 мг/кг маси тіла/день в кінці дослідження. Для 39-тижневого дослідження хронічної токсичності рекомендовані рівні доз 100, 300 та 900 мг/кг маси тіла/день (Leuschner 2005c).</p>
<p>3) генотоксичність: in vitro</p>	<p><u>Клітинна система не ссавців in vitro</u></p> <p>Масло лаванди досліджували у 5 штаммах <i>Salmonella typhimurium</i> TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 та TA 1537 з метаболічною активацією та без неї. Було використано п'ять концентрацій від 3,16 до 316 мкг лавандової олії (тест на включення пластини) або від 1 до 100 мкг / тарілку (попередній інкубаційний тест) лавандової олії. В обох експериментах цитотоксичність спостерігалася при найвищих концентраціях (316 мкг та 100 мкг відповідно) у всіх досліджуваних штаммах. У жодному експерименті не було виявлено мутагенного ефекту при всіх концентраціях лавандової олії, випробуваних у цьому дослідженні (Stien 2005c).</p> <p><u>Система клітин ссавців in vitro</u></p> <p>Тестові зразки лавандової олії аналізували в цитогенетичному дослідженні in vitro з використанням культур лімфоцитів людини як за наявності, так і за відсутності метаболічної активації постмітохондріальною фракцією печінки щурів. Було використано два рази експозиції 4 та 24 години. Топ</p> <p>Концентрація використовувала 500 мкг лавандового масла. У цьому дослідженні лавандова олія, випробувана до цитотоксичних концентрацій за відсутності та наявності метаболічної активації, не виявила жодних ознак мутагенних властивостей щодо пошкодження хромосом або хроматид (Stien 2005a).</p> <p>Потенційну генотоксичність ефірної олії лавандового масла та його основних компонентів, ліналоолу та ліналілацетату, оцінювали in vitro за допомогою мікроядерного тесту на периферійних лімфоцитах людини. У діапазоні нетоксичних концентрацій (0,5–100 мкг / мл) ліналілацетат значно збільшував частоту мікроядер і в залежності від концентрації; лавандова олія робила це лише при найвищій випробуваній</p>

	<p>концентрації, тоді як ліналоол був позбавлений генотоксичності. Жодна з досліджуваних речовин не призвела до збільшення нуклеоплазматичних мостів або частоти ядерних бруньок. Ці висновки дозволяють припустити, що мутагенна активність високих концентрацій лавандової олії може бути пов'язана з наявністю ліналілацетату (Di Sotto, 2011).</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Масло лаванди аналізували під час тестування мікроядерних речовин кісткового мозку in vivo на мишах для виявлення пошкодження хромосом або мітотичного апарату. Було використано три рівні дози 300, 900 та 4000 мг / кг маси тіла перорально. Після перорального введення тваринам від 300 до 900 мг/кг маси тіла олії лаванди ознак системної токсичності не відзначено.</p> <p>Злегка знижена моторика, атаксія та задишка були відзначені через 15 хвилин до 3 годин після введення 2700 мг/кг маси тіла лавандової олії. Одразу після жертви, через 24 та 48 годин після введення, готували мазки з кісткового мозку. Максимально переносима доза - 2700 мг/кг маси тіла лавандова олія не призвела до збільшення захворюваності мікроядерними поліхроматичними еритроцитами. У цьому дослідженні лавандова олія випробовували до максимальної переносимої дози 2700 мг/кг маси тіла перорально не показав мутагенних властивостей у дослідженні мікроядра кісткового мозку миші (Stien 2005b).</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	<p>Відповідно до Примітки до Інструкції щодо необхідності досліджень канцерогенності фармацевтичних препаратів (ICH Topic S 1 A), "дослідження канцерогенності можуть бути рекомендовані для деяких фармацевтичних препаратів, якщо існує занепокоєння щодо їх канцерогенного потенціалу".</p> <p>З вищевказаних досліджень та обширних пошуків у базі даних, в яких доклінічна інформація про канцерогенність для олії лаванди не була виявлена, можна вивести, що дослідження канцерогенності не потрібні. Очікується, що лавандова олія не може мати канцерогенності при використанні відповідно до обмежень, зазначених у КХП. Відповідна інформація адекватно представлена в КХП.</p>
<p>довгострокові дослідження</p>	<p>Дослідження не проводилися.</p>
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	<p>-</p>

додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>Вплив лавандової олії на фертильність та ембріонально-фетальний розвиток у щурів перевіряли шляхом перорального введення тваринам покоління F0. У цьому дослідженні щурів обробляли 0, 30, 100 та 300 мг / кг маси тіла / день до спарювання (самці та самки) через спарювання та імплантацію до закриття твердого піднебіння для виявлення впливу на фертильність та ранній ембріональний розвиток до імплантації, тобто дозрівання гамет, шлюбна поведінка, фертильність, етапи перед імплантацією ембріона та імплантація. Крім того, вивчався ембріо-фетальний розвиток від імплантації до закриття твердого піднебіння, тобто підвищена токсичність порівняно з такою у невагітних самок, ембріо-фетальна загибель, змінений ріст ембріона та структурні зміни. Жодна з батьківських тварин не загинула передчасно. Не було зафіксовано жодного впливу, пов'язаного з тестом, на вагу тіла, збільшення маси тіла або споживання їжі та води. Макроскопічний огляд батьківських тварин при розтині не виявив жодних змін, пов'язаних з тестом. Не було виявлено впливу лавандової олії на парувальну поведінку, фертильність, імплантацію, ембріонально-фетальний розвиток, а також на частоту розвитку вад розвитку, варіацій та відставання. Рівень відсутності ефекту на генерацію F0 був вище 300 мг / кг маси тіла / добу, а рівень спостережуваного впливу на фертильність, ранній ембріональний розвиток та ембріонально-фетальний розвиток також був вище 300 мг/кг маси тіла/добу (Leuschner 2006b).</p>
ембріотоксичність	<p>У дослідженні діапазону доз для дослідження ембріотоксичності кроликів лавандову олію вводили самкам кроликів у дозах 50, 150 та 450 мг / кг в / т перорально, перорально з 6 по 20 день вагітності. За нинішніх умов випробувань не спостерігалось токсичності для матері при 50, 150 або 450 мг / кг у / в. Отже, рівень відсутності ефекту для дамб був вище 450 мг / кг маси тіла / день. Ніяких наслідків для плодів не спостерігалось до найвищої випробуваної дози 450 мг / кг в / в. Отже, рівень відсутності ефекту для організму плода також був вище 450 мг / кг у / в. Не спостерігалось збільшення частоти зовнішніх вад розвитку або варіацій на будь-якому дослідженому рівні дози. На закінчення, лавандова</p>

	<p>олія не мала тератогенних або ембріотоксичних властивостей (Leuschner 2008b).</p> <p>У дослідженні пренатального розвитку масло лаванди перорально вводили 24 самкам кроликів по 30, 100 або 300 мг/кг маси тіла/день з 6 по 20 день вагітності. Токсичності для матері не спостерігалось при всіх рівнях дози. Не було зафіксовано впливу на масу тіла дамб на всіх рівнях дози олії лаванди. Не було зафіксовано впливу на абсолютне та відносне споживання їжі порівняно з контролем при застосуванні 30, 100 або 300 мг/кг маси тіла лавандової олії.</p> <p>Отже, рівень спостережуваного ефекту для дамб не перевищував 300 мг/кг маси тіла/день. Незважаючи на те, що лавандова олія виявляє у дозах до 300 мг / кг маси тіла/день, ніякого впливу на фертильність та розвиток плода у щурів та кроликів олію лаванди не рекомендується застосовувати під час вагітності та лактації. Рівень ефекту, що не спостерігався для організму плода, також перевищував 300 мг / кг маси тіла. Під час зовнішнього / вісцерального обстеження плодів чи обстеження м'яких тканин голів плоду не було виявлено жодних вад розвитку та змін у відповідь на олію лаванди. Варіації скелета не виявили жодних вад розвитку, відхилень та відставань, пов'язаних із введенням лавандової олії. У цьому дослідженні не виявлено тератогенної дії олії лаванди.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>Вплив WS®1265 на пре- та постнатальний розвиток (включаючи материнську функцію) у щурів перевіряли шляхом перорального введення на дам покоління F0. Це дослідження було проведено згідно з Темою S5 (R2) ICH Guidelines Topic. У цьому дослідженні 96 жіночих тварин, включаючи 16 запасних тварин, щоб отримати необхідних 20 вагітних самок / групу для оцінки покоління F0, отримували перорально 0, 30, 100 та 300 мг / кг маси тіла / добу один раз на день, починаючи з дня 6 вагітності до 21 дня лактації.</p> <p>Самці покоління F0, а також всі тварини поколінь F1 та F2 не отримували лікування.</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>Покоління F0: Жодна тварина покоління F0 не загинула передчасно або виявила ознак системної токсичності, пов'язаних із тестом На споживання їжі та води не впливало.</p> <p>Не було виявлено відмінностей, пов'язаних з прийомом препарату, у будь-якому з параметрів відтворення, що досліджувались між контрольною</p>

	<p>групою та групами тестових позицій. Догляд матері за тваринами F0 не впливав, і жодних змін, пов'язаних з тестовими елементами, не було зафіксовано при посмертному дослідженні самок.</p> <p>Породження F1: Не було зафіксовано впливу, пов'язаного з тестовим елементом, на середні значення посліду та загальну вагу посліду у самців та самок щенят під час лікування їх дамб у всіх рівнях дози. Жодного впливу тестового елемента на фізичний та функціональний розвиток самців та самок щенят F1 при будь-якому з випробуваних рівнів дози. Ні зовнішнє обстеження всіх передчасно померлих щенят F1, виявлених мертвими протягом періоду лактації, ні макроскопічне обстеження при розтині відібраних щенят F1 не внесли жодних змін, пов'язаних з тестом, у будь-якій з груп доз. Впливу на масу тіла, фертильність чи будь-який інший параметр розмноження, дослідженого на батьківських тваринах чоловічої та жіночої статі покоління F1, не виявлено. У будь-якій з досліджуваних доз у поколінні F1 не було виявлено системної токсичності, жодних змін, пов'язаних з предметом випробування, або недоліків у догляді матері.</p>
<p>б) місцева переносимість</p>	<p>Вплив лавандової олії на опосередковані тучними клітинами алергічні реакції негайного типу вивчали на мишах та щурах. Лавандова олія (1: 500, 1: 100, 1:10, 1: 1, 1: 0) пригнічує залежну від концентрації реакцію набряку вуха, що залежить від концентрації тучних клітин, індуковану сполукою 48/80 у мишей як місцевим, так і внутрішньошкірним застосуванням. Лавандова олія (1: 500, 1: 100, 1:10, 1: 1, 1: 0) пригнічує залежну від концентрації пасивну шкірну анафілаксію, індуковану анти-динітрофеніл (DNP) імуноглобуліном (Ig) E у щурів як місцево, так і внутрішньошкірно. застосування. Лавандова олія (1: 500, 1: 100, 1:10, 1: 1, 1: 0) також інгібує залежне від концентрації вивільнення гістаміну з очеревинних тучних клітин сполукою 48/80 або анти-DNP IgE. Більше того, лавандова олія (1: 1000, 1: 100, 1:10, 1: 0) мала значний інгібуючий ефект на індукований анти-DNP IgE фактор некрозу пухлини-секреція альфа із перитонеальних тучних клітин.</p> <p>Ці результати вказують на те, що лавандова олія пригнічує алергічні реакції негайного типу шляхом пригнічення дегрануляції тучних клітин <i>in vivo</i> та <i>in vitro</i> (Kim and Cho 1999).</p>
<p>7) додаткові дослідження токсичності:</p>	

антигенність (утворення антитіл)	Дослідження не проводилися.
імунотоксичність	Вплив лавандової олії на опосередковані тучними клітинами алергічні реакції негайного типу вивчали на мишах та щурах. Лавандова олія (1: 500, 1: 100, 1:10, 1: 1, 1: 0) пригнічує залежну від концентрації реакцію набряку вуха, що залежить від концентрації тучних клітин, індуковану сполукою 48/80 у мишей як місцевим, так і внутрішньошкірним застосуванням. Лавандова олія (1: 500, 1: 100, 1:10, 1: 1, 1: 0) пригнічує залежну від концентрації пасивну шкірну анафілаксію, індуковану анти-динітрофеніл (DNP) імуноглобуліном (Ig) E у щурів як місцево, так і внутрішньошкірно. застосування. Лавандова олія (1: 500, 1: 100, 1:10, 1: 1, 1: 0) також інгібує залежне від концентрації вивільнення гістаміну з очеревинних тучних клітин сполукою 48/80 або анти-DNP IgE. Більше того, лавандова олія (1: 1000, 1: 100, 1:10, 1: 0) мала значний інгібуючий ефект на індукований анти-DNP IgE фактор некрозу пухлини-секреція альфа із перитонеальних тучних клітин.
дослідження механізмів дії	Дослідження не проводилися.
лікарська залежність	Дослідження не проводилися.
токсичність метаболітів	Після перорального прийому на щурах ліналілацетат негайно метаболізується в ліналоол, так що рівні плазми ліналілацетату не можуть бути виміряні через 15 хвилин після введення (Nöldner et al., 2013), вказуючи, що токсикологічні ефекти ліналілацетату в аналізах <i>in vitro</i> не актуальні після перорального прийому.
токсичність домішок	Дослідження не проводилися.
інше	У дослідженні Прашара масло лаванди було цитотоксичним для клітин шкіри людини <i>in vitro</i> (ендотеліальні клітини та фібробласти) у концентрації 0,25% (об. / Об.) У всіх випробовуваних типах клітин (HMEC-1, HNDF та 153BR). Основні компоненти олії, ліналілацетат та ліналоол, також аналізували за подібних умов щодо їх цитотоксичності. Цитотоксичність ліналілацетату була вищою, ніж цитотоксичність самого масла, що свідчить про придушення його активності невідомим фактором у маслі. Пошкодження мембран було запропоновано як можливий механізм дії (Prashar et al. 2004). Після перорального прийому на щурах

	<p>ліналілацетат негайно метаболізується в ліналоол, так що рівні плазми ліналілацетату не можуть бути виміряні через 15 хвилин після введення (Nöldner et al., 2013), вказуючи, що токсикологічні ефекти ліналілацетату в аналізах in vitro не актуальні після перорального прийому.</p> <p>Загальним принципом виявлення загибелі клітин за допомогою аналізу цитотоксичності МТТ є перетворення солі тетразолію (МТТ) у кульований продукт формазан. Концентрацію можна виміряти фотометрично при 570 нм. Формування формазану відбувається через цілі мітохондрії.</p> <p>Цитотоксичний потенціал WS®1265 був перевірений у концентраціях до 250 мкг / мл in vitro з платоспроможними гепатоцитами людини. Досліджувану речовину додавали до гепатоцитів протягом 72 годин і кожні 24 години середовище змінювали. Після закінчення часу інкубації кількість життєво важливих клітин вимірювали за допомогою аналізу цитотоксичності МТТ.</p> <p>WS®1265 не виявляв цитотоксичності в концентраціях до 10 мкг / мл, а життєздатність клітин > 75% спостерігалась у концентраціях до 100 мкг / мл.</p> <p>Вплив WS®1265 на активність цитохрому P450 визначали in vitro у свіжоізолюваних, попередньо висаджених гепатоцитах людини. Для цього використовували концентрації 0,3, 1,0 та 3,0 мкг / мл. Після фази врівноваження 48 годин гепатоцити від трьох різних донорів інкубували протягом 72 годин. Активність ізоферментів цитохрому P-450 CYP 1A2, CYP 2B6 та CYP 3A4 вимірювали за допомогою обороту певних субстратів.</p> <p>WS®1265 не показав індукції досліджуваних ізоферментів.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Наявна доклінічна інформація свідчить про те, що лавандова олія має фармакологічний та токсичний профіль безпеки, що не перешкоджає його клінічному застосуванню відповідно до обмежень, зазначених у КХП. Характеристики лавандової олії адекватно відображені в КХП, а показання та запобіжні заходи щодо використання цього препарату обґрунтовуються його фармакологічними властивостями. Профіль користі та ризику олії лаванди вважається сприятливим за умови, що продукт використовується згідно з КХП. Загалом можна сказати, що дослідження, проведені на лавандовій олії, охоплюють усі аспекти необхідної оцінки безпеки, і, отже, можуть продемонструвати</p>

	прийнятний рівень безпеки для лавандової олії за умов, встановлених в КХП.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина



(підпис)

Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

ЗВІТИ
про клінічні випробування

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ (олії лаванди WS® 1265 (<i>Lavandula angustifolia</i>))
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване плацебо дослідження фази II для дослідження профілю дії та безпеки та переносимості лавандової олії WS® 1265 у пацієнтів із хронічним первинним безсонням Кодовий номер: 750201.01.010
6. Фаза клінічного випробування	II фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 18 липня 2003 р. по 14 грудня 2004 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	запланована: 40 пацієнтів фактична: 34 пацієнта
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основна мета:</u></p> <p>Метою цього дослідження є опис гіпнотичного профілю дії та безпеки лавандового масла WS® 1265 (капсули 80 мг) у пацієнтів із хронічним первинним безсонням</p> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <p>-</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, моноцентрове, подвійне сліпе, контрольоване плацебо дослідження фази II
12. Основні критерії включення	У середньому пацієнти мали 54,9 років, зріст 168,4 см і вагу 68,8 кг. У середньому пацієнти групи лікування WS®-1265 були старшими (у середньому 57,3 року), ніж у групі плацебо (у середньому 52,6 року). Середня вага пацієнтів у групі лікування WS®-1265 (в середньому 66,2 кг) була трохи нижчою, ніж у групі плацебо (71,4 кг). Групи лікування різнилися лише незначно щодо зросту пацієнтів. Діагноз: Хронічне первинне безсоння.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат: м'які желатинові капсули WS® 1265 (80мг олії лаванди)</p> <p>Препарат для контролю: плацебо, м'які желатинові капсули.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат для контролю: плацебо, м'які желатинові капсули.</p> <p>Після одноразової фази (7 ночей) з плацебо послідувала фаза подвійної сліпої терапії (14 ночей) лавандовою олією WS® 1265 або плацебо</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Ефективність:</u></p> <p>Первинний результат:</p> <p>Індивідуальна різниця в об'єктивній, вимірюваній якості сну, виражена як ефективність сну (= загальний час сну / загальний час, проведений у ліжку) між візитом</p>

	<p>2 та візитом 7.</p> <p>Вторинні результати::</p> <p>Інші полісомнографічні параметри: загальний час сну (хв), затримка сну (хв), частка глибокого сну (хв)</p> <p>Індекс якості сну по Пітсбургу (PSQI)</p> <p>Щоденник сну для відстеження поведінки сну та / або втоми або сонливості протягом дня</p> <p>Шкала сонливості Епворта (ESS)</p> <p>Візуальна аналогова шкала (VIS-A / VIS-M)</p> <p>Шкала депресії (D-S)</p> <p>Контрольний список симптомів (SCL-90-R)</p> <p>Шкала самопочуття (D-S)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Частота несприятливих явищ</p> <p>Зміна лабораторних показників та життєвих показників</p>
18. Статистичні методи	<p>Внутрішньо-індивідуальну різницю в ефективності сну між відвідуванням 2 (у другу ніч фази обкатки) та відвідуванням 7 (після 14-денної фази лікування) порівнювали між групами лікування, використовуючи t-тест для двох незалежних зразків . Набір за протоколом був основною групою оцінки для підтверджувального аналізу первинного результату. Вторинні результати аналізувались описово.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У середньому пацієнти мали 54,9 років, зріст 168,4 см і вагу 68,8 кг. У середньому пацієнти групи лікування WS®-1265 були старшими (у середньому 57,3 року), ніж у групі плацебо (у середньому 52,6 року). Середня вага пацієнтів у групі лікування WS®-1265 (в середньому 66,2 кг) була трохи нижчою, ніж у групі плацебо (71,4 кг). Групи лікування різнилились лише незначно щодо зросту пацієнтів.</p>
20. Результати ефективності	<p>В обох групах лікування ефективність сну під час відвідування 7 майже не змінювалася порівняно з відвідуванням 2 у наборі протоколів. Практично не виявлено різниці між групами лікування. Результати повного аналізу підтверджують це.</p>

	<p>Вторинні результати також не показали суттєвої різниці між групами лікування, це також стосувалось аналізів підгруп за статтю та віком.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Під час та після фази рандомізованого лікування шість побічних явищ (ПЯ) мали місце у шести пацієнтів, кожен із WS® 1265 та у групі плацебо (6/17, 35,3%). У групі плацебо два недуги мали сильну інтенсивність (мігрень та люмбаго). Усі інші НЯ були середньої, легкої або невідомої інтенсивності.</p> <p>У групі лікування WS®-1265 три НЯ оцінювали як побічні реакції на лікарські засоби (ADR) до зняття сліпоти (головний біль та 2 рази тромбоцитопенія). У групі плацебо один випадок був класифікований як ADR (тромбоцитопенія). Взаємозв'язок із досліджуваною медициною оцінювався як малоймовірний у всіх чотирьох випадках. Оскільки лабораторні результати показали низькі значення тромбоцитів для обох груп лікування наприкінці 14-денної фази рандомізованого лікування, низька кількість тромбоцитів може мати попередню аналітичну або методологічну причину.</p> <p>Не було помітних відмінностей між групами лікування щодо життєвих показників, лабораторних показників та записів ЕКГ.</p> <p>Ааналіз безпеки не дав доказів непереносимості WS® 1265.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Метою цього пілотного дослідження було надати докази профілю дії WS® 1265, зокрема можливої ефективності при первинному хронічному безсонні. Відповідно вибір вибірки для моноцентричного дослідження був дуже низьким у 40 пацієнтів. Дослідження ефективності, як правило, мультицентричні, із значно більшим числом пацієнтів (наприклад, золпідем із 200 пацієнтами в середньому на дослідження; RG Priest, MG Terzano, L Parrino, P Boyer: Ефективність золпідему при безсонні. Eur Psychiatry 1997; 12 (додаток 1) 5 - 14, Ельзев'є, Париж). Отже, у цьому дослідженні не слід було очікувати доказу статистичної переваги WS® 1265. Однак оцінка окремих курсів також показала, що WS® 1265, очевидно, має лише незначний ефект у пацієнтів з хронічною первинною безсонням.</p>

	<p>На відміну від них, у клінічних випробуваннях (дослідження 750801.01.013 та 750801.01.012, внутрішні звіти, 2005), які з тих пір були завершені, була показана чітка ефективність WS® 1265 у пацієнтів з проблемами засинання або засинання через тривожні розлади та / або неврастенія. На сьогоднішній день наявні результати свідчать про те, що WS® 1265 виявляється ефективним при розладах сну, особливо при асоційованих з афективними розладами, але не при хронічній первинній безсонні. Підводячи підсумок, для першого первинного результату ефективності лікування, зміни загальної оцінки HAM-A між вихідним рівнем та закінченням подвійного сліпого періоду лікування, результати проміжного аналізу вже демонструють статистично значущу перевагу олії лаванди WS® 1265 порівняно з плацебо на зниженому рівні значущості, що застосовується в проміжному аналізі ($p < 0,0038$, односторонній). Крім того, поліпшення загального балу PSQI між початковим рівнем та закінченням періоду подвійного сліпого лікування (друга змінна первинного результату) пацієнтів, які отримували олію лаванди WS® 1265, явно перевищувало зміни в групі плацебо ($p = 0,007$, однобічний). Оскільки рівень значимості для проміжного аналізу становив $\alpha_1 = 0,0038$ (односторонній), нульова гіпотеза, що порівнює зміни загального балу PSQI між групами лікування, не могла бути відкинута в проміжному аналізі. Врешті-решт, гіпотеза, яка свідчить про відсутність переваги олії лаванди WS® 1265 порівняно з плацебо, щодо зміни загального балу PSQI між базовим рівнем та кінцем лікування була перевірена ще раз. Цю гіпотезу було відкинута в остаточному аналізі, оскільки значення p другої частини дослідження було меншим, ніж $\alpha_0 / \alpha_1 = 0,0038 / 0,007 = 0,543$ ($p = 0,047$, односторонній). Ці висновки, які спостерігались у повному наборі аналізу, були повністю підтверджені результатами аналізу за протоколом. Крім того, вторинні змінні ефективності значною мірою підтвердили результати первинного аналізу.</p>
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Карлсруе, Німеччина



(підпис)

Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ (олії лаванди WS® 1265 (<i>Lavandula angustifolia</i>))
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване дослідження фази III щодо терапевтичної еквівалентності олії лаванди WS® 1265 (<i>Lavandula angustifolia</i>) порівняно з лоразепамом у пацієнтів із генералізованим тривожним розладом (GAD) Кодовий номер: 750201.01.011
6. Фаза клінічного випробування	III фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 28 лютого 2003 р. по 04 грудня 2003 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	запланована: 70 пацієнтів фактична: 78 пацієнта
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основна мета:</u></p> <p>Дослідження терапевтичної неповноцінності та переносимості олії лаванди WS® 1265 порівняно з лоразепамом при лікуванні пацієнтів із генералізованим тривожним розладом (GAD).</p> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <p>-</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване дослідження фази III
12. Основні критерії включення	Пацієнти (від 18 до 65 років) з первинним діагнозом генералізованого тривожного розладу (GAD) згідно DSM-IV (300.02) та амбулаторним лікуванням лікаря загальної практики. Для того, щоб мати право на включення в дослідження, всі пацієнти повинні були мати загальний бал HAM-A > 18 і пункт 1 «тривожний настрій» > 2 і пункт 2 «напруга» >
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат: м'які желатинові капсули WS® 1265 (80мг олії лаванди)</p> <p>Фаза скринінгу (день -7 - день 0; 1 тиждень):</p> <p>Усі пацієнти отримували лавандову олію WS® 1265 плацебо (SMC 7563P, партія № 0200201) та плацебо Lorazepam (SMC 9059P, партію № 0200203/0200301).</p> <p>Фаза активного лікування (1-й день - 42-й день; 6 тижнів):</p> <p>Пацієнти групи Лоразепам отримували по 1 капсулі по 0,5 мг Лоразепаму (SMC 9059, партія № 0200204) та лавандової олії WS® 1265 плацебо (SMC 7563P, партії № 0200201).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Лоразепам</p> <p>Фаза скринінгу (день -7 - день 0; 1 тиждень):</p> <p>Усі пацієнти отримували лавандову олію WS® 1265 плацебо (SMC 7563P, партія № 0200201) та плацебо Lorazepam (SMC 9059P, партію № 0200203/0200301).</p> <p>Фаза активного лікування (1-й день - 42-й день;</p>

	<p>6 тижнів):</p> <p>Пацієнти групи Лоразепам отримували по 1 капсулі по 0,5 мг Лоразепаму (SMC 9059, партія № 0200204) та лавандової олії WS® 1265 плацебо (SMC 7563P, партії № 0200201).</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Зміна шкали рейтингу Гамільтона для тривожності - загальний бал (загальний бал HAM-A) між вихідним рівнем та 6 тижнем (активна фаза лікування)</p> <p>Відносна частота пацієнтів із загальним зниженням балів HAM-A > 50% на 6 тижні (відповідь учасника)</p> <p>Відносна частота пацієнтів із загальним балом HAM-A < 10 балів на 6 тижні (пацієнти з ремісією)</p> <p>Зміна шкали рейтингу Гамільтона для тривожності - підрахунок "Соматична тривога" (підрахунок I HAM-A), підрахунок "Психічна тривога" (підрахунок HAM-A II), шкала тривожності самооцінки Цунга (SAS), опитувальник Penn State Worry за минулий тиждень версія (PSQW-PW), опитувальник SF-36 для опитування здоров'я та клінічні загальні враження тяжкості розладу (пункт 1 CGI) між початковим та 6 тижнями</p> <p>Клінічні загальні враження зміни між вихідним рівнем та 6 тижнем (CGI, пункт 2)</p> <p>Клінічні загальні враження терапевтичної ефективності на 6 тижні (CGI, пункт 3)</p> <p>Щоденник сну пацієнтів</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Частота несприятливих явищ</p> <p>Зміна лабораторних показників та життєвих показників</p>
18. Статистичні методи	<p>Зміни загального балу HAM-A протягом фази активного лікування і протягом загальної фази лікування порівнювали між групами лікування шляхом обчислення двосторонніх довірчих інтервалів (рівні 90% та 95%) для різниці очікуваних значень.</p>
19. Демографічні показники	<p>Пацієнти (від 18 до 65 років) з первинним</p>

досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	діагнозом генералізованого тривожного розладу (GAD) згідно DSM-IV (300.02) та амбулаторним лікуванням лікаря загальної практики.
20. Результати ефективності	<p>Первинний показник результату: загальний бал HAM-A (розмір вибірки, середнє + SD, медіана, 0,25-й квантиль - 0,75-й квантил і двосторонній р-значення t-тесту на однорідність базових значень або двосторонній 90% довірчий інтервал для різниці очікуваних значень відповідно)</p> <p>Респонденти та пацієнти з ремісією</p> <p>(обсяг вибірки, абсолютна (відносна) частота, 90% довірчий інтервал для різниці пропорцій та одностороннє значення р тесту Фаррінгтона-Меннінга на не погіршення якості лавандової олії порівняно з лоразепамом)</p>
21. Результати безпеки	<p>Лавандова олія, а також лоразепам добре переносились. Оскільки це перше дослідження, що вивчало ефективність та безпеку капсул з олією лаванди, на сьогодні не існує жодних доказів про можливі побічні ефекти. Лише 10 пацієнтів повідомили про відсутність серйозних побічних явищ легкої або помірної інтенсивності, при яких не можна було виключити причинно-наслідковий зв'язок з лавандовою олією, і всі ці події носили мінущий характер. Один пацієнт кинув шкоду через несприятливу подію. Про серйозні побічні явища не повідомлялося. Тому профіль безпеки олійних капсул лаванди можна охарактеризувати як вигідний, виходячи з сучасних знань. Для оцінки цього питання необхідні подальші дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У цьому дослідженні терапевтична ефективність олії лаванди WS® 1265 була порівнянна з ефективністю лоразепаму протягом 6 тижнів активного лікування. Первинна цільова змінна та майже всі вторинні змінні, що вимірюють тривожність, занепокоєння, тяжкість хвороби та порушення сну, покращились очевидно та подібним чином в обох групах лікування. Беручи до уваги частоту відповідей та частоту пацієнтів з ремісією, лікування також було однаково ефективним. Після шести тижнів лікування загальне покращення та співвідношення користі</p>

	та ризику були оцінені дещо кращими у групі олії лаванди, ніж у групі лоразепаму.
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмБХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина



(підпис)

Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ (олії лаванди WS® 1265 (<i>Lavandula angustifolia</i>))
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження впливу лавандової олії WS® 1265 на пацієнтів з неврастенією, посттравматичним стресовим розладом або розладом соматизаціїб фаза II Кодовий номер: 750201.01.012
6. Фаза клінічного випробування	II фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 14 травня 2003 р. по 02 грудня 2003 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	запланована: 40 пацієнтів фактична: 34 пацієнта
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> Для оцінки ефективності олії лаванди WS® 1265 у пацієнтів з неврастенією, посттравматичним стресовим розладом або розладом соматизації. <u>Вторинні цілі:</u> -
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, моноцентрове, подвійне сліпе, контрольоване плацебо дослідження фази II
12. Основні критерії включення	У середньому пацієнти мали 54,9 років, зріст 168,4 см і вагу 68,8 кг. У середньому пацієнти групи лікування WS®-1265 були старшими (у середньому 57,3 року), ніж у групі плацебо (у середньому 52,6 року). Середня вага пацієнтів у групі лікування WS®-1265 (в середньому 66,2 кг) була трохи нижчою, ніж у групі плацебо (71,4 кг). Групи лікування різнились лише незначно щодо зросту пацієнтів. <u>Діагноз:</u> Хронічне первинне безсоння.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат: м'які желатинові капсули WS® 1265 (80мг олії лаванди)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат для контролю: плацебо, м'які желатинові капсули. Після одноразової фази (7 ночей) з плацебо послідувала фаза подвійної сліпої терапії (14 ночей) лавандовою олією WS® 1265 або плацебо
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Ефективність:</u> <u>Первинний результат:</u> Індивідуальна різниця в об'єктивній, вимірюваній якості сну, виражена як ефективність сну (= загальний час сну / загальний час, проведений у ліжку) між візитом 2 та візитом 7. <u>Вторинні результати:</u>

	<p>Інші полісомнографічні параметри: загальний час сну (хв), затримка сну (хв), частка глибокого сну (хв)</p> <p>Індекс якості сну по Пітсбургу (PSQI)</p> <p>Щоденник сну для відстеження поведінки сну та / або втоми або сонливості протягом дня</p> <p>Шкала сонливості Епворта (ESS)</p> <p>Візуальна аналогова шкала (VIS-A / VIS-M)</p> <p>Шкала депресії (D-S)</p> <p>Контрольний список симптомів (SCL-90-R)</p> <p>Шкала самопочуття (D-S)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Частота несприятливих явищ</p> <p>Зміна лабораторних показників та життєвих показників</p>
18. Статистичні методи	<p>Внутрішньо-індивідуальну різницю в ефективності сну між відвідуванням 2 (у другу ніч фази обкатки) та відвідуванням 7 (після 14-денної фази лікування) порівнювали між групами лікування, використовуючи t-тест для двох незалежних зразків . Набір за протоколом був основною групою оцінки для підтверджувального аналізу первинного результату. Вторинні результати аналізувались описово.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У середньому пацієнти мали 54,9 років, зріст 168,4 см і вагу 68,8 кг. У середньому пацієнти групи лікування WS®-1265 були старшими (у середньому 57,3 року), ніж у групі плацебо (у середньому 52,6 року). Середня вага пацієнтів у групі лікування WS®-1265 (в середньому 66,2 кг) була трохи нижчою, ніж у групі плацебо (71,4 кг). Групи лікування різнилились лише незначно щодо зросту пацієнтів.</p>
20. Результати ефективності	<p>В обох групах лікування ефективність сну під час відвідування 7 майже не змінювалася порівняно з відвідуванням 2 у наборі протоколів. Практично не виявлено різниці між групами лікування. Результати повного аналіз. підтверджують це.</p> <p>Вторинні результати також не показали суттєвої різниці між групами лікування, це також стосувалось аналізів підгруп за статтю та</p>

	віком.
21. Результати безпеки	<p>Під час та після фази рандомізованого лікування шість побічних явищ (ПЯ) мали місце у шести пацієнтів, кожен із WS® 1265 та у групі плацебо (6/17, 35,3%). У групі плацебо два недуги мали сильну інтенсивність (мігрень та люмбаго). Усі інші НЯ були середньої, легкої або невідомої інтенсивності.</p> <p>У групі лікування WS®-1265 три НЯ оцінювали як побічні реакції на лікарські засоби (ADR) до зняття сліпоты (головний біль та 2 рази тромбоцитопенія). У групі плацебо один випадок був класифікований як ADR (тромбоцитопенія). Взаємозв'язок із досліджуваною медициною оцінювався як мало ймовірний у всіх чотирьох випадках. Оскільки лабораторні результати показали низькі значення тромбоцитів для обох груп лікування наприкінці 14-денної фази рандомізованого лікування, низька кількість тромбоцитів може мати попередню аналітичну або методологічну причину.</p> <p>Не було помітних відмінностей між групами лікування щодо життєвих показників, лабораторних показників та записів ЕКГ.</p> <p>Ааналіз безпеки не дав доказів непереносимості WS® 1265.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Метою цього пілотного дослідження було надати докази профілю дії WS® 1265, зокрема можливої ефективності при первинному хронічному безсонні. Відповідно вибір вибірки для моноцентричного дослідження був дуже низьким у 40 пацієнтів. Дослідження ефективності, як правило, мультицентричні, із значно більшим числом пацієнтів (наприклад, золпідем із 200 пацієнтами в середньому на дослідження; RG Priest, MG Terzano, L Parrino, P Boyer: Ефективність золпідему при безсонні. Eur Psychiatry 1997; 12 (додаток 1) 5 - 14, Ельзев'є, Париж). Отже, у цьому дослідженні не слід було очікувати доказу статистичної переваги WS® 1265. Однак оцінка окремих курсів також показала, що WS® 1265, очевидно, має лише незначний ефект у пацієнтів з хронічною первинною безсонням. На відміну від них, у клінічних випробуваннях (дослідження 750801.01.013 та 750801.01.012, внутрішні звіти, 2005), які з тих пір були</p>

	<p>завершені, була показана чітка ефективність WS® 1265 у пацієнтів з проблемами засинання або засинання через тривожні розлади та / або неврастенія. На сьогоднішній день наявні результати свідчать про те, що WS® 1265 виявляється ефективним при розладах сну, особливо при асоційованих з афективними розладами, але не при хронічній первинній безсонні. Підводячи підсумок, для першого первинного результату ефективності лікування, зміни загальної оцінки HAM-A між вихідним рівнем та закінченням подвійного сліпого періоду лікування, результати проміжного аналізу вже демонструють статистично значущу перевагу олії лаванди WS® 1265 порівняно з плацебо на зниженому рівні значущості, що застосовується в проміжному аналізі ($p < 0,0038$, односторонній). Крім того, поліпшення загального балу PSQI між початковим рівнем та закінченням періоду подвійного сліпого лікування (друга змінна первинного результату) пацієнтів, які отримували олію лаванди WS® 1265, явно перевищувало зміни в групі плацебо ($p = 0,007$, одnobічний). Оскільки рівень значимості для проміжного аналізу становив $\alpha_1 = 0,0038$ (односторонній), нульова гіпотеза, що порівнює зміни загального балу PSQI між групами лікування, не могла бути відкинута в проміжному аналізі. Врешті-решт, гіпотеза, яка свідчить про відсутність переваги олії лаванди WS® 1265 порівняно з плацебо, щодо зміни загального балу PSQI між базовим рівнем та кінцем лікування була перевірена ще раз. Цю гіпотезу було відкинута в остаточному аналізі, оскільки значення p другої частини дослідження було меншим, ніж $\alpha_0 / \alpha_1 = 0,0038 / 0,007 = 0,543$ ($p = 0,047$, односторонній). Ці висновки, які спостерігались у повному наборі аналізу, були повністю підтверджені результатами аналізу за протоколом. Крім того, вторинні змінні ефективності значною мірою підтвердили результати первинного аналізу.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина



(підпис)
Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ (олії лаванди WS® 1265 (<i>Lavandula angustifolia</i>))
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьом (автономне досьом); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження III фази, для доведення ефективності, безпеки та переносимості олії лаванди WS® 1265 (<i>Lavandula angustifolia</i>) у пацієнтів із тривожними розладами, не зазначеними іншим чином (NOS) Кодовий номер: 750201.01.013
6. Фаза клінічного випробування	III фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 16 вересня 2004 р. по 04 квітня 2005 р.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована: 220 пацієнтів фактична: 233 пацієнта
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основна мета:</u></p> <p>Довести клінічну ефективність олії лаванди WS® 1265 при лікуванні пацієнтів із тривожним розладом, не зазначеними іншим чином щодо зміни загальної оцінки за шкалою Гамільтона для тривожності (HAM-A) та щодо зміни загальної оцінки згідно індексу якості сну Пітсбурга (PSQI) між початку дослідження та 10 тижнем.</p> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Порівняти олію лаванди WS® 1265 та плацебо за показниками відповіді та частотою пацієнтів з ремісією. Відповідь визначали як: принаймні на 50% зниження загального балу HAM-A або загального балу PSQI між початку дослідження та 10 тижнем. Ремісія визначалася як: загальний бал HAM-A нижче десяти балів або загальний бал PSQI нижче шести балів на 10-му тижні. - Порівняти олію лаванди WS® 1265 та плацебо щодо інших вторинних показників ефективності. - Оцінити безпеку та переносимість олії лаванди WS® 1265.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження III фази з паралельною групою
12. Основні критерії включення	Включали пацієнтів чоловічої чи жіночої статі (від 18 до 65 років) з діагнозом тривожного розладу, не зазначеного інакше згідно з DSM-IV (300.00) або МКБ-10 (F 41.2, F 41.9), та амбулаторним лікуванням лікаря загальної практики або спеціалізований лікар. Для того, щоб мати право на включення у дослідження, всі пацієнти повинні були мати загальний бал HAM-A ≥ 18 та пункт 1 «тривожний настрій» ≥ 2 та пункт 4 «безсоння» ≥ 2 на скринінгу та на початку рандомізованого лікування. Крім того, всі пацієнти повинні були мати загальний бал

	PSQI > 5 під час скринінгу та на початку рандомізованого лікування.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Фаза скринінгу (день -7 - день 0; 1 тиждень): Усі пацієнти отримували плацебо (SMC 7563P, партія № 0200201).</p> <p>Подвійний сліпий етап лікування (1-й день - 70-й день; 10 тижнів): Пацієнти групи лавандового масла WS® 1265 отримували 1 x 1 м'яку желатинову капсулу, наповнену 80 мг лавандової олії WS® 1265 (SMC 7563, партія № 0200202) .</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Фаза скринінгу (день -7 - день 0; 1 тиждень): Усі пацієнти отримували плацебо (SMC 7563P, партія № 0200201).</p> <p>Подвійний сліпий етап лікування (1-й день - 70-й день; 10 тижнів): Пацієнти групи плацебо отримували 1 x 1 м'яку желатинову капсулу плацебо (SMC 7563P, партія № 0200201).</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні змінні ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Зміна загального балу HAM-A між початковим та 10 тижнем <input type="checkbox"/> Зміна загального балу PSQI між базовим та 10 тижнем <p>Вторинні змінні ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Відносна частота пацієнтів із загальним зниженням балів HAM-A $\geq 50\%$ або загальним зниженням балів PSQI $\geq 50\%$ на 10 тижні (відповідь) <input type="checkbox"/> Відносна частота пацієнтів із загальним балом HAM-A <10 балів або загальний бал PSQI <6 балів на 10 тижні (пацієнти з ремісія) <input type="checkbox"/> Зміна HAM-A пункт 2 "напруга", пункт 4 "безсоння" і пункт 14 "поведінка на співбесіді", підрахування "соматична тривога" (підрахунок I HAM-A) та "психічна тривожність" (підрахунок HAM-A II), компоненти PSQI "суб'єктивна якість сну", "затримка сну", "тривалість сну", "Звична

	<p>ефективність сну”, “розлад сну”, “вживання ліків для сну” та “денна втома”, шкала тривожності самооцінки Цунга (SAS), опитувальник SF-36 для оцінювання стану здоров’я та загальних клінічних показників самопочуття (CGI) тяжкості порушень (пункт 1) між вихідним рівнем та 10 тижнем</p> <p><input type="checkbox"/> CGI зміни між базовим рівнем та 10 тижнем (пункт 2, глобальне покращення)</p> <p><input type="checkbox"/> CGI терапевтичної ефективності на 10 тижні (пункт 3)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><input type="checkbox"/> Частота несприятливих явищ</p> <p><input type="checkbox"/> Зміна лабораторних показників та життєвих показників</p>
18. Статистичні методи	<p>Проведено підтверджувальний аналіз первинних змінних</p> <p>використовуючи процедуру закритого тестування на основі тесту OLS. На першому кроці глобальну нульову гіпотезу, яка свідчить про відсутність переваги олії лаванди WS® 1265 порівняно з плацебо щодо обох первинних цільових змінних, перевіряли за допомогою однобічного тесту OLS О’Брайена (1984). Якщо цю гіпотезу було відкинуто, то окремі нульгіпотези</p> <p>можуть бути перевірені за допомогою односторонніх t-тестів. У проміжному аналізі, який проводився з нестохастичним згортанням (Bauer and Köhne, 1994), нульова гіпотеза була відхилена, якщо відповідне значення p було не більше $\alpha_1 = 0,0038$ (одностороннє).</p> <p>В остаточному аналізі нульову гіпотезу можна відхилити, якщо добуток відповідних р-значень, обчислених за зразком, оціненим у проміжному аналізі (перша частина дослідження), та у тих пацієнтів, яких не оцінили в проміжному аналізі (друга частина дослідження) не більше $\alpha = 0,0038$.</p> <p>Застосування стратегії прийняття рішення щодо процедури закритого тестування у дослідженнях з адаптивним проміжним аналізом (Kieser, Bauer, Lehmacher, 1999) забезпечує контроль частоти помилок типу I експерименту $\alpha = 0,025$ (односторонній).</p> <p>Первинний аналіз базувався на повному наборі аналізу з відсутніми значеннями, заміненіми</p>

	<p>методом останнього перенесеного спостереження (LOCF). Крім того, був проведений аналіз за протоколом, щоб продемонструвати надійність результатів. Методи описового аналізу даних застосовувались для оцінки вторинних змінних ефективності та частоти побічних явищ.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	159 (75,0%) пацієнтів були жінками та 53 (25,0%) – чоловіками. Європеїдної раси, віком від 18 до 65 років.
20. Результати ефективності	<p>Рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне випробування у пацієнтів з тривожним розладом, не зазначеним іншим чином (NOS) (Дослідження Schwabe № 750201.01.013, опубліковане Kasper et al., 2010a), надає докази ефективності м'якої капсули Silexan 80 мг у пацієнтів з тимчасовим неспокоєм настрою. Це випробування демонструє, очевидно, кращі ефекти м'якої капсули Silexan 80 мг порівняно з плацебо (див. Таблицю 273-1) та відповідає вимогам пунктів ЕМА, які слід враховувати при застосуванні 1. мета-аналізу; 2. одне основне дослідження (CPMP / EWP / 2330/99). Це дослідження вважається ключовим з точки зору позовної заяви.</p> <p>Тривожне розлад, не зазначений іншим чином, загальний бал НАМА ≥ 18 та пункт 1 "тривожний настрій" ≥ 2 та пункт 4 "безсоння" ≥ 2</p>
21. Результати безпеки	<p>Протягом періоду подвійного сліпого лікування загалом 39 пацієнтів, які отримували олію лаванди WS® 1265, страждали від 55 побічних ефектів порівняно з 35 пацієнтами (68 побічних ефектів), які отримували плацебо. До того, як розв'язати інформацію, причинно-наслідковий зв'язок із вивченням ліків не можна було виключати для дванадцяти побічних явищ (дванадцять пацієнтів) у групі олії лаванди та для 17 побічних явищ (14 пацієнтів) групи плацебо.</p> <p>Найвища частота побічних явищ була виявлена серед інфекцій та інвазій (лавандова олія WS® 1265: 14 подій, 13 пацієнтів; плацебо: 22 події, 19 пацієнтів) з подальшим розладом шлунково-кишкового тракту (лавандова олія WS® 1265: 14 подій, 14 пацієнтів; плацебо: дванадцять побічних ефектів, десять пацієнтів) та розлади</p>

	нервової системи (лавандова олія WS® 1265: дев'ять побічних ефектів, дев'ять пацієнтів; плацебо: дванадцять побічних явищ, десять пацієнтів). Частота побічних явищ у групі лікування лавандовим маслом WS® 1265 не перевищувала частоти у групі плацебо.
22. Висновок (заключення)	<p>Підводячи підсумок, для першого первинного результату ефективності лікування, зміни загальної оцінки HAM-A між вихідним рівнем та закінченням подвійного сліпого періоду лікування, результати проміжного аналізу вже демонструють статистично значущу перевагу олії лаванди WS® 1265 порівняно з плацебо на зниженому рівні значущості, що застосовується в проміжному аналізі ($p < 0,0038$, односторонній). Крім того, поліпшення загального балу PSQI між початковим рівнем та закінченням періоду подвійного сліпого лікування (друга змінна первинного результату) пацієнтів, які отримували олію лаванди WS® 1265, явно перевищувало зміни в групі плацебо ($p = 0,007$, односторонній). Оскільки рівень значимості для проміжного аналізу становив $\alpha_1 = 0,0038$ (односторонній), нульова гіпотеза, що порівнює зміни загального балу PSQI між групами лікування, не могла бути відкинута в проміжному аналізі. Врешті-решт, гіпотеза, яка свідчить про відсутність переваги олії лаванди WS® 1265 порівняно з плацебо, щодо зміни загального балу PSQI між базовим рівнем та кінцем лікування була перевірена ще раз. Цю гіпотезу було відкинута в остаточному аналізі, оскільки значення p другої частини дослідження було меншим, ніж $\alpha_1 / \alpha_1 = 0,0038 / 0,007 = 0,543$ ($p = 0,047$, односторонній). Ці висновки, які спостерігались у повному наборі аналізу, були повністю підтверджені результатами аналізу за протоколом. Крім того, вторинні змінні ефективності значною мірою підтвердили результати первинного аналізу.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина



(підпис)
Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ Олії лаванди Silexan (WS® 1265) (<i>Lavandula angustifolia</i>)
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження III фази, для доведення ефективності, безпеки та переносимості препарату Silexan® у пацієнтів з неспокоєм та порушеннями сну Кодовий номер: 750201.01.014
6. Фаза клінічного випробування	III фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 21 червня 2005 р. по 26 червня 2006 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	запланована: 179 пацієнтів фактична: 170 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основна мета:</u></p> <p>Довести клінічну ефективність олії лаванди WS® 1265 при лікуванні пацієнтів із тривожним розладом, не зазначеними іншим чином щодо зміни загальної оцінки за шкалою Гамільтона для тривожності (HAM-A) та щодо зміни загальної оцінки згідно індексу якості сну Пітсбурга (PSQI) між початку дослідження та 10 тижнем.</p> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Порівняти олію лаванди WS® 1265 та плацебо за показниками відповіді та частотою пацієнтів з ремісією. Відповідь визначали як: принаймні на 50% зниження загального балу HAM-A або загального балу PSQI між початку дослідження та 10 тижнем. Ремісія визначалася як: загальний бал HAM-A нижче десяти балів або загальний бал PSQI нижче шести балів на 10-му тижні. - Порівняти олію лаванди WS® 1265 та плацебо щодо інших вторинних показників ефективності. - Оцінити безпеку та переносимість олії лаванди WS® 1265.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження III фази з паралельною групою
12. Основні критерії включення	Включали пацієнтів чоловічої чи жіночої статі (від 18 до 65 років) з діагнозом тривожного розладу, не зазначеного інакше згідно з DSM-IV (300.00) або МКБ-10 (F 41.2, F 41.9), та амбулаторним лікуванням лікаря загальної практики або спеціалізований лікар. Для того, щоб мати право на включення у дослідження, всі пацієнти повинні були мати загальний бал HAM-A ≥ 18 та пункт 1 «тривожний настрій» ≥ 2 та пункт 4 «безсоння» ≥ 2 на скринінгу та на початку рандомізованого лікування. Крім того, всі пацієнти повинні були мати загальний бал PSQI > 5 під час скринінгу та на початку рандомізованого лікування.

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Фаза скринінгу (день -7 - день 0; 1 тиждень): Усі пацієнти отримували плацебо (SMC 7563P, партія № 200408).</p> <p>Подвійний сліпий етап лікування (1-й день - 70-й день; 10 тижнів): Пацієнти групи лавандового масла WS® 1265 отримували 1 x 1 м'яку желатинову капсулу, наповнену 80 мг лавандової олії WS® 1265 (SMC 7563, партія № 200407).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Фаза скринінгу (день -7 - день 0; 1 тиждень): Усі пацієнти отримували плацебо (SMC 7563P, партія № 200408).</p> <p>Подвійний сліпий етап лікування (1-й день - 70-й день; 10 тижнів): Пацієнти групи плацебо отримували 1 x 1 м'яку желатинову капсулу плацебо (SMC 7563P, партія № 200407).</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>-</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><u>Первинні змінні ефективності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Зміна загального балу HAM-A між початковим та 10 тижнем - Зміна загального балу PSQI між базовим та 10 тижнем <p><u>Вторинні змінні ефективності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Відносна частота пацієнтів із загальним зниженням балів HAM-A $\geq 50\%$ або загальним зниженням балів PSQI $\geq 50\%$ на 10 тижні (відповідь) - Відносна частота пацієнтів із загальним балом HAM-A < 10 балів або загальний бал PSQI < 6 балів на 10 тижні (пацієнти з ремісією) - Зміна HAM-A пункт 2 "напруга", пункт 4 "безсоння" і пункт 14 "поведінка на співбесіді", підрахування "соматична тривога" (підрахунок I HAM-A) та "психічна тривожність" (підрахунок HAM-A II), компоненти PSQI "суб'єктивна якість сну", "затримка сну", "тривалість сну", "Звична ефективність сну", "розлад сну", "вживання ліків для сну" та "денна втома", шкала тривожності самооцінки Цунга (SAS),

	<p>опитувальник SF-36 для оцінювання стану здоров'я та загальних клінічних показників самопочуття (CGI) тяжкості порушень (пункт 1) між початком та 10 тижнем</p> <ul style="list-style-type: none"> - CGI зміни між початком та 10 тижнем (пункт 2, глобальне покращення) - CGI терапевтичної ефективності на 10 тижні (пункт 3)
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Частота несприятливих явищ • Зміна лабораторних показників та життєвих показників
18. Статистичні методи	<p>Проведено підтверджувальний аналіз первинних змінних використовуючи процедуру закритого тестування на основі тесту OLS. На першому кроці глобальну нульову гіпотезу, яка свідчить про відсутність переваги олії лаванди WS® 1265 порівняно з плацебо щодо обох первинних цільових змінних, перевіряли за допомогою однобічного тесту OLS О'Брайєна (1984). Якщо цю гіпотезу було відкинуто, то окремі нуль гіпотези можуть бути перевірені за допомогою односторонніх t-тестів. У проміжному аналізі, який проводився з нестохастичним згортанням (Bauer and Köhne, 1994), нульова гіпотеза була відхилена, якщо відповідне значення p було не більше $\alpha_1 = 0,0038$ (одностороннє).</p> <p>В остаточному аналізі нульову гіпотезу можна відхилити, якщо добуток відповідних p-значень, обчислених за зразком, оціненим у проміжному аналізі (перша частина дослідження), та у тих пацієнтів, яких не оцінили в проміжному аналізі (друга частина дослідження) не більше $\alpha = 0,0038$. Застосування стратегії прийняття рішення щодо процедури закритого тестування у дослідженнях з адаптивним проміжним аналізом (Kieser, Bauer, Lehman, 1999) забезпечує контроль частоти помилок типу I експерименту $\alpha=0,025$ (односторонній). Первинний аналіз базувався на повному наборі аналізу з відсутніми значеннями, заміненіми методом останнього перенесеного спостереження (LOCF). Крім того, був проведений аналіз за протоколом, щоб продемонструвати надійність результатів. Методи описового аналізу даних</p>

	застосовувались для оцінки вторинних змінних ефективності та частоти побічних явищ.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	122 (71,8%) пацієнтів були жінками та 48 (28,2%) – чоловіками. Європеїдної раси, віком від 18 до 65 років.
20. Результати ефективності	<p><u>Частка респондентів (покращення загальної кількості НАМА >50%)</u></p> <p>Silexan 80 мг порівняно з плацебо: 48,8% проти 33,3% ($p = 0,020$, одностороннє значення χ^2-тесту) Частка ремітерів (загальна кількість НАМА <10 балів через 10 тижнів) Silexan 80 мг у порівнянні з плацебо: 31,4% проти 22,6% ($p = 0,099$, одностороннє значення χ^2-тесту p-значення).</p> <p><u>Результати PPS:</u></p> <p>Silexan перевершує плацебо за загальним балом НАМА, підрахунок НАМА "соматична тривога", елементи НАМА "тривожний настрій", "соматичні скарги: м'язові" "соматичні скарги: сенсорні", "серцево-судинні симптоми", CGI пункт 2, перевірка стану «занепокоєння»</p>
21. Результати безпеки	Під час подвійного сліпого лікування виявлено найвищу частоту побічних явищ для інфекцій та інвазій (лавандова олія WS® 1265: 11 побічних дій, 11 пацієнтів; плацебо: 19 побічних дій, 18 пацієнтів) з подальшим розладом шлунково-кишкового тракту (лавандова олія WS® 1265: 13 подій, 13 пацієнтів; плацебо: дві побічні дії, два пацієнти) та порушення опорно-рухового апарату та сполучної тканини (олія лаванди WS® 1265: п'ять побічних ефектів, п'ять пацієнтів; плацебо: три побічні ефекти, двоє пацієнтів).
22. Висновок (заклучення)	Підсумовуючи, загальна нульова гіпотеза, яка свідчить про відсутність переваги в лікуванні олією лаванди WS® 1265 порівняно з плацебо щодо обох первинних цільових змінних (зміна загального балу НАМА між вихідним показником та тижні 10 та зміна загального балу PSQI між початковою лінією та тижнем 10) не можна ні відхилити, ні прийняти за допомогою проміжного аналізу. Поліпшення загальної оцінки НАМА між початковим та 10 тижнем пацієнтів, які отримували олію

	<p>лаванди WS® 1265, явно перевищувало зміни в групі плацебо ($p = 0,040$). Крім того, рівень відповіді (покращення загального балу HAM-A $\geq 50\%$) та частка пацієнтів з ремісією (загальний бал HAM-A нижче десяти балів) були вищими в групі олійки лаванди порівняно з плацебо ($p = 0,020$ (респондент), $p = 0,099$ (ремітент)). Результати цього випробування підтверджують результати нещодавно закінченого випробування (Dienel 2006), що ефект олії лаванди WS® 1265 є більш вираженим при лікуванні неспокою, ніж при порушенні сну. Беручи до уваги аналіз підгруп, ефект лікування виявляється ще більш вираженим у пацієнтів з більш серйозним неспокоєм та порушенням сну (загальний бал HAM-A ≥ 25 балів, неспокій та збудження VAS $\geq 7,5$). Ці висновки, які спостерігались у повному наборі аналізу, підтверджувались результатами аналізу за протоколом. Відмінності між групами лікування були більш вираженими в аналізі за протоколом порівняно з аналізом повного набору аналізів.</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина



(підпис)

Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ (олії лаванди WS® 1265 (<i>Lavandula angustifolia</i>))
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження з визначення дози на олії лаванди WS® 1265 (Silexan) у пацієнтів з генералізованим тривожним розладом Кодовий номер: 750201.01.015
6. Фаза клінічного випробування	ІІб фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 16 травня 2006 р. по 21 січня 2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	запланована: 448 пацієнтів фактична: 461 пацієнта
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основна мета:</u></p> <p>Визначити мінімальну клінічно ефективну дозу олії лаванди WS® 1265 при лікуванні пацієнтів із генералізованим тривожним розладом; для визначення оптимальної дози за цим показанням.</p> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <p>Для порівняння рівня відповіді між групами лікування.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження з визначення дози
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком від 18 до 65 років, з діагнозом: генералізований тривожний розлад (GAD; ICD-10: F41.1 / DSM-IV: 300.02); Загальний бал HAM-A > 18, елемент HAM-A «тривожний настрій» > 2, елемент HAM-A «напруга» > 2, і загальний бал шкали тривожності Covi > 9 балів як на скринінгу, так і на базовому рівні.</p> <p>Відповідно до Поправки 2 до протоколу дослідження, пацієнти з будь-яким діагнозом осі I DSM-IV (клінічні розлади, включаючи важкі психічні розлади, а також порушення розвитку та навчання), за винятком GAD протягом шести місяців після вступу в дослідження, повинні бути виключені.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>М'які желатинові капсули, що містять 10 мг лавандової олії WS® 1265, партія № 0200505 (SMC 7565), 40 мг лавандової олії.</p> <p>WS® 1265, партія № 0200506 (SMC 7566), або 80 мг лавандової олії WS® 1265, партія No 0200507 (SMC 7563). На всіх етикетках досліджуваних ліків використовували сліпий номер партії.</p> <p>Препарат слід вводили перорально один раз на день вранці, бажано після сніданку, з приблизно 200 мл води.</p> <p>Подвійне сліпе гостре лікування: 70 ± 4 дні.</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>М'які желатинові капсули, що містять плацебо, партія № 0200504, SMC 7563P. На всіх етикетках досліджуваних ліків використовували сліпий номер партії.</p> <p>Препарат слід вводили перорально один раз на день вранці, бажано після сніданку, з приблизно 200 мл води.</p> <p>Подвійне сліпе гостре лікування: 70 ± 4 дні.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Гамільтонова шкала оцінки тривожності (HAM-A; рейтинг дослідника; основний показник результату) »Шкала тривожності Кові</p> <p>Клінічна шкала загальних вражень (CGI; рейтинг дослідників)</p> <p>Візуальна аналогова шкала (VAS) для неспокою та хвилювання</p> <p>Шкала інвалідності Шихана</p> <p>36-позиційне коротке опитування про стан здоров'я (SF-36)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Життєво-важливі ознаки</p> <p>Планові лабораторні оцінки</p> <p>Фізичний огляд та ЕКГ</p> <p>Побічні ефекти</p>
18. Статистичні методи	<p>У проміжному аналізі (Bauer and Köhne, 1994) слід було прийняти нульову гіпотезу, якщо відповідне значення p досягло або перевищило рівень помилки $\alpha = 0,20$ (односторонній), а нульову гіпотезу слід було відхилити якщо відповідне значення p не перевищувало рівень помилки $\alpha = 0,0152$ (односторонній). У разі продовження випробування поза проміжним аналізом, нульова гіпотеза повинна була бути відхилена в остаточному аналізі, якщо добуток відповідних обчислених значень досягнув або перевищив рівень помилки $\alpha = 0,20$ (односторонній), і нульову гіпотезу слід було відхилити, якщо відповідне значення p не перевищувало рівень помилки $\alpha = 0,0152$ (односторонній). У разі продовження випробування поза тимчасовим аналізом, нульова гіпотеза повинна була бути відкинута в остаточному аналізі, якщо добуток відповідних</p>

	<p>p-значень, обчислених з першої та другої частини, не перевищував $\alpha = 0,0038$.</p> <p>Застосування цієї стратегії прийняття рішення щодо закритої процедури випробувань у дослідженнях з адаптивним проміжним аналізом (Kieser, Bauer, Lehman, 1999) забезпечує контроль частоти помилок типу I експерименту, яка була визначена як $\alpha = 0,025$ (одностороння).</p> <p>Первинний аналіз базувався на повному наборі аналізу (FAS) з відсутніми значеннями, заміненіми методом останнього перенесеного спостереження (LOCF). Крім того, був проведений аналіз за протоколом, щоб продемонструвати надійність результатів. Для оцінки вторинних заходів ефективності та всіх заходів безпеки застосовувались методи описового аналізу даних.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У середньому пацієнти мали 46,5 років, зріст 168,4 см і вагу 68,8 кг. У середньому пацієнти групи лікування WS®-1265 були старшими (у середньому 57,3 року), ніж у групі плацебо (у середньому 52,6 року). Середня вага пацієнтів у групі лікування WS®-1265 (в середньому 66,2 кг) була трохи нижчою, ніж у групі плацебо (71,4 кг). Групи лікування різнилились лише незначно щодо зросту пацієнтів</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Якщо щодо первинного результату ефективності лікування, зміни загальної оцінки HAM-A між вихідним рівнем та кінцем рандомізованого лікування, перевагу WS®-1265 80 мг / добу,</p> <p>Що стосується вторинних показників ефективності, представлених у таблиці вище, усі дози Сілексану показали незначну до помірну, описову перевагу над плацебо для шкал, що оцінюють симптоми тривоги (шкала тривожності Кові, неспокій / збудження VAS) або загальне враження дослідника (CGI). Найбільший ефект лікування спостерігався для дози 80 мг / добу. У вимірах депресії (HAM-D, шкала депресії Раскіна), а також у шкалі інвалідності Шихана, вимірювання обмежень щодо активності щоденного життя Сілексан 80 мг / добу був єдиною дозою, яка показала клінічно помірний ефект порівняно з плацебо.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Тридцять чотири із загальних 42 пацієнтів з</p>

	<p>будь-яким потенційно обумовленим НЯ (включаючи пацієнтів, які отримували плацебо) повідомили про шлунково-кишкові розлади. Найчастіше повідомляється про побічні явища згідно з кращими умовами MedDRA, при яких причинний зв'язок із досліджуваними методами лікування не може бути виключений під час гострого лікування, - це відрижка, яка мала місце у 15 з 348 пацієнтів, які зазнали дії Сілексану (4,3%), але ніколи в групі плацебо (різниця в показниках 4,3%; 95% СІ для різниці частот: [0,6%; 7,0%]). Нудота, друга за частотою подія, яка може бути пов'язана з явищами, спостерігалася у дев'яти пацієнтів, один із яких отримував плацебо (різниця частот 1,4% ; 95% СІ: [-2,7%; 3,7%]). Усі інші побічні явища не виявили помітних відмінностей у групах лікування.с та після фази рандомізованого лікування шість побічних явищ (ПЯ) мали місце у шести пацієнтів, кожен із WS@ 1265 та у групі плацебо (6/17, 35,3%). У групі плацебо два недуги мали сильну інтенсивність (мігрень та люмбаго). Усі інші НЯ були середньої, легкої або невідомої інтенсивності.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Silexan мав клінічно значущий анксиолітичний ефект, який, однак, був обмежений найвищою дозою, введеною в цьому дослідженні, та пацієнтам із нормальною масою тіла (BMI <25 кг / м2). Таким чином, дані дозволяють припустити, що 80 мг / добу Silexan може бути мінімальною ефективною дозою препарату для досягнення клінічно значущого анксиолітичного ефекту у пацієнтів, які страждають на GAD, але тим, що пацієнтам із надмірною вагою та ожирінням, зокрема, може знадобитися більша доза, ніж досліджені. Тому оптимальна доза Silexan ще має бути визначена. На основі наявних на даний момент даних можна почати лікування з дози 80 мг / добу та розглянути можливість збільшення дози, якщо не буде досягнуто задовільного анксиолітичного ефекту. Оскільки визнано, що добова доза 80 мг є безпечною, а випадкові відрижки є єдиною специфічною побічною реакцією на препарат, то дослідження доз, що перевищує 80 мг / добу, виглядає виправданим, і його слід розглянути для демонстрації ефективності та визначення оптимальна доза препарату.</p>

Заявник (власник

ресстраційного посвідчення)
Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина



Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ Олії лаванди Silexan (WS® 1265) (<i>Lavandula angustifolia</i>)
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо- та контрольоване дослідження, для доведення ефективності, безпеки та переносимості препарату Silexan® у пацієнтів із генералізованим тривожним розладом Кодовий номер: 750201.01.016
6. Фаза клінічного випробування	III фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 30 травня 2007 р. по 09 листопада 2010 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	запланована: 616 пацієнтів фактична: 531 пацієнт
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основна мета:</u></p> <p>Довести ефективність олії лаванди WS® 1265 (=Silexan®) порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із генералізованим тривожним розладом.</p> <p>Зміна загального балу HAM-A між початком дослідження та 10 тижнем порівнюється між групами лікування та використовується як основна змінна результату.</p> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Для порівняння частоти відповідей та пацієнтів з ремісією між групами лікування, згідно з якими респонденти та пацієнтів з ремісією визначаються як: принаймні на 50% зниження загальної оцінки HAM-A між вихідним рівнем та 10 тижнем (відповідь). Загальний бал HAM-A нижче 10 на 10 тижні (ремісія). • Для порівняння пароксетину та плацебо, а також лавандової олії WS® 1265 та пароксетину з урахуванням первинних та вторинних змінних ефективності.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо- та контрольоване дослідження III фази з паралельною групою
12. Основні критерії включення	<p>Включені пацієнти - чоловіки або жінки (у віці від 18 до 65 років) з первинним діагнозом генералізований тривожний розлад (ГТР) згідно з МКБ-10 (F41.1) / DSM-IV (300.02), яких лікував терапевт або спеціалізований лікар . Для того, щоб мати право брати участь у дослідженні, всі пацієнти повинні були мати загальний бал HAM-A ≥ 18 та <i>тривожний настрій</i> п. 1 ≥ 2 та <i>напруження</i> ≥ 2 та <i>психічну тривогу</i> HAV-A під оцінку ≤ 21 та <i>тривожність</i> по загальній шкалі Кові ≥ 9 на початковому рівні. Пацієнтам не дозволялося проводити діагностику по осі I (крім показання GAD) або поточної або недавньої історії важкої депресії протягом 6 місяців до вступу в дослідження. Пацієнтів виключали, якщо вони мали переважні та / або важкі депресивні симптоми (HAM-D, пункт 1 «пригнічений</p>

	<p>настрій» ≥ 2, загальний бал HAMD > 17, загальний бал шкали депресії Раскіна > 7), мали ризик самогубства (HAMD, пункт 3 « самогубство » ≥ 2), анамнез або докази залежності від речовин (седативні, снодійні та анксиолітичні препарати протягом останніх 6 місяців до дослідження), мали шизофренію або в даний час застосовували інші психотропні препарати протягом 30 днів після базового візиту.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Фаза скринінгу (3 - 7 днів): лікування не проводиться</p> <p>Подвійний сліпий етап лікування (1-й день - 70-й день; 10 тижнів):</p> <p>Пацієнти групи олії лаванди по 80 мг отримували одну капсулу, що містила 80 мг лавандової олії (SMC 7563, партія № 0200702/0200811/0200904) та одну капсулу пароксетину плацебо (SMC 9041P, партія № 0200602/0200801).</p> <p>Пацієнти групи олії лаванди по 160 мг отримували одну капсулу, що містила 160 мг лавандової олії (SMC 7570, партія № 0200812/0200905) та одну капсулу пароксетину плацебо (SMC 9041P, партію № 0200602/0200801).</p> <p>Фаза зниженого титрування (71-й день - 77-й день; 1 тиждень):</p> <p>Пацієнти групи лавандової олії по 80 мг та 160 мг отримували одну капсулу плацебо олії лаванди (SMC 7563P, партія № 0200701/0200810/0200903) та одну капсулу пароксетину плацебо (SMC 9041P, партія № 0200602/0200801) у дні 2, 4, 6 та 8 (резерв).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Пацієнти групи пароксетину отримували одну капсулу</p> <p>пароксетин 20 мг (SMC 9041, партія № 0200701/0200802) та одна капсула олії лаванди плацебо (SMC 7563P, партія № 0200701/0200810/0200903).</p> <p>Фаза зниженого титрування (71-й день - 77-й день; 1 тиждень):</p> <p>Пацієнти групи плацебо отримували одну капсулу плацебо з олією лаванди (SMC 7563P, партія № 0200701/0200810/0200903) та одну</p>

	<p>капсулу пароксетину плацебо (SMC 9041P, партія № 0200602/0200801) у дні 2, 4, 6 та 8 (резерв).</p> <p>Пацієнти групи пароксетину отримували одну капсулу плацебо з олією лаванди (SMC 7563P, партія № 0200701/0200810/0200903) та одну капсулу пароксетину 20 мг (SMC 9041, партія № 0200701/0200802) у дні 2, 4, 6 та 8 (резерв).</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинні змінні ефективності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Індивідуальна різниця загальної оцінки HAM-A між початком та кінцем лікування (10 тижнів або кінець лікування у разі передчасного закінчення дослідження) <p><u>Вторинні змінні ефективності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Критерії відповіді на основі загального балу HAM-A, клінічних загальних вражень тяжкості розладу, клінічних загальних вражень зміни від вихідного рівня та загальної оцінки шкали тривожності Кові • Індивідуальні відмінності наступних змінних результатів між вихідним рівнем та кінцем лікування: • HAM-A підрезультати соматичної тривоги та психічної тривоги • Одиничні предмети шкали HAM-A • Підшкали шкали інвалідності Шихана • Загальний результат SF-36 для документування якості життя • Чисельна аналогова шкала • Загальний бал шкали оцінки депресії Раскіна • Шкала оцінки Гамільтона для депресії • Загальний бал шкали тривожності Кові • Клінічна загальна оцінка покращення тяжкості розладу (КГІ - пункт 1) як організована глобальна оцінка тяжкості, проведена дослідником • Клінічна загальна оцінка покращення змін від початкового рівня (CGI - пункт 2) як організована глобальна оцінка змін від вихідного рівня, проведена дослідником • Бали контрольного списку відмови лікаря для оцінки симптомів відмови від досліджуваного препарату
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні ефекти • Лабораторні дослідження
18. Статистичні методи	Тестові проблеми досліджувались за допомогою впорядкованих ймовірних гіпотез для контролю рівня помилок типу I експериментально

	<p>(Maurer, Horthorn, Lehmacher, 1995). На першому етапі було досліджено, чи Silexan (WS® 1265) 160 мг перевершує плацебо. Якщо відповідну нульову гіпотезу (плацебо є принаймні настільки ж ефективною, як Silexan (WS® 1265) 160 мг) можна відкинути, можна перевірити нульову гіпотезу, що не свідчить про перевагу Silexan 80 мг порівняно з плацебо. Нульгіпотези тестували, використовуючи аналіз коваріантності з групою лікування факторами та коваріантним вихідним значенням загального балу HAM-A. У проміжному аналізі нульова гіпотеза була відхилена, якщо відповідне значення p було не більше $\alpha_1 = 0,0152$ (одностороннє) і прийнято, якщо значення p було щонайменше $\alpha_0 = 0,20$ (одностороннє) (Bauer and Kohne, 1994). В остаточному аналізі може бути відхилена нульова гіпотеза, яка ще не відкинута в проміжному аналізі, якщо добуток відповідних p-значень, обчислених за зразком, оціненим у проміжному аналізі (перша частина дослідження), і від тих пацієнтів, яких не оцінювали в проміжний аналіз (друга частина дослідження) становить не більше $\alpha_a = 0,0038$. Застосування стратегії прийняття рішень щодо впорядкованих за ймовірною гіпотезою у дослідженнях з адаптивним проміжним аналізом (Kieser, Bauer, Lehmacher, 1999) забезпечує контроль рівня експериментальних помилок типу I $\alpha = 0,025$ (односторонній).</p> <p>Первинний аналіз базувався на FAS з відсутніми значеннями, заміненіми LOCF. Крім того, був проведений аналіз за протоколом, щоб продемонструвати надійність результатів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	393 пацієнтів були жіночої статі та 138 – чоловічої. Європеїдної раси, віком від 18 до 65 років.
20. Результати ефективності	<p>Після десяти тижнів подвійного сліпого лікування найвище зменшення порушень у всіх трьох аспектах повсякденного життя спостерігалось у пацієнтів, які отримували Silexan (WS® 1265) 160 мг (порушення роботи: $-3,0 \pm 3,4$; порушення соціального життя: $-2,8 \pm 3,2$; погіршення сімейного життя: $-2,7 \pm 3,3$; загальне погіршення: $-8,5 \pm 8,9$); найнижче зменшення порушень спостерігалось у пацієнтів, які отримували плацебо (погіршення роботи: $-1,8 \pm 2,7$; погіршення соціального життя: $-1,6 \pm 2,9$; погіршення сімейного життя:</p>

	<p>-1,6 ± 2,8; загальне погіршення: -5,0 ± 7,4) . Зменшення у пацієнтів, які отримували Silexan (WS® 1265) на 80 мг та пароксетин, було подібним (погіршення роботи: Silexan (WS® 1265) на 80 мг: -2,3 ± 3,1, пароксетин: -2,3 ± 2,6; погіршення соціального життя: Silexan (WS® 1265) 80 мг: -2,4 ± 2,9, пароксетин: -2,4 ± 2,9; погіршення сімейного життя / будинку: Silexan (WS® 1265) 80 мг: -2,5 ± 2,9, пароксетин: -2,5 ± 2,7; глобальний порушення: Silexan (WS® 1265) 80 мг: -7,1 ± 8,1, пароксетин: -7,2 ± 7,4). За винятком зменшення порушення роботи, зменшення порушення було статистично достовірно вищим у групах активного лікування, ніж у групі плацебо.</p> <p>Для обох підсумкових показників <i>фізичного здоров'я</i> та <i>психічного здоров'я</i> пацієнти, які отримували лікування в будь-якій з трьох активних груп лікування (Silexan (WS® 1265) 80 мг, Silexan (WS® 1265) 160 мг, пароксетин), показали більш високе покращення після десяти тижнів подвійного - лікування сліпих, ніж пацієнти, які отримували плацебо. Пацієнти, які отримували препарат Silexan (WS® 1265) у дозі 160 мг, покращались найбільше; у пацієнтів, які отримували Silexan (WS® 1265) 80 мг та лікування пароксетином, спостерігалось подібне покращення. Відмінності були статистично значущими при порівнянні групи препарату Silexan (WS® 1265) 160 мг із групою плацебо (середнє зниження сумарного показника фізичного стану здоров'я: Silexan (WS® 1265) 160 мг: 19,0 ± 22,0, плацебо: 9,2 ± 18,1, $p < 0,001$, r-значення двостороннього t-тесту, середнє зниження підсумкової оцінки психічного здоров'я: Silexan (WS® 1265) 160 мг: 28,2 ± 26,8, плацебо: 14,4 ± 23,5, $p < 0,001$, r-значення двостороннього t-тесту).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Протягом періоду активного лікування у 42 (30,9%) пацієнтів групи плацебо спостерігались 73 побічні явища (AE), у 47 (34,8%) пацієнтів групи Silexan (WS® 1265) 80 мг - 71 AE, 32 (25,0%) пацієнти групи Silexan (WS® 1265), що приймала 160 мг, зазнали 48 випадків недуги, а 56 (40,9%) пацієнтів групи пароксетину зазнали 89 випадків недуги.</p> <p>Більшість НЕ були легкої або помірної інтенсивності. Кількість НЕ за день спостереження була подібною у плацебо та у</p>

	<p>двох групах Silexan (WS® 1265), тоді як була трохи вищою у групі пароксетину. На рівні системних класів органів не спостерігається статистично значущої вищої частоти подій для однієї з груп лікування Silexan порівняно з групою плацебо. У групі пароксетину було виявлено на 8% більше випадків (різниця ризиків), ніж у групі плацебо, щодо розладів шлунково-кишкового тракту. Еруктація, відомий побічний ефект Silexan (WS® 1265), була єдиною несприятливою подією, яка виявилася із значно вищим показником при застосуванні Silexan (WS® 1265), ніж у пацієнтів, які зазнавали дії плацебо або пароксетину. Запаморочення, запори та втома спостерігались частіше у пацієнтів, які отримували пароксетин, порівняно з групами, які отримували Silexan (WS® 1265) та плацебо.</p> <p>Принаймні одну побічну подію, потенційно пов'язану з досліджуваними препаратами, зазнали протягом періоду активного лікування 17 (12,5%) пацієнтів групи плацебо (25 HE), 16 (11,9%) пацієнтів Silexan (WS® 1265) 80 мг групі (25 AE), 20 (15,6%) пацієнтам групи Silexan (WS® 1265) 160 мг (29 AE) та 29 (21,2%) пацієнтам групи пароксетину (49 AE).</p> <p>Чотири серйозні побічні ефекти, що не призвели до летального результату, мали місце протягом періоду активного лікування (Silexan (WS® 1265) 80 мг: 1 SAE; Silexan (WS® 1265) 160 мг: 2 SAE; пароксетин: 1 SAE). Усі три SAE, про які повідомляли для пацієнтів, які отримували Silexan (WS® 1265), були оцінені як такі, що не пов'язані з досліджуваним лікуванням. Для одного SAE у групі пароксетину (загострення тривожності) причинно-наслідкові зв'язки не можна виключати, оскільки тривожність та деперсоналізація є рідкісними очікуваними НЛР пароксетину.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Підсумовуючи, нульова гіпотеза, яка свідчить про відсутність переваги в лікуванні препаратом Silexan (WS® 1265) 160 мг порівняно з плацебо, щодо внутрішньо-індивідуальної різниці загального балу HAM-A між початковим та кінцевим курсом лікування відхилена. Друга нульова гіпотеза, яка свідчить про відсутність переваги в лікуванні препаратом Silexan (WS® 1265) у дозі 80 мг порівняно з плацебо, також може бути відхилена. Отже, мета дослідження була досягнута вже за допомогою поточного</p>

	<p>проміжного аналізу, і дослідження не буде продовжено. Цей проміжний аналіз є остаточним аналізом дослідження, і подальші пацієнти не будуть набиратися чи лікуватися. Ці результати були підтверджені в PPS. Крім того, пацієнти, які отримували пароксетин, продемонстрували явно більш високе поліпшення ГТР протягом десятитижневої фази подвійного сліпого лікування у порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо, особливо при аналізі спостережуваних випадків (чутливість аналізу). Як і очікувалось через відомі побічні реакції, трохи більше пацієнтів, які отримували пароксетин, ніж пацієнти з інших груп лікування, достроково припинили дослідження.</p> <p>Загалом у пацієнтів, які отримували пароксетин, спостерігалось більше випадків побічної реакції, а також побічних реакцій на лікарські засоби порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо або Silexan (WS® 1265). Silexan, як і пароксетин, не мали шкідливого впливу на лабораторні заходи, фізичні дані та життєві показники. Silexan (WS® 1265) добре переносився в обох дозах 80 мг та 160 мг.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)
Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина


(підпис)
Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ Олії лаванди Silexan (WS® 1265) (<i>Lavandula angustifolia</i>)
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, двократне перехресне дослідження фенотипування лікарських коктейлів щодо потенціалу взаємодії <i>in vivo</i> Silexan (WS® 1265) щодо активності ферментів цитохрому Р-450 (СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6 та СYP3A4) у здорових добровольців Кодовий номер: 750201.01.018
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 14 жовтня 2009 р. по 21 грудня 2009 р.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована: 17 пацієнтів фактична: 17 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Метою дослідження було оцінити потенціал взаємодії Silexan (WS® 1265) 160 мг один раз на день щодо активності наступних ферментів цитохрому Р-450 (СYP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • СYP1A2, визначений кількісно з використанням AUC0-t кофеїну в плазмі • СYP2C9, визначений кількісно за допомогою AUC0-t толбутаміду в плазмі • СYP2C19, визначений кількісно за допомогою AUC0-t омепразолу в плазмі • СYP2D6, визначений кількісно за допомогою AUC0-t декстрометорфану в плазмі • СYP3A4, визначений кількісно з використанням AUC0-t мідазоламу в плазмі
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, двоперіодне, перехресне дослідження з введенням препарату в стандартизованих умовах голодування
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки у віці від 18 до 55 років
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Silexan (WS® 1265) 160 мг м'які желатинові капсули, що містить 160 мг олії лаванди Евр. Фарм., Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина, номер партії: 0200902</p> <ul style="list-style-type: none"> • пероральне введення однієї таблетки Silexan 160 мг один раз на день у 1 - 10 дні • 11-та доза (на 11-й день) разом із коктейлем для фенотипування. <p>Коктейль із фенотипуванням</p> <ul style="list-style-type: none"> • перорально кофеїн (150 мг): Percoffedrinol N®, 3 таблетки, що містять 50 мг кофеїну • пероральний толбутамід (125 мг): таблетки толбутаміду ВР 500 мг, ¼ таблетки, що містить 500 мг толбутаміду • пероральний омепразол (20 мг): Омепразол-раціофарм® НТ 20 мг, 1 таблетка, що містить 20 мг омепразолу • пероральний декстрометорфан (30 мг):

	<p>Hustenstilller ratiopharm®, 1 капсула, що містить 30 мг декстрометорфану-НВг</p> <ul style="list-style-type: none"> • пероральний мідазолам (2 мг): Дормікум® V розчин для ін'єкцій (5 мг / 5 мл), 2 мл, що містить 2 мг мідазоламу
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо, номер партії: 0200901</p> <ul style="list-style-type: none"> • пероральне введення однієї таблетки плацебо один раз на день у дні 1 - 10 • 11-та доза (на 11-й день) разом із коктейлем для фенотипування
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Показники фенотипування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYP1A2: AUC_{0-t} кофеїну в плазмі • CYP2C9: AUC_{0-t} толбутаміду в плазмі • CYP2C19: AUC_{0-t} омепразолу в плазмі • CYP2D6: AUC_{0-t} декстрометорфану в плазмі • CYP3A4: AUC_{0-t} мідазоламу в плазмі <p>AUC на основі взяття крові у такі моменти часу: переддоза, 10, 20, 30, 45 хвилин, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16 і 24 години після введення дози</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні ефекти • Лабораторні дослідження
18. Статистичні методи	<p>Оцінка метрик фенотипування проводилась за стандартним підходом до біоеквівалентності із скоригованими межами. Відсутність клінічно значущої взаємодії можна зробити висновок, якщо 90% довірчий інтервал (ДІ) для розрахункового співвідношення $\mu_{test} / \mu_{reference}$ не перевищував діапазон від 0,70 до 1,43 для метрики фенотипування. Не було коригування для багаторазового порівняння, оскільки всі оцінки розглядались як окремі тести.</p> <p>Генотипування було зроблено для наявності двох відомих дефектних алелів CYP2C19 та CYP2D6, і таких осіб слід було виключити з аналізів відповідної метрики, оскільки будь-яка взаємодія щодо конкретного ферменту не може відбуватися за його відсутності.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У це дослідження було включено вісім чоловіків та 9 жінок. Середній вік випробовуваних становив 37,2 року, середній зріст 1,72 м і середня вага тіла 69,66 кг.</p>

	<p>Середній індекс маси тіла становив 23,47 кг / м². На момент дослідження всі суб'єкти були некурящими, 3 суб'єкти (17,6%) палили раніше. Іноді алкоголь вживали 14 суб'єктів (82,4%), 2 особи (11,8%) ніколи не вживали алкоголь, а 1 суб'єкт (5,9%) вживав алкоголь регулярно (2 л пива та 0,2 л вина на тиждень). Кофеїн споживали всі 17 суб'єктів (100%). Дві з 9 жінок були стерильними, 6 жінок використовували гормональну контрацепцію, а 1 жінка мала внутрішньоматковий пристрій. Всі піддослідні були білими кавказцями.</p>
20. Результати ефективності	<p>Шістнадцять із 17 суб'єктів у популяції безпеки дотримувались усіх протокольних умов, тобто відповідали критеріям прийнятності та завершили дослідження протягом запланованих двох періодів дослідження відповідно до всіх відповідних аспектів протоколу та були включені до PPS для фармакокінетичної оцінки. Суб'єкт 04 був виключений з PPS, оскільки він не надав зразки ПК протягом періоду 2. Суб'єкт 06 був поганим метаболістом CYP2D6 і був виключений з аналізів, пов'язаних з цим ферментом.</p>
21. Результати безпеки	<p>Всі 17 рандомізованих суб'єктів отримували досліджуваний препарат принаймні один раз і були включені до набору аналізів безпеки.</p> <p>Всього у 5 із 16 пацієнтів після введення плацебо спостерігали 11 невідповідних явищ, а у 15 із 17 пацієнтів після лікування Silexan спостерігали 30 несподіваних явищ. Помірна ерукція була найбільш часто повідомляваною АЕ, яку спостерігали 10 пацієнтів (58,8%) після лікування Silexan і жоден пацієнт після введення плацебо. Головний біль, який відчували 5 суб'єктів, нудота (4 суб'єкти), назофарингіт (3 суб'єкти), а також полаксизурія, запаморочення та діарея (по 2 суб'єкти) були єдиними недугами, які спостерігались частіше, ніж у одного суб'єкта. Крім того, 3 недуги мали 2 суб'єкти (11,8%) більш ніж через 7 днів після останнього введення досліджуваного препарату.</p> <p>Еруктація, як переважно повідомляється про АЕ під час лікування Silexan WS® 1265, була оцінена як можлива або, можливо, пов'язана з досліджуваним лікуванням у всіх випадках.</p>

	<p>Крім того, один випадок нудоти та один випадок діареї (діарея спостерігалася лише у одного суб'єкта на одне лікування) вважалися можливими пов'язаними з Silexan WS® 1265. Всі інші підозри на випадки були оцінені як малоймовірні, пов'язані з Silexan WS® 1265 споживання. Ці висновки узгоджуються з основною інформацією про безпеку компанії, що описує відрижку та нудоту, які можуть бути побічними ефектами Silexan WS® 1265.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Фенотипування</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клінічно значуща взаємодія Silexan з CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 та CYP3A4 може бути офіційно виключена. • Через високу мінливість вимірювань щодо CYP2C19 верхня межа 90% довірчого інтервалу співвідношення для ферменту трохи перевищила перевизначений поріг 1,43. Співвідношення точкового оцінювача було близьким до одиниці, а неоднорідність вимірювань була несподівано великою. Таким чином, відхилення щодо верхньої межі довірчого інтервалу є клінічно неактуальним. <p>Безпека:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом, прийом Silexan 160 мг один раз на день добре переносився, якщо його вводили окремо та разом із коктейлем для фенотипування. Еруктація, як найбільш часто зустрічається лікування недуги, пов'язане з лікуванням, - це відомий ADR Silexan WS®1265. • Усі АЕ мали слабку та помірну інтенсивність; смерті та інших випадків SAE не сталося. • Під час дослідження не спостерігалось жодних змін, що стосуються лабораторних показників, артеріального тиску та частоти серцевих скорочень та параметрів ЕКГ.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Карлсруе, Німеччина



(підпис)

Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ Олії лаванди Silexan (WS® 1265) (<i>Lavandula angustifolia</i>)
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване, перехресне дослідження для оцінки взаємодіючого впливу 160 мг Silexan (WS® 1265) на фармакокінетику та гормональну активність та активність яєчників у 24 здорових жінок, які приймали пероральний контрацептив, що містить 0,03 мг етинілестрадіолу та 0,15 мг левоноргестрелу Кодовий номер: 750201.01.019
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 25 листопада 2009 р. по 14 травня 2010 р.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована: 27 пацієнтів фактична: 24 пацієнтки
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна:</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити потенціалу впливу 160 мг Silexan один раз на день протягом 28 днів щодо фармакокінетики обох компонентів етинілестрадіолу та левоноргестрелу, комбінованого перорального контрацептиву (КОК) Microgynon®, у 24 здорових жінок <p>Вторинна:</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити, чи впливає супресивна дія на гормональний стан та на стан яєчників, спричинений Microgynon®, при одночасному прийомі препарату, що містить Silexan Вимірювання концентрації в плазмі виходячи з рівня етинілестрадіолу та левоноргестрелу для підтвердження порівняльного рівноважного стану в обох циклах Оцінити безпеку та переносимість 160 мг Silexan один раз на добу понад 28 днів Фармакокінетичні вимірювання ліналоолу, основні метаболіту Silexan для підтвердження відповідності комплаєнса пацієнта Зміни сироваткових концентрацій статевих гормонів, які зв'язують білок (SHBG) при одночасному прийомі препарату, що містить Silexan
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване, перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	<p>Здорові жінки в менопаузі будь-якої етнічної групи у віці від 18 до 38 років.</p> <p>Індекс маси тіла (ІМТ) 18-30 кг/м²</p> <p>Учасники повинні мати звичайний цикл прийому таблеток без менструацій, в період відміни препарату.</p> <p>Учасники повинні приймати Microgynon® принаймні два цикли перед початком фази лікування та повинні бути готовими приймати Microgynon® протягом усього дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Silexan (WS® 1265) 160 мг м'які желатинові капсули, що містить 160 мг олії лаванди Евр. Фарм., Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина, номер партії: 0200905, Пероральне

	<p>введення однієї таблетки Silexan 160 мг один раз на день у дні 1 - 28 або дні 29 - 56.</p> <p><u>Комбінований оральний контрацептив</u></p> <p>Microgynon®: 1 таблетка, вкрита оболонкою з 0,03 мг етинілестрадіолу (ЕЕ) та 0,15 мг левоноргестрелу (СПГ) на день вранці протягом 21 дня, після чого наступний 7-денний період без таблеток, знову 21 день, після чого 7 днів без таблеток, партія номер: 00082807.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо, номер партії: 0200903,</p> <p>Пероральне введення однієї таблетки плацебо один раз на день</p> <p>Дні 29 - 56 або дні 1 - 28.</p>
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакокінетичні та фармакодинамічні критерії</u></p> <p>AUC_t ЕЕ та СПГ</p> <p>AUC_t визначали на основі взяття крові у такі моменти часу: перед введенням дози, 30 хвилин, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 та 24 години після дози під час відвідування 7/8 та відвідування 15/16 (або день 19/20, 20/21 або 21/22 циклу СОС).</p> <p>С_{max}, s_s та t_{max}, s_s для профілів LNG та ЕЕ, визначених під час відвідування 7/8 та відвідування 15/16 та мінімальних рівнів концентрації у плазмі крові.</p> <p>Оцінка Хогланда</p> <p>Плазмові концентрації основної діючої речовини (ліналоолу) Silexan.</p> <p>Концентрація SHBG у сироватці крові на 21 день.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Життєво важливі ознаки, рутинні лабораторні показники, побічні ефекти та схема менструацій</p>
18. Статистичні методи	<p>Біодоступність, відображену AUC_t ЕЕ та LNG, під час одночасного прийому з Silexan (тест) порівняно з плацебо (еталон) порівнювали після логарифмічної попередньої трансформації за допомогою одноваріантної ANOVA, пристосованої для перехресного дизайну. За відсутності іншої інформації, у цьому дослідженні було зроблено висновок про відсутність фармакокінетичної взаємодії, якщо 90% довірчих інтервалів для співвідношень AUC_t (Silexan/плацебо) LNG та</p>

	<p>EE були включені в стандартний діапазон 80-125%, що використовується для оцінки біоеквівалентності. Концентрації SHBG порівнювали описово після логарифмічного попереднього перетворення з використанням тієї ж одноваріантної ANOVA. Концентрації в плазмі та РК параметри LNG та EE та концентрації SHBG у сироватці крові були узагальнені з використанням описової статистики. Оцінка по Хугланду та параметри безпеки оцінювались лише описово.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом у це дослідження було включено 24 жінки з білою шкірою кавказького походження. Середній вік учасниць становив 27,3 року, середній зріст 1,67 м і середня вага тіла 61,9 кг. Середній індекс маси тіла становив 22,2 кг/м². На момент дослідження сім учасниць (29,2%) були некурящими, 8 учасниць (33,3%) курили раніше і 9 (37,5%) були курцями.</p> <p>Іноді алкоголь вживали 23 учасниці (95,8%), 1 учасниця (4,2%) ніколи не вживала алкоголю. Усі учасники були у репродуктивному віці та мали гормональну контрацепцію.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>На закінчення слід сказати, що ні фармакокінетичні параметри (AUC_t і C_{max}), ні фармакодинамічні змінні (показник Хогланда, розміри фолікулів, товщина ендометрія) або рівні гормонів (прогестероне, естрадіол та SHBG) не виявили відповідної взаємодії між Silexan та Microgynon® після комбінованого прийому протягом 1 циклу порівняно з одночасним введенням Microgynon® та плацебо.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Microgynon® плюс Silexan, а також Microgynon® плюс плацебо добре переносились 24 здоровими жінками, що мають дітородний потенціал.</p> <p>Всі НЯ були легкої або помірної інтенсивності, важких та серйозних НЯ не було. Загальна частота НЯ, оцінених як причинно-наслідкові щодо досліджуваного препарату, була вищою після комбінованого лікування Microgynon® та Silexan, ніж після прийому Microgynon® плюс плацебо. Шлунково-кишкові розлади частіше повідомлялися при прийомі препарату Silexan, ніж при застосуванні плацебо. Детальніше, в</p>

	<p>основному про ерукцію як відомий побічний ефект Silexan повідомляли лише після прийому Silexan.</p> <p>Загалом життєві показники та лабораторні показники не виявили клінічно значущих змін, пов'язаних із лікуванням, від скринінгу до подальшого обстеження. Аналогічним чином, фізичні та гінекологічні огляди не вказували на несподівані патологічні дані, спричинені лікуванням Microgynon® у комбінації з Silexan або плацебо.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Потенціалу взаємодії препарату Silexan щодо фармакокінетики EE та LNG не спостерігалось. AUC_t та C_{max} як для EE, так і для LNG були подібними після лікування Silexan та плацебо, і 90% ДІ для співвідношень знаходились у заданому діапазоні від 0,80 до 1,25.</p> <p>Медіана t_{max} становила 1,5 год для EE та 1,0 год для LNG як після лікування Silexan, так і плацебо.</p> <p>Жодного значущого клінічного впливу щодо контрацептивної ефективності використововуваного КОК виявити не вдалося. Супресивна дія на гормональний стан та стан яєчників, спричинена Microgynon®, не зазнавала впливу при одночасному прийомі препарату Silexan.</p> <p>Загалом прийом препарату Silexan 160 мг один раз на день переносився добре. Еруктація, як найбільш часте побічне явище є відомим небажаним ефектом препарату Silexan. Усі побічні явища мали помірну або середню інтенсивність, смерті та інших серйозних побічних ефектів не спостерігалось. Протягом дослідження не спостерігалось жодних змін, що стосуються лабораторних показників та артеріального тиску.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмБХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина



(підпис)

Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

7/4

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ Олії лаванди Silexan (WS® 1265) (<i>Lavandula angustifolia</i>)
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив ниркової дисфункції на безпеку, переносимість та фармакокінетику Silexan (WS® 1265) у людини Кодовий номер: 750201.01.021
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 28 квітня 2009 р. по 14 липня 2009 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Дванадцять досліджуваних було заплановано для завершення у кожній з двох досліджуваних

	<p>груп (пацієнти з важкою дисфункцією нирок та контрольні здорові суб'єкти).</p> <p>Загалом, суб'єкти, лікування яких було припинено з будь-якої іншої причини, крім побічних явищ, які, принаймні, можливо, пов'язані з дослідним препаратом (= передбачувані випадки побічних реакцій на препарат), мали бути замінені.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Метою цього дослідження було дослідити фармакокінетику, безпеку та переносимість одноразових пероральних доз 80 мг Silexan® (WS® 1265) у пацієнтів із порушеннями функції нирок щодо відповідних здорових контролів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Одноцентрове, контрольоване, відкрите дослідження з порівнянням паралельних груп, яке спочатку порівнює пацієнтів з важкою нирковою дисфункцією (REN: CLCr <30 мл/хв на 1,73 sqm BSA) із відповідними здоровими контролями (CON).</p> <p>Дизайн дослідження відповідав відповідним нормативним вимогам (CPMP / EWP / 225/02).</p>
12. Основні критерії включення	<p>N: REN: 12 пацієнтів чоловічої або жіночої статі зі стабільною хронічною нирковою дисфункцією (CLCr <30 мл/хв на 1,73 sqm BSA)</p> <p>CON: 12 відповідних контролів з CLCr >90 мл/хв на 1,73 sqm BSA</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>М'які желатинові капсули, які містять 80 мг олії лаванди (WS® 1265), що приймаються внутрішньо вранці після нічного голодування та відпочинку у досліджуваний день D01 - Номер партії №: 0200804</p> <p>Одну капсулу 80 мг Silexan® (WS® 1265) слід було вводити перорально з 240 мл запиваючої водою вранці профілюючого дня (D01) після нічного голодування та відпочинку; досліджувані мали залишатися натще до 4 годин після введення дози; як правило, жодних інших ліків не можна було вводити за 2 години до 4 годин після введення дози, за винятком випадків, коли це піддало б пацієнта надмірному ризику.</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	<p>У контрольних суб'єктів (CON), як правило, жоден супутній препарат не повинен застосовуватись протягом останнього місяця до зарахування, за винятком випадкового використання аспірину або парацетамолу, або оральних контрацептивів (якщо це можливо). У цих суб'єктів під час випробування не дозволялося приймати супутні ліки; будь-яка потреба в ліках повинна розглядатися як пов'язана з АЕ. Потреба в ліках сама по собі повинна була оцінюватися як ситуація, якій, можливо, вимагала виключення пацієнта з дослідження.</p> <p>У пацієнтів із захворюваннями нирок (REN) було прийнято, що супутню терапію, можливо, доведеться використовувати для контролю стану захворювання або для запобігання його прогресуванню. Слід брати до уваги, що переривання такого лікування може бути неприйнятним з медико-етичної точки зору. Якщо вважатиметься прийнятним, такі ліки слід застосовувати за незмінним режимом протягом усього дослідження, за винятком ранку Дня D01, коли подальші ліки не можна було приймати до 4:00 год після введення Silexan (WS® 1265), якщо це не призведе до піддавали пацієнта надмірному ризику.</p> <p>Введення будь-якого нового лікарського засобу або зміна режиму дозволеного одночасного лікування слід розглядати з точки зору прийнятності.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Анамнез Медичний огляд Оцінка самопочуття Лабораторні дослідження Інструментальні дослідження</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка частоти побічних ефектів Клінічні лабораторні дослідження</p>
18. Статистичні методи	<p>Індивідуальні дані мали бути перераховані, вибрані дані мали бути зібрані окремо; Дані списку даних учасників повинні були використовуватися для перевірки даних та для оцінки можливих відхилень протоколу та їх наслідків, наприклад, щодо віднесення до наборів даних (Набір аналізу безпеки: усі</p>

	суб'єкти, які отримували досліджуваний препарат принаймні один раз
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки (непродуктивний потенціал або медична адекватна контрацепція), кавказького походження ІМТ: 18-30 кг м ² 21 - 60 років
20. Результати ефективності	Одноразові дози Silexan (WS® 1265) дуже добре переносились, як у пацієнтів контролю, так і у пацієнтів з важкою дисфункцією нирок.
21. Результати безпеки	Одноразові дози Silexan (WS® 1265) дуже добре переносились, як у пацієнтів контролю, так і у пацієнтів з важкою дисфункцією нирок. Був один випадок побічної дії у одного контрольного суб'єкта, який страждав на помірний головний біль після введення Silexan; Подія очистилася без продовжень і була визнана не пов'язаною з впливом Silexan (WS® 1265). Серйозних НЯ не було.
22. Висновок (заключення)	Одноразові дози Silexan (WS® 1265) дуже добре переносились, як у пацієнтів контролю, так і у пацієнтів з важкою дисфункцією нирок. Був один випадок побічної дії у одного контрольного суб'єкта, який страждав на помірний головний біль після введення Silexan; Подія очистилася без продовжень і була визнана не пов'язаною з впливом Silexan (WS® 1265). Серйозних НЯ не було. Не було побічних ефектів, які призвели б до припинення терапії. Під час фізикального обстеження (зміни ЕОТ від SCR), лежачого артеріального тиску та частоти пульсу (зміни ЕОТ від SCR та зміни від вихідної лінії до дози протягом профілюючого дня) не було виявлено середніх та індивідуальних значень, що стосуються безпеки, ЕКГ з 12 відведеннями (зміни на ЕОТ від SCR) та великі клінічні лабораторні тести.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина



(підпис)
Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ Олії лаванди Silexan (WS® 1265) (<i>Lavandula angustifolia</i>)
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив печінкової дисфункції на безпеку, переносимість та фармакокінетику Silexan (WS®1265) у людини Кодовий номер: 750201.01.022
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 23 березня 2009 р. по 14 серпня 2009 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Дванадцять досліджуваних було заплановано для завершення у кожній з двох досліджуваних

	груп (пацієнти з важкою дисфункцією нирок та контрольні здорові суб'єкти).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було вивчити фармакокінетику, безпеку та переносимість одноразових пероральних доз 80 мг Silexan® (WS®1265) у пацієнтів із порушеннями функції печінки щодо відповідних контрольних параметрів.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, контрольоване, відкрите порівняння паралельних груп, в першу чергу порівняння пацієнтів із стабільним помірним цирозом печінки Дизайн дослідження відповідав відповідним нормативним вимогам (CPMP / EWP / 225/02).
12. Основні критерії включення	12 пацієнтів з печінковим цирозом печінки по класу В-класу Туркота-П'ю; Чоловіки та жінки (непродуктивний потенціал або медична адекватна контрацепція), кавказького походження ІМТ: 18-30 кг м ² 21 - 60 років 12 пацієнтів із підтрдженим стабільним хронічним печінковим цирозом - за можливості - біопсію (минулого) та наявність судинного індексу печінки (за Доплером-УЗД) ≤ 12 см / с; Чайлд-Туркотт-П'ю (СТР) класу В (сума балів: 7-9) з відсутністю відповідної енцефалопатії або асцити; супутня хвороба або супутнє лікування; відсутність завищеного ризику важкого загострення або безпосередніх ускладнень; Контрольні суб'єкти, які вважаються здоровими на основі визначених критеріїв, оцінених під час скринінгового візиту Відповідність: Група складається щонайменше з 5 чоловіків та 5 жінок (загалом 12); групи відповідають середньому віку та ІМТ (± 10% без надмірної різниці у розподілі даних)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	М'які желатинові капсули, які містять 80 мг олії лаванди (WS® 1265), що приймаються внутрішньо вранці після нічного голодування та відпочинку у досліджуваний день D01 - Номер партії №: 0200804

	<p>Одну капсулу 80 мг Silexan® (WS® 1265) слід було вводити перорально з 240 мл запиваючої водою вранці профілюючого дня (D01) після нічного голодування та відпочинку; досліджувані мали залишатися натще до 4 годин після введення дози; як правило, жодних інших ліків не можна було вводити за 2 години до 4 годин після введення дози, за винятком випадків, коли це піддало б пацієнта надмірному ризику.</p> <p>Тривалість процедур:</p> <p>Кожного суб'єкта слід було дослідити один раз, отримавши одну капсулу 80 мг Silexan (WS® 1265) вранці дня D01</p> <p>подальше фармакокінетичне профілювання до 12 годин після дозування.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	<p>У контрольних суб'єктів (CON), як правило, жоден супутній препарат не повинен застосовуватись протягом останнього 1 місяця перед зарахуванням, за винятком випадкового використання аспірину або парацетамолу, або оральних контрацептивів (якщо це можливо). У цих суб'єктів під час випробування не дозволялося приймати супутні ліки; будь-яка потреба в ліках повинна розглядатися як пов'язана з НЯ. Потреба в ліках сама по собі повинна була оцінюватися як стан, який, можливо, вимагав виходу пацієнта з дослідження.</p> <p>У пацієнтів із захворюваннями печінки (НЕР) для контролю стану захворювання або для запобігання його прогресуванню може знадобитися застосовувати супутні ліки (β-адреноблокатори, інгібітори АПФ, антагоністи альдостерону, діуретики, вітамінні добавки, силімарин тощо). Слід брати до уваги, що переривання такого лікування може бути неприйнятним з медико-етичної точки зору. Якщо вважатиметься прийнятним, такі ліки слід застосовувати за незмінним режимом протягом усього дослідження, за винятком ранку Дня D01, коли подальші ліки не можна було приймати до 4:00 год після введення Silexan (WS®1265), якщо це не призведе до</p>

	надмірному ризику.
16. Критерії оцінки ефективності	Анамнез Медичний огляд Оцінка самопочуття Лабораторні дослідження Інструментальні дослідження
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка частоти побічних ефектів Клінічні лабораторні дослідження
18. Статистичні методи	Індивідуальні дані мали бути перераховані, вибрані дані мали бути зібрані окремо; Дані списку даних учасників повинні були використовуватися для перевірки даних та для оцінки можливих відхилень протоколу та їх наслідків, наприклад, щодо віднесення до наборів даних (Набір аналізу безпеки: усі суб'єкти, які отримували досліджуваний препарат принаймні один раз
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки (непродуктивний потенціал або медична адекватна контрацепція), кавказького походження ІМТ: 18-30 кг м ² 21 - 60 років
20. Результати ефективності	Одноразові дози 80 мг Silexan (WS®1265) дуже добре переносились у контрольних суб'єктів та у пацієнтів з цирозом печінки класу В за класом СТР.
21. Результати безпеки	Під час фізикального обстеження (зміни ЕОТ від SCR), лежачого артеріального тиску та частоти пульсу (зміни ЕОТ від SCR та зміни від вихідної лінії до дози протягом дня) не було виявлено середніх та індивідуальних значень, що стосуються безпеки, ЕКГ з 12 відведеннями (зміни на ЕОТ від SCR) та великі клінічні лабораторні тести.
22. Висновок (заклучення)	Одноразові дози 80 мг Silexan (WS®1265) дуже добре переносились у контрольних суб'єктів та у пацієнтів з цирозом печінки класу В за класом СТР. В ході дослідження було зареєстровано 10 побічних явищ у 4/24 суб'єктів (CON: 1/12 суб'єктів [R102: зниження гемоглобіну та

	<p>гематокриту, кровотеча із зовнішніх гемороїдальних вузлів]; НЕР: 3/12 суб'єктів [R201: зниження гемоглобіну та гематокриту, поганий контроль діабету; R210: зниження гемоглобіну та гематокриту; R211: зниження гемоглобіну та гематокриту]). 7 НЯ у 3 учасників були діагностовані перед прийомом Silexan (WS@1265). Серйозних НЯ не було. Не було НЯ, що призвело б до припинення випробування.</p> <p>Під час фізикального обстеження (зміни ЕОТ від SCR), лежачого артеріального тиску та частоти пульсу (зміни ЕОТ від SCR та зміни від вихідної лінії до дози протягом дня) не було виявлено середніх та індивідуальних значень, що стосуються безпеки, ЕКГ з 12 відведеннями (зміни на ЕОТ від SCR) та великі клінічні лабораторні тести.</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина



(підпис)

Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ Олії лаванди Silexan (WS® 1265) (<i>Lavandula angustifolia</i>)
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Поетапне послідовне підвищення дози дослідження I фази для оцінки безпеки та переносимості одноразового прийому дози від 80 до 640 мг у здорових учасників препарату Silexan WS®1265 Кодовий номер: 750201.01.024a
6. Фаза клінічного випробування	I фаза (клінічна фармакологія)
7. Період проведення клінічного випробування	з 16 листопада 2008 р. по 18 грудня 2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	запланована: 16 пацієнтів фактична: 16 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження I фази було оцінити безпеку та переносимість однократної р.о. дози від 80 мг до 640 мг препарату Silexan WS®1265 у здорових осіб шляхом оцінки: НЯ, лабораторних даних, артеріального тиску, частоти пульсу та ЕКГ. Вторинною метою дослідження було оцінити фармакокінетику s плазми WS®1265.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження дози з зростанням дози
12. Основні критерії включення	У це дослідження були включені здорові жінки кавказького походження та чоловіки віком від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 29,9 кг/м ² .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат: Silexan WS®1265, капсули Сила дії: 80 мг та 160 мг Путь введення: перорально Доза: 80 мг (група 1, період 1) 160 мг (група 2, період 1) 320 мг (група 1, період 2) 480 мг (група 2, період 2) 640 мг (група 1, період 3)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Переносимість досліджуваного препарату оцінювали шляхом оцінки випадків аномальних результатів у вимірах об'єктивної переносимості, як описано нижче: життєво важливі параметри, такі як ЧСС і АТ, а також поява НЯ після введення препарату.
17. Критерії оцінки безпеки	Частота несприятливих явищ Зміна лабораторних показників та життєвих показників

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Концентрації ліналоолу та ліналілацетату були перераховані за дозою Silexan WS® 1265 та статтю. Дескриптивну статистику розраховували для концентрацій у плазмі за часовим пунктом та для фармакокінетичних (ФК) параметрів, також розбитих за групами по дозах, дозою та статтю.</p> <p>Були сформовані графіки концентрації та часу.</p> <p>Дані про безпеку були перераховані індивідуально, а підсумкові статистичні дані були отримані під впливом типу лікування та дози Silexan WS®1265.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Жінки кавказького походження та чоловіки віком від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 29,9 кг/м².</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Дванадцять учасників, за винятком учасника 206, який відмовився від своєї згоди після першого періоду (див. Пункт 11.1), отримували 160 мг препарату Silexan WS®1265 натщесерце (T1) та після стандартного нежирного сніданку (T2).</p> <p>Жоден з цих 12 суб'єктів не мав жодного відхилення від протоколу, що заважало б фармакокінетичному аналізу. Для фармакокінетичних даних цих 12 суб'єктів особливі процедури обробки даних не потрібні.</p> <p>Для ліналілацетату лише чотири вимірювання були вище нижнього LOQ, і тому визначення фармакокінетичних параметрів неможливо було виконати.</p> <p>Порівняння прийому 160 мг Silexan WS®1265 натщесерце та прийому незабаром після нежирного сніданку показало наступні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Можна виключити вплив їжі на ступінь всмоктування ліналоолу (вираженого як AUC) після прийому Silexan WS®1265. Встановлено, що середній коефіцієнт AUC (годування натщесерце) становив 1,07, пов'язаний із 90% довірчим інтервалом (0,92, 1,25). • Порівняно з умовами голодування, в умовах годування середні пікові концентрації

	<p>ліналоолу в плазмі крові знизилась до 74%. Однак висока мінливість у межах суб'єкта (61%) призвела до відповідного 90% довірчого інтервалу (0,49, 1,12). Таким чином, не можна виключити харчовий вплив на C_{max}.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Були наявні докази того, що на час досягнення пікової концентрації ліналоолу (t_{max}), а також на середній час перебування впливала їжа. Дев'ять із 12 суб'єктів продемонстрували відстрочені значення t_{max} ліналоолу в умовах годування порівняно з t_{max} у стані голодування. Медіана різниці (годування мінус натще) була розрахована як 1,31 години, пов'язана з 90% довірчим інтервалом (0,25, 2,00) год. У середньому середній час перебування (МРТ) становив 5,1 год після прийому їжі та 3,4 год у стані голодування. • Кінцевий період напіввиведення ліналоолу ($t_{1/2}$) не впливав на їжу.
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Під час цього дослідження не спостерігалось смерті та інших серйозних недуг. Усі недуги мали незначну інтенсивність. Жоден із випробовуваних достроково не припинив дослідження через НЯ. • Не було відповідної різниці щодо загальної кількості суб'єктів, які страждають на потенційно пов'язані недуги; частота АЕ, для яких неможливо виключити причинно-наслідковий зв'язок, була порівнянна між введенням 160 мг Silexan WS®1265 натще (7 суб'єктів, 8 НЯ) та введенням після прийому їжі без жиру (9 суб'єктів, 10 НЯ). • Серед потенційно обумовлених НЯ запах при диханні, відрижка та втома спостерігались у більш ніж одного суб'єкта на схему лікування. Запах дихання та відрижка - це очікувані побічні ефекти препарату Silexan WS®1265, тоді як втома може бути пов'язана з незручними умовами в одиниці першої фази. Відрижки (3 суб'єкти) були зареєстровані лише у пацієнтів, які отримували препарат Silexan WS®1265 після їжі, не збагаченої жиром • І те, і інше, введення 160 мг препарат Silexan WS®1265 натщесерце та після їжі, не збагаченої жирами, вважалось безпечним і загалом добре переносилось. Клінічно значущих відхилень щодо лабораторних

	параметрів безпеки, життєвих показників, ЕКГ та фізичного стану суб'єктів не спостерігалось.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом, введення Silexan WS®1265 до дози 640 мг є безпечним і, як правило, добре переноситься з урахуванням випадків НЯ, життєвих показників, лабораторних параметрів безпеки, кліренсу креатиніну та ЕКГ. Під час цього дослідження не спостерігалось смерті та інших випадків САЕ, і жоден АЕ не був класифікований як серйозний. • Частота випадків НЯ була найвищою після прийому двох найвищих доз, 480 мг та 640 мг Silexan WS® 1265. • Вплив ліналоолу (C_{max} та AUC) збільшувався із збільшенням доз Silexan WS®1265. • Пропорційність дози параметрів ПК ліналоолу можна вважати з урахуванням діапазону доз від 320 мг до 640 мг Silexan WS®1265. Більш пропорційне збільшення показників експозиції ліналоолу було продемонстровано між 80 і 320 мг. • Кінцевий період напіввиведення коливався від 6 до 7 годин. • Концентрації ліналіацетату > 2 нг / мл (LOQ) можна було виявити лише в дуже незначні моменти часу у деяких суб'єктів, переважно після введення найвищої дози Silexan WS®1265 (640 мг).

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина



(підпис)

Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ Олії лаванди Silexan (WS® 1265) (<i>Lavandula angustifolia</i>)
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване перехресне дослідження на здорових добровольцях для вивчення впливу їжі на біодоступність та фармакокінетику ліналоолу після перорального прийому одноразової дози 160 мг препарату Silexan WS®1265 Кодовий номер: 750201.01.024b
6. Фаза клінічного випробування	I фаза (клінічна фармакологія)
7. Період проведення клінічного випробування	з 09 грудня 2008 р. по 26 лютого 2009 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина

9. Кількість досліджуваних	запланована: 13 пацієнтів фактична: 12 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою I фази дослідження було оцінити вплив їжі на біодоступність та фармакокінетику ліналоолу після одноразового прийому 160 мг препарату Silexan WS®1265 Вторинною метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість пероральної дози 160 мг препарату Silexan WS®1265 та фармакокінетика ліналілацетату
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	У це дослідження були включені здорові жінки кавказького походження та чоловіки віком від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 29,9 кг/м ² .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікування: капсула Silexan WS®1265 Міцність: 160 мг Доза: 160 мг Серія: 0200806 (капсули Silexan WS®1265) Усі учасники отримували разову дозу 160 мг препарату Silexan WS®1265 натщесерце (T1), а також після стандартизованої їжі, багатой жирами (T2).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Співвідношення (годування/голодування) фармакокінетичних (ПК) параметрів AUC, AUC (0-тз) та C _{max} ліналоолу були основними основними критеріями. Основною метою дослідження було дослідження впливу їжі, не збагаченої жирами, на біодоступність та параметри ФК ліналоолу. Для цього середні співвідношення «годування / голодування» з 95% довірчими інтервалами були розраховані для параметрів ПК AUC, AUC (0-тз) і C _{max} . Вторинно, оцінювали біодоступність та параметри ФК ліналілацетату після пероральної

91

	<p>дози 160 мг Silexan WS®1265 в умовах голодування та годування.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Частота несприятливих явищ</p> <p>Зміна лабораторних показників та життєвих показників</p>
18. Статистичні методи	<p>Концентрації ліналоолу та ліналіацетату, якщо такі були доступні, були перераховані за предметом та станом лікування. Описова статистика була розрахована для плазмових концентрацій за часовим пунктом та для параметрів ФК, також розбитих за станом лікування та статтю. Були сформовані графіки концентрації та часу. Біодоступність оцінювали дисперсійним аналізом (ANOVA).</p> <p>Дані про безпеку були перераховані окремо, а узагальнена статистика була сформована за станом лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Жінки кавказького походження та чоловіки віком від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 29,9 кг/м².</p>
20. Результати ефективності	<p>Дванадцять учасників, за винятком учасника 206, який відмовився від своєї згоди після першого періоду (див. Пункт 11.1), отримували 160 мг препарату Silexan WS®1265 натщесерце (T1) та після стандартного нежирного сніданку (T2).</p> <p>Жоден з цих 12 суб'єктів не мав жодного відхилення від протоколу, що заважало б фармакокінетичному аналізу. Для фармакокінетичних даних цих 12 суб'єктів особливі процедури обробки даних не потрібні.</p> <p>Для ліналіацетату лише чотири вимірювання були вище нижнього LOQ, і тому визначення фармакокінетичних параметрів неможливо було виконати.</p> <p>Порівняння прийому 160 мг Silexan WS®1265 натщесерце та прийому незабаром після нежирного сніданку показало наступні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Можна виключити вплив їжі на ступінь всмоктування ліналоолу (вираженого як AUC) після прийому Silexan WS®1265. Встановлено, що середній коефіцієнт AUC (годування

	<p>натщесерце) становив 1,07, пов'язаний із 90% довірчим інтервалом (0,92, 1,25).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порівняно з умовами голодування, в умовах годування середні пікові концентрації ліналоолу в плазмі крові знизились до 74%. Однак висока мінливість у межах суб'єкта (61%) призвела до відповідного 90% довірчого інтервалу (0,49, 1,12). Таким чином, не можна виключити харчовий вплив на C_{\max}. • Були наявні докази того, що на час досягнення пікової концентрації ліналоолу (t_{\max}), а також на середній час перебування впливала їжа. Дев'ять із 12 суб'єктів продемонстрували відстрочені значення t_{\max} ліналоолу в умовах годування порівняно з t_{\max} у стані голодування. Медіана різниці (годування мінус натще) була розрахована як 1,31 години, пов'язана з 90% довірчим інтервалом (0,25, 2,00) год. У середньому середній час перебування (MPT) становив 5,1 год після прийому їжі та 3,4 год у стані голодування. • Кінцевий період напіввиведення ліналоолу ($t_{1/2}$) не впливав на їжу.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Під час цього дослідження не спостерігалось смерті та інших серйозних недуг. Усі недуги мали незначну інтенсивність. Жоден із випробовуваних достроково не припинив дослідження через АЕ. • Не було відповідної різниці щодо загальної кількості суб'єктів, які страждають на потенційно пов'язані недуги; частота АЕ, для яких неможливо виключити причинно-наслідковий зв'язок, була порівнянна між введенням 160 мг Silexan WS®1265 натще (7 суб'єктів, 8 АЕ) та введенням після прийому їжі без жиру (9 суб'єктів, 10 АЕ). • Серед потенційно обумовлених НЕ запах дихання, відрижка та втома спостерігались у більш ніж одного суб'єкта на схему лікування. Запах дихання та відрижка - це очікувані побічні ефекти препарату Silexan WS®1265, тоді як втома може бути пов'язана з незручними умовами в одиниці першої фази. Відрижки (3 суб'єкти) були зареєстровані лише у пацієнтів, які отримували препарат Silexan WS®1265 після їжі, не збагаченої жиром

	<ul style="list-style-type: none">• І те, і інше, введення 160 мг препарат Silexan WS®1265 натщесерце та після їжі, не збагаченої жирами, вважалось безпечним і загалом добре переносилось. Клінічно значущих відхилень щодо лабораторних параметрів безпеки, життєвих показників, ЕКГ та фізичного стану суб'єктів не спостерігалось.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none">• Можна виключити відповідний харчовий вплив на ступінь всмоктування ліналоолу (вираженого як AUC) після введення Silexan WS®1265. Встановлено, що середній коефіцієнт AUC (годування натщесерце) становив 1,07, пов'язаний із 90% довірчим інтервалом (0,92, 1,25).• Було виявлено незначне загальне зниження C_{max} ліналоолу після прийому їжі порівняно із станом голодування. Однак, порівняння C_{max} у пацієнтів, що харчуються, та натошад натошак, виявило дуже різні результати в протилежних напрямках. Були дані про харчовий ефект щодо часу досягнення максимальної концентрації ліналоолу (t_{max}) та щодо середнього часу перебування (MRT). Медіана різниці t_{max} (годування мінус натще) становила 1,31 години, пов'язана з 90% довірчим інтервалом (0,25, 2,00). В середньому MRT становив 5,1 год після прийому їжі та 3,4 год у стані голодування.• Серед потенційно обумовлених НЯ запах дихання, відрижка та втома спостерігались у більш ніж одного суб'єкта на схему лікування. Повідомлялося про відрижку лише у трьох суб'єктів, які отримували Silexan WS®1265 після їжі, не збагаченої жирами, але кореляція з рівнем ліналоолу в плазмі не була впізнаваною (у 2 з цих пацієнтів рівні плазми були нижчими під час годування в порівнянні з умовами голодування).• І те, і інше, введення 160 мг препарату Silexan WS®1265 натщесерце та після обіду, не збагаченого жирами, вважалось безпечним і, як правило, добре переноситься щодо неінфекційних захворювань. Істотних відхилень щодо лабораторних параметрів безпеки, життєво важливих показників, ЕКГ та фізичного стану суб'єктів не спостерігалось. Усі недуги мали незначну інтенсивність. Смерть, інші серйозні або важливі з медичної точки зору НЯ не сталися.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина

94


(підпис)

Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ Олії лаванди Silexan (WS® 1265) (<i>Lavandula angustifolia</i>)
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне дослідження для оцінки переносимості та фармакокінетики ліналоолу після багаторазового щоденного прийому 160 мг та 320 мг препарату Silexan WS®1265 протягом двох тижнів у здорових чоловіків та жінок. Кодовий номер: 750201.01.024c
6. Фаза клінічного випробування	I фаза (клінічна фармакологія)
7. Період проведення клінічного випробування	з 27 січня 2009 р. по 07 травня 2009 р.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована: 25 пацієнтів фактична: 25 пацієнтів (13 чоловіків і 12 жінок)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою була оцінка переносимості багаторазового перорального прийому 160 мг та 320 мг Silexan (WS®I265) один раз на день протягом 2 тижнів у здорових чоловіків та жінок. Вторинними цілями була оцінка фармакокінетики рівноважного стану ліналоолу та ліналіацетату. Крім того, планувалося оцінити елімінацію ліналоолу з сечею за допомогою зразка 24-годинної проби сечі.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне дослідження
12. Основні критерії включення	У це дослідження повинні були бути включені здорові чоловіки та жінки непродуктивного віку кавказького походження віком від 18 до 45 років та з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,0 до 29,9 кг/м ² .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Група 1: капсула Silexan WS®1265 Сила дії: 160 мг або сілексан, що відповідає капсулі плацебо Спосіб застосування: перорально Час і частота: P1 0d00 до 14d00, разова доза протягом 15 днів, приблизно о 08:00 ранку натщесерце, разом з 240 мл водопровідної води кімнатної температури Група 2: капсула Silexan WS®1265 Сила дії: 320 мг або Silexan WS®I265, що відповідає капсулі плацебо Спосіб застосування: перорально Час і частота: Silexan WS®I265 капсула м'яка 320 мг або капсула Silexan, що відповідає плацебо, перорально, дорівнює Групі 1
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	-

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Суб'єкти вважалися придатними для аналізу безпеки (SAF: Зразок безпеки), якщо їм дозували і якщо після введення дози була проведена хоча б одна оцінка безпеки. Дані випробовуваних, які кинули навчання, використовувались для оцінки з максимальною можливістю.</p> <p>Суб'єкти вважалися придатними для аналізу РК (PKS: Зразок РК), якщо їх дозували, якщо були доступні всі вимірювання для визначення параметрів РК у стаціонарному стані та якщо не було значних відхилень протоколу, що впливали на статистичний аналіз.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Частота несприятливих явищ</p> <p>Зміна лабораторних показників та життєвих показників</p>
18. Статистичні методи	<p>Основні фармакокінетичні (ФК) параметри, що передбачають багаторазове дозування: AUC_{π}, ss, C_{max}, SS, C_{min}, SS, ct, $ough$, SS, $c.v.$, SS, $PTF\%$, R_A (AUC), R_A (C_{max}), R (AUC)</p> <p>Основні параметри ФК для дослідження пропорційності дози:</p> <p>AUC_{norm}, AUC (0-tJ, pop, $spsh$, pop, AUC „, ss, pop, C_{max}, SS, pop Інші параметри РК:</p> <p>AUC, AUC (0-tJ, C_{max}, $1 =$, AUC_{extrap}, $t_{1/2}$, CL / f, V_D V_{ss}, MRT, $AUMC$</p> <p>Концентрації та параметри РК ліналоолу та ліналацетату, якщо вони були доступними, перераховувались за статтю, дозою та, де можливо, через день випробування за допомогою відповідної описової статистики.</p> <p>Концентрація</p> <p>були побудовані графіки порівняно з часом. Описова статистика була розрахована для плазмових концентрацій від статі та дози для кожної точки часу відбору проб. Концентрації сечі аналізували за допомогою описової статистики, якщо вона застосовується.</p> <p>Для дослідження стаціонарного стану, мінімальні значення на дні 6, 8, 10, 12 та 14 були дослідно оцінені та графічно відображені в дозовій групі (індивідуально та середньостатистично). Крім того, 95% довірчих інтервалів (ДІ) були отримані для середнього співвідношення R (AUC) для обох</p>

	<p>груп. Очікувалось, що коефіцієнт R (AUC) буде 1 у стаціонарному стані за умови лінійної кінетики.</p> <p>Для дослідження пропорційності дози були проаналізовані відповідні параметри шляхом аналізу варіації (ANOVA), включаючи дозу як ефект класу в моделі.</p> <p>Дані про безпеку включали зареєстровані небажані явища (НЯ), лабораторні параметри безпеки, включаючи результати аналізу сечі та кліренсу креатиніну, а також життєво важливі показники артеріального тиску та частота серцевих скорочень (ЧСС) і перераховувались окремо, а підсумкові статистичні дані були сформовані за статтю та дозою (AEs), плюс часовий момент (лабораторія безпеки) та доза та часовий момент (життєво важливі показники).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Жінки кавказького походження та чоловіки віком від 18 до 45 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 29,9 кг/м².</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Для ліналоолу стаціонарний стан вже був досягнутий після шостої дози. • У рівноважному стані C_{max}, ss збільшувався на 59% після дози 160 мг, як для чоловіків, так і для жінок. Після 320 мг спостерігалось збільшення на 80% у чоловіків, тоді як у жінок спостерігалось збільшення. • Біодоступність ліналоолу (AUC) була приблизно подвоєна у пацієнтів чоловічої статі після багаторазового введення порівняно з одноразовим дозуванням обох доз. У суб'єктів жіночої статі збільшення було менш вираженим. • Результати дослідження підтвердили припущення про пропорційність дози між 160 і 320 мг Сілексану як для одноразової, так і для багаторазової дози.
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Смерть та інші випадки SAE не сталися. • Усі НЯ були слабкої інтенсивності. Жоден з випробовуваних не припинив роботу через НЯ. • Під час лікування один раз на добу протягом 15 днів 8/9 суб'єктів повідомляли про 18 НЯ після прийому 160 мг, 9/9 суб'єктів повідомляли про 18 НЯ після прийому 320 мг

	<p>Silexan WS®1265, а 3/7 суб'єктів повідомляли про шість НЯ під час плацебо лікування (об'єднані дані).</p> <p>Рівень захворюваності на НЯ був порівняним між двома введеними дозами Silexan WS®1265.</p> <ul style="list-style-type: none">• Потенційно атрибутивні НЯ мали місце у 8/9 суб'єктів під час прийому 160 мг (17 випадків) та у 9/9 суб'єктів під час прийому 320 мг Silexan WS®1265 (14 подій). Під час лікування плацебо шість НЕ у 3/7 пацієнтів вважались потенційно властивими.
22. Висновок (заклучення)	<p>Фармакокінетика:</p> <ul style="list-style-type: none">• Стабільний стан ліналоолу був досягнутий вже після шостої дози.• У рівноважному стані C_{max}, ss збільшувався (порівняно з результатами першої дози) 60% після дози 160 мг послідовно для чоловіків та жінок. Після прийому дози 320 мг спостерігалось збільшення на 80% у чоловіків, тоді як у жінок не спостерігалось збільшення.• Біодоступність ліналоолу була майже подвоєна у суб'єктів чоловічої статі після багаторазового введення порівняно з одноразовим вживанням обох доз Сілексану. У суб'єктів жіночої статі збільшення було менш вираженим.• Результати дослідження підтвердили припущення про пропорційність дози між 160 і 320 мг Silexan WS®1265 як для одноразового, так і для багаторазового дозування. <p>Безпека:</p> <ul style="list-style-type: none">• Тенденції до більшої кількості АЕ при вищій дозі Сілексану не було.• Частота захворюваності на НЕ була порівняною між двома введеними дозами 160 мг та 320 мг. Всі зареєстровані ЕЕ мали незначну інтенсивність.• Незалежно від досліджуваного лікування, найпоширенішим АDR була еруктація, яка, за оцінками, була пов'язана з досліджуваним лікуванням у всіх випадках. Цей висновок узгоджується із короткою характеристикою препарату, що описує відрижку до очікуваного побічного ефекту Silexan WS®1265. Один із

	<p>випадків в томи вважався можливим пов'язаним із Silexan WS @ 1265, а всі інші випадки вважалися малоймовірними, пов'язаними з дослідженням.</p> <p>прийом ліків.</p> <p>• Загалом багаторазове введення 160 мг та 320 мг Silexan WS @ 1265 добре переносилось з урахуванням випадків АЕ, життєвих показників, лабораторних показників, включаючи параметри піналізу, кліренс креатиніну та параметри ЕКГ. Усі неінфекційні захворювання були легкої інтенсивності та вирішувались до кінця цього дослідження. Жодної смерті та інших випадків SAE не сталося.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина



(підпис)

Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.

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
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЛАЗЕЯ Олії лаванди Silexan (WS® 1265) (<i>Lavandula angustifolia</i>)
2. Заявник	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
3. Виробник	<u>Виробництво продукції in bulk:</u> «Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ», Німеччина <u>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серій:</u> «Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Відома діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження IIIb фази для доведення ефективності, безпеки та переносимості препарату Silexan (WS®1265) у пацієнтів зі змішаною тривогою та депресивним розладом Кодовий номер: 750201.01.035 EudraCT No. 2012-000438-21
6. Фаза клінічного випробування	IIIb фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 19 листопада 2012 р. по 05 лютого 2014 р.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована: 348 пацієнтів фактична: 315 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основна мета:</u></p> <p>Метою цього клінічного випробування було довести ефективність препарату Silexan (WS® 1265) при лікуванні пацієнтів зі змішаною тривожністю та депресивним розладом, порівнюючи зміну загального балу НАМА та загального балу MADRS в межах початку дослідження та 10 тижнем між Silexan і плацебо.</p> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none">- Порівняти Silexan (WS® 1265) та плацебо щодо вторинних змінних показників ефективності.- Порівняти Silexan (WS®1265) та плацебо з урахуванням кінцевих показників безпеки та переносимості (частота та тип побічних явищ, частота пацієнтів, які передчасно припиняють дослідження через неефективність або нестерпність досліджуваного препарату, зміну лабораторних показників та життєво-важливих показників).
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження III фазі з паралельною групою
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти з діагнозом змішана тривога та депресивний розлад (МКБ-10, F41.2), вік від 18 до 65 років, амбулаторне лікування спеціалізованим лікарем, загальний бал НАМА ≥ 18 з пунктом 1 „тривожний настрій” ≥ 2 (середній рівень) та пункт 6 „депресивний настрій“ ≥ 2 (середній рівень). Пацієнтів виключали, якщо протягом 6 місяців до початку дослідження було виявлено будь-який клінічно важливий психіатричний або неврологічний діагноз, крім показань дослідження, ризик суїциду або попередньої спроби самогубства або чіткого прояву аутоагресивної поведінки (MADRS, пункт 10 ≥ 2), дані анамнезу або докази зловживання</p>

	алкоголем та / або наркотичними речовинами, зокрема, седативних, снодійних та анксиолітичних засобів, поточне використання інших психотропних препаратів протягом 30 днів до початкового відвідування або немедичне психіатричне лікування (наприклад, специфічна стандартизована психотерапія) було дано під час дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фаза скринінгу (3 - 7 днів): лікування не проводиться Подвійний сліпий етап лікування (1-й день - 70-й день; 10 тижнів): Пацієнти групи препарату Silexan WS® 1265 отримали одну м'яку капсулу, що містить 80 мг лавандової олії (SMC 7563, партія № 0201207).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Фаза скринінгу (3 - 7 днів): лікування не проводиться Подвійний сліпий етап лікування (1-й день - 70-й день; 10 тижнів): Пацієнти групи плацебо отримували одну капсулу, що містить плацебо, що відповідає препарату Silexan (SMC 7563P, партія № 0201206).
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні змінні ефективності: - Індивідуальна різниця загального балу НАМА між вихідним рівнем та кінцем лікування (10 тижнів або кінець лікування у разі передчасного закінчення дослідження) - Індивідуальна різниця загального балу MADRS між вихідним рівнем та кінцем лікування (10 тижнів або кінець лікування у разі передчасного закінчення дослідження) Вторинні змінні ефективності: - Критерії відповіді на основі загального балу НАМА, загального балу MADRS, клінічної загальної шкали вражень, шкали інвалідності Шихана - Індивідуальні відмінності наступних змінних результатів між початковим рівнем та кінцем лікування:

	<ul style="list-style-type: none"> o НАМА підрезультати соматичної тривоги та психічної тривожності o Одиничні предмети шкали НАМА o Загальний бал HADS o HADS тривожність та депресія o Шкала тривожності за станом-ознаками o Клінічна глобальна шкала вражень o Шкала інвалідності Шихана o Загальний бал короткого опитування здоров'я (SF-36) o Індивідуальні бали короткого опитування здоров'я (SF-36)
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні ефекти • Лабораторні дослідження • Життєво важливі ознаки • ЕКГ • Фізичний огляд
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Тестові проблеми розглядалися з використанням апріорно упорядкованих гіпотез (Maurer, Hothorn, Lehmacher, 1995). На першому етапі було досліджено, чи Silexan WS® 1265 перевершує плацебо щодо симптомів тривоги, як оцінюється загальним балом НАМА. Якщо відповідну нульову гіпотезу (плацебо є принаймні такою ж ефективною, як Silexan WS® 1265 щодо симптомів тривоги), можна відхилити, то нульова гіпотеза, яка стверджує, що Silexan WS® 1265 перевершує плацебо щодо симптомів депресії, оцінена загальною сумою MADRS оцінка може бути перевірена. Нульові гіпотези були перевірені за допомогою аналізу коваріантності з групою, центром лікування факторів та коваріантним вихідним значенням відповідного загального балу (НАМА або MADRS). Розраховано одностороннє значення p тесту для контрастної групи лікування Silexan WS® 1265 - плацебо в описаній вище моделі ANCOVA. У поточному проміжному аналізі нульову гіпотезу було відхилено (перевагу Silexan WS® 1265 статистично значущою), якщо відповідне значення p було щонайбільше $\alpha_1 = 0,0152$ (одностороннє). Якщо значення p було щонайменше $\alpha_0 = 0,20$ (односторонній), неприйняття статистично значущої переваги було прийнято, і нульова гіпотеза повинна була бути збережена. Якщо спостережуване значення p знаходиться між α_0 та α_1, остаточне рішення не може бути прийняте на проміжній стадії аналізу (Bauer</p>

	<p>and Köhne, 1994). Первинний аналіз базувався на FAS з відсутніми значеннями, заміненіми останніми перенесеними спостереженнями. Крім того, був проведений аналіз за протоколом, щоб продемонструвати надійність результатів</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>218 пацієнтів були жінками та 97 – чоловіками. Європеїдної раси, віком від 18 до 65 років.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинними змінними результату для аналізу були зміна загального балу НАМА між вихідним показником та 10 тижнем (або закінченням лікування у разі передчасного закінчення дослідження) та зміна загального балу MADRS між вихідним показником та 10 тижнем (або закінченням лікування у випадку передчасного припинення лікування). Групи лікування були добре збалансованими на початковому рівні щодо оцінки ефективності. Середній загальний бал НАМА становив $25,7 \pm 5,2$ у групі плацебо та $25,7 \pm 5,6$ у групі Silexan WS® 1265; аналогічно загальний бал MADRS становив $22,1 \pm 6,1$ у групі плацебо та $22,0 \pm 6,4$ у групі Silexan WS® 1265.</p> <p><u>Результати ефективності - підтверджувальний аналіз</u></p> <p>Одностороннє значення р t-критерію контрастності групи лікування Silexan WS® 1265 - плацебо в моделі ANCOVA з групою факторів лікування, центром та коваріантним базовим значенням відповідного загального балу (НАМА або MADRS) було обчислюється. Скоригована різниця в групі лікування у зміні від вихідного рівня до 10 тижня у загальному балі НАМА становила - 2,47 бала з 95% довірчим інтервалом [-4,471; -0,477]. Отримане одностороннє значення 0,0077 було менше, ніж апріорно визначена межа $\alpha 1 = 0,0152$. Отже, перевага Silexan WS® 1265 над плацебо щодо тривожності може бути продемонстрована на проміжному етапі, а друга нульова гіпотеза може бути перевірена. Скоригована різниця в групі лікування у зміні від вихідного рівня до 10 тижня в загальному балі MADRS становила -3,25 бала з 95% довірчим інтервалом [-5,144; -1,362]. Отримане одностороннє значення р 0,0004 також було меншим за визначену апріорі межу $\alpha 1 = 0,0152$, таким чином,</p>

	<p>відповідну нульову гіпотезу можна було б відкинути.</p> <p>Оскільки обидва підтверджуючі аналізи змогли продемонструвати значну перевагу Silexan WS® 1265 над плацебо, первинні цілі дослідження виконані.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><u>Аналіз безпеки</u></p> <p><u>Ступінь впливу</u></p> <p>Експозиція пацієнтів була дуже схожою в обох групах лікування: середня експозиція в групі плацебо становила $67,9 \pm 12,8$ днів із медіаною (діапазон) 70,0 (1-80) днів; у групі Silexan WS® 1265 відповідна кількість групи плацебо становила $66,9 \pm 14,9$ днів із медіаною (діапазон) 70,0 (7-84) днів.</p> <p>Під час активного лікування та подальшої дводенної фази ризику частота та щільність АЕ були дуже низькими та подібними у плацебо та у групі Сілексан (WS® 1265) із частотою захворюваності 22,8% проти 25,0% та щільністю захворюваності 0,0050 і 0,0049 подій на день пацієнта. Найбільш частими НЕ (частотою у понад 3 пацієнтів загалом) були еруктації, які спостерігались у 16 пацієнтів (10%) у групі Silexan WS® 1265 та у жодного з пацієнтів, які отримували плацебо; головний біль, який спостерігався у 9 (5,7%) пацієнтів з плацебо та у 4 (2,5%) пацієнтів Silexan WS® 1265; назофарингіт (8 пацієнтів з плацебо (5,1%) проти 3 пацієнтів Silexan WS® 1265 (1,9%)); діарея (4 пацієнти з плацебо (2,5%) проти 2 пацієнтів Silexan WS® 1265 (1,3%)); нудота (1 пацієнт із плацебо (0,6%) проти 3 пацієнтів Silexan WS® 1265 (1,9%)). Єдиною помітною різницею частоти захворюваності була частота ерукцій у групі Silexan WS® 1265.</p> <p>Відрижка є відомим побічним ефектом у пацієнтів, які отримують пероральне лікування Silexan WS® 1265.</p> <p><u>Лабораторні параметри</u></p> <p>Для будь-яких лабораторних показників не спостерігалось відповідних відмінностей між групами лікування або часовими точками. Що стосується окремих параметрів, то після прийому препарату Silexan WS® 1265 було зафіксовано лише одну побічну подію (подальше зниження лейкоцитів), яка була оцінена як не пов'язана з досліджуваним препаратом. Жодних відповідних сигналів безпеки не було виявлено.</p> <p><u>Інші оцінки безпеки</u></p>

	<p>Жодних відповідних змін не вдалося виявити в оцінці життєвих показників, фізичному обстеженні та ЕКГ наприкінці фази лікування.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Отже, мета дослідження була досягнута вже за допомогою поточного проміжного аналізу, і дослідження не буде продовжено. Цей проміжний аналіз є остаточним аналізом дослідження, і більше пацієнтів набирати та лікувати не буде. Оцінка PPS виявила подібні результати, як підтверджувальний аналіз FAS. Крім того, результати, засновані на спостережуваних випадках, підтвердили результати на основі останнього спостереження, перенесеного для FAS та PPS.</p> <p>Результати дослідження підтверджують ефективність препарату Silexan у пацієнтів із субсиндромальними тривожними розладами. Silexan також покращує симптоми тривоги та симптоми депресії, але є більш ефективним у пацієнтів з переважною тривожністю. Крім того, Silexan полегшує порушення фізичного та психічного самопочуття, пов'язані з тривогою.</p> <p>Частота та щільність НЕ були дуже низькими та подібними у плацебо та у групі Silexan WS® 1265. За винятком випадків відригування у групі Silexan WS® 1265, відмінностей у групі лікування щодо частоти підозр на АЕ не спостерігалось. Відрижка є очікуваним неблагополучним шляхом через встановлений профіль безпеки Silexan WS® 1265. Silexan WS® 1265 не мав шкідливого впливу на лабораторні заходи, фізичні дані та життєві показники. Загалом Silexan WS® 1265 переносився добре.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ,
Карлсруе, Німеччина



(підпис)
Редчиць Н.В.

без печатки, на підставі довіреності від 05.02.2020 р.