



Appendix 29
to the Order on the expertise of the
registration materials for the medicinal
products submitted for state registra-
tion (renewal of registration), as well as
expertise of materials concerning mak-
ing variations in registration materials
during the validity period of marketing
authorization
(p. 4 of chapter IV)

REPORT about pre-clinical trials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT (MARKETING AUTHORIZATION NO., IF AP- PLICABLE):	Spasmovax, 40 mg/4ml solutions for injections		
1) TYPE OF THE MEDICINAL PRODUCT REGIS- TERED OR PLANNED FOR REGISTRATION	Medicinal product with a complete dossier (autonomous dossier)		
2) TRIALS PERFORMED	<input checked="" type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	If no, justify
2. PHARMACOLOGY: phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzene) is a non-atropinic antispasmodic agent used by oral or intravenous/intramuscular (i.v. / i.m.) for its spasmolytic properties against the smooth muscles of the urinary and biliary tracts. Phloroglucinol inhibits the catechol-O-methyl transferase (COMT), thus inducing a relaxation of the smooth muscle; its antispasmodic effects are well documented in in vitro and in vivo models and they are confirmed by widespread clinical use.			
1) PRIMARY PHARMACOLOGY	Smooth muscle relaxing activities of phloroglucinol have been described since 1962 (Cahen, 1962A; Cahen, 1962B; Cahen, 1962D). Phloroglucinol has shown an inhibitory activity on the smooth muscle cells of urinary and biliary (Oddi's sphincter) tracts, both in vitro (Cahen, 1962A) and in vivo (dog) (Cahen, 1962B). Its effects are evident on contracted - but not on normally relaxed - smooth muscle; moreover, the spasmolytic effects are not mediated through the cholinergic receptors (Cahen, 1962D). Phloroglucinol increases the coronary flux in rabbit isolated perfused heart, reduces the barium chloride-induced contraction of smooth muscle cells, and antagonizes the acetylcholine- and histamine-induced		

1

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

R.E.A. 1270560 – Cap.Soc. € 1.769.000,00 i.v. – P.IVA 10771570158 – Cod.Fisc. e Iscr. Reg. Impr. di Milano: 09098120158
Direzione e coordinamento ex art. 2497 C.C. e segg.: IdB Holding S.p.A.



SCHARPER

	contractions. In vivo, phloroglucinol reduces pressure in biliary duct. No effect on vessel smooth muscle and blood pressure is observed (Cahen, 1962D).
2) SECONDARY PHARMACOLOGY	The secondary pharmacology studies were carried out after oral administration.
3) SAFETY PHARMACOLOGY	Cardiovascular effects were investigated in rabbits after intraduodenal (100-200 mg/kg) and i.v. (10-20 mg/kg) administration. Effects were recorded for 60 min and 120 min, respectively, after i.v. and intraduodenal administration. The authors concluded that Spasmex do not induce any cardiovascular effect at doses up to 15 times the daily therapeutic dose (Roussel Maestretti, 1984; Cattabeni F. Relazione farmacotossicologica- Università di Urbino, 19/12/1984).
4) PHARMACODYNAMIC INTERACTIONS	No pharmacodynamic drug interaction has been investigated
<p>3. PHARMACOKINETICS: studies were carried out in rats and mice using tritiated phloroglucinol (CIR, 1995; Fujie and Ito, 1972). Plasma half-life was 15 min. Distribution studies in rats showed that phloroglucinol is mainly distributed to kidney and liver and, to a lesser extent, to intestine. Brain levels are the lowest. After 48 hours no relevant distribution is seen in any organ. The liver showed the maximum percentage of recovered radioactivity followed by kidney. Within 48 hours, only 30% is excreted by urine and feces, while around 70% was missing.</p> <p>In autoradiography experiments in mice most radioactivity was detected in intestine and in urinary tract after 15 min. Also liver and vena cava showed relevant radioactivity. After 24 hours no relevant radioactivity was detected. Autoradiography experiments showed similar results with respect to the previous except than in urine where autoradiography showed higher radioactivity.</p>	
1) ANALYTICAL METHODS AND THEIR VALIDATION REPORTS	Phloroglucinol forms an intense colored compound when mixed with modified Ehrlich reagent in the presence of trichloroacetic acid. By regulating the amount of trichloroacetic acid it is possible to estimate phloroglucinol in the following capacities: 1-15 µg in the micro range and 10-50 µg in the macro range. Once identified phloroglucinol can be separated by paper chromatography (CIR, 1995).
2) ABSORPTION	³ H-Phloroglucinol was given i.v. at 50 mg/kg to male Sprague-Dawley rats. Blood samples were obtained

2

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

R.E.A. 1270560 – Cap.Soc. € 1.769.000,00 i.v. – P.IVA 10771570156 – Cod.Fisc. e Iscr. Reg. Impr. di Milano: 09098120158
 Direzione e coordinamento ex art. 2497 C.C. e segg.: IdB Holding S.p.A.



SCHARPER

	periodically. The results show a plasma half-life is about 15 min, with a quick decrease of plasma concentrations within 4 hours (CIR, 1995; Fujie and Ito, 1972).
3) DISTRIBUTION	<p>³H-Phloroglucinol was given i.v. at 50 mg/kg to male Sprague-Dawley rats. Kidneys, liver, and intestine had the greatest concentration of radioactive phloroglucinol 15 min after dosing; the brain had the smallest content. After 48 hours, no radioactivity was detected in organs. The half-life in the blood was reached in 15 min and decreased rapidly within 4 hours (CIR, 1995; Fujie and Ito, 1972).</p> <p>Distribution of radioactivity in mouse shows that almost all of drug was eliminated in urine and faeces. A minor aliquot was distributed to liver and vena cava 24 hours after administration (CIR, 1995; Fujie and Ito, 1972).</p>
4) METABOLISM	Phloroglucinol is excreted in urine as parent drug, as well as sulfo- and glucono-conjugates, hydroxylated metabolites (dimethoxy-1,3-hydroxy-5-benzene) or trimethoxybenzene (EMEA_MRL, 1995).
5) ELIMINATION	Urinary and fecal elimination along 48 hours after injection was 4.2% and 22.1%, respectively, i.e. about 30% of administered dose (CIR, 1995; Fujie and Ito, 1972).
6) PHARMACOKINETIC INTERACTIONS (PRE-CLINICAL)	No data available.
7) OTHER PHARMACOKINETIC TRIALS	None
4. TOXICOLOGY: toxicology studies and relative results are found in published literature for phloroglucinol. Moreover, a summary of the studies of toxicology performed on phloroglucinol in Italy is available (Roussel Maestretti, 1984), describing experiments and conclusions with a summary of results and original data (Cattabeni F. Relazione farmacotossicologica- Università di Urbino, 19 December 1984).	
1) SINGLE DOSE TOXICITY	In rats, phloroglucinol showed the following lethal doses at 50% (LD ₅₀): oral 5,200 mg/kg; i.p. 3,180 mg/kg, and s.c. 4,850 mg/kg. In mice, the LD ₅₀ were: oral 4,550 mg/kg; i.p. 4,050 mg/kg, and s.c. 991 mg/kg

3

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

R.E.A. 1270560 – Cap.Soc. € 1.769.000,00 i.v. – P.IVA 10771570156 – Cod.Fisc. e Iscr. Reg. Impr. di Milano: 09098120158

Direzione e coordinamento ex art. 2497 C.C. e segg.: IdB Holding S.p.A.



SCHARPER

	<p>(CIR, 1995).</p> <p>Male mice were given single i.p. injection of phloroglucinol dissolved in olive oil. At the smallest dose (6 mg), no convulsions were induced. A minor convulsion resulted from the injection of 20 mg. Behavior indicative of a major convulsion was not observed (CIR, 1995).</p> <p>The LD₅₀ in mice and rats by oral, s.c. and i.p. administration were closed to 4,000 mg/kg. I.v. injection of 250 mg/kg was not lethal in dog (EMEA_MRL, 1995).</p> <p>Acute toxicity data of phloroglucinol in different animal species were also retrieved from ChemID plus lite database from the National Library of Medicine's (Phloroglucinol, 2012).</p> <p>A ratio higher than 250 between LD₅₀ and therapeutic dose is confirmed. Data retrieved from the same database for trimethoxybenzene showed a higher toxicity with respect to phloroglucinol. Ratio between LD₅₀ and therapeutic oral dose is around 240 (Trimethoxybenzene, 2012).</p>
2) REPEATED DOSE TOXICITY	<p>Four groups of 8 dogs have been treated with a 50:50% mixture of phloroglucinol and trimethylphloroglucinol at doses between 20 and 125 mg/kg for 6 months. No toxicological effects were observed at the clinical examinations in any of the treated groups. No alteration in haematology, blood biochemistry or urine biochemistry parameters were attributable to the treatment. NOAEL was 125 mg/kg (EMEA_MRL, 1995).</p>
3) GENOTOXICITY: IN VITRO	<p>Mutagenesis on <i>Salmonella typhimurium</i>, gene conversion on <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4, and <i>S. pombe</i> P1 were evaluated. Using <i>S. cerevisiae</i> the urinary assay and the host mediated assay were also tested (100 to 400 mg/kg/day for 5 days). In vitro DNA repair assay on human diploid cells and in vivo micronucleus test (100 to 400 mg/kg/day for 2 days) were also carried out. In all in vitro assays the products were tested at the concentrations of 500 – 1,000 – 5,000 µg/ml.</p> <p>At pH 7, 3.0 mg/ml phloroglucinol induced 2.3 Trp+</p>

4

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

R.E.A. 1270580 – Cap.Soc. € 1.769.000,00 i.v. – P.IVA 10771570156 – Cod.Fisc. e Iscr. Reg. Impr. di Milano: 09098120158

Direzione e coordinamento ex art. 2497 C.C. e segg.: IdB Holding S.p.A.



SCHARPER

	<p>convertants per 105 survivors in a mitotic gene conversion using <i>S. cerevisiae</i>. At pH 10, the same amount of phloroglucinol induced 4.0 convertants per 105 survivors. The increase in the rate of conversion was considered to be significantly different from the conversion frequency of the control cultures which had 1.3 convertants/105 survivors at pH 7 and 1.4 convertants/105 survivors at pH 10. Conclusions were drawn that trihydroxylated phenols become increasingly convertogenic in alkaline environments.</p> <p>Phloroglucinol 3.0 mg/ml without S9 mixture (Cu²⁺ and Mn²⁺), induced 0.03 chromatid breaks/cell, 0.21 chromatid exchanges/cell, and chromosomal aberrations in 10.1% of the metaphases in Chinese hamster ovary cells. At a concentration of 3.0 mg/ml with S9 activation, phloroglucinol induced 0.01 chromatid breaks/cell, 0.02 chromatid exchanges/cell, and chromosomal aberrations in 1.5% of the metaphases. Phloroglucinol was considered clastogenic (CIR, 1995).</p> <p>It is reported that polyphenols having two meta hydroxyl groups in the benzene ring, such as phloroglucinol, did not produce a significant amount of hydrogen peroxide and superoxide anion radicals and were devoid of mutagenicity in the Ames test. Moreover, in chromosome aberrations on CHO cells phloroglucinol was negative (EMEA_MRL, 1995).</p> <p>From a search on the Genetic Toxicology (GENETOX) database from the National Library of Medicine's (Genetox, 2012), phloroglucinol showed a positive, dose-related effect on a chromosomal aberration test on the common onion (<i>Allium cepa</i>), a test for chromosomal aberrations detection (Grant, 2012). No information is available for 1,3,5-trimethoxybenzene.</p>
IN VIVO (INCLUDING ADDITIONAL TOXICOKINETIC EVALUATION)	None
4) CANCEROGENIC POTENTIAL:	Carcinogenicity studies are required for products to be used for six months or longer periods of time; this is not the case for phloroglucinol. As a matter of fact, no carcinogenicity study is required for the applied medicinal product. It should be mentioned any way that



SCHARPER

	phloroglucinol is not mutagenic and there is no background to suspect that the compound could have any carcinogenic potential
LONG-TERM TRIALS	None
SHORT-TERM OR MEDIUM-TERM TRIALS	None
ADDITIONAL TRIALS	None
5) REPRODUCTIVE AND FETAL TOXICITY:	
FERTILITY AND EARLY EMBRYONAL DEVELOPMENT EFFECTS	The studies were carried out after oral administration
EMBRYOTOXICITY	From surveys (Autret-Leca, 2011; Beyens, 2003) it results that phloroglucinol is frequently prescribed during pregnancy. An epidemiologic study investigating the potential teratogenic risk of phloroglucinol in pregnancy (Lacroix, 2011) did not support evidence of a teratogenic risk for phloroglucinol in humans. Phloroglucinol is widely used also by breastfeeding women (Lacroix, 2005). According to the EMEA guideline on mixed data applications, investigations of embryo-fetal toxicity and peri/post-natal development are not necessary if sufficient data from exposures in pregnant women and neonates are available: this is the case of phloroglucinol, considering published surveys.
PRENATAL AND POSTNATAL TOXICITY	The studies were carried out after oral administration
INVESTIGATIONS OF THE OFFSPRING OUTCOMES (JUVENILE ANIMALS) AND/OR REMOTE EFFECT EVALUATION	None
6) LOCAL INTOLERABILITY	The skin sensitization potential of phloroglucinol was evaluated on Hartley guinea pigs. On each of three consecutive days, 0.1-ml volumes, containing either 0.05 or 0.01 M of phloroglucinol in solution with NaCl and a complete adjuvant, were injected s.c. into the feet of 30 guinea pigs. During the same week, a fourth injection was made at a site near the neck. Test solutions were also injected s.c. 4 weeks after the first in-

6

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

R.E.A. 1270580 – Cap.Soc. € 1.769.000,00 i.v. – P.IVA 10771570156 – Cod.Fisc. e Iscr. Reg. Impr. di Milano: 09098120158

Direzione e coordinamento ex art. 2497 C.C. e segg.: IdB Holding S.p.A.



SCHARPER

	<p>jection.</p> <p>Positive reactions were observed in 6 of 15 exposed to 0.05 M phloroglucinol, and in 2 of 15 to 0.01 M. The remaining 16 guinea pigs (two groups of 8) were injected subcutaneously with either 0.1 or 0.01 M phloroglucinol using the same induction procedure. However, in these 16 animals the challenge phase consisted of sealed cloth applications of test solutions. Positive responses were observed in 1 of 8 exposed to 0.1 M and 3 of 8 exposed to 0.01 M. No explanation was offered as to why a greater response was observed in the lower exposure group (CIR, 1995).</p>
7) ADDITIONAL TOXICITY TRIALS:	
ANTIGENICITY (ANTIBODIES FORMATION)	None
IMMUNOTOXICITY	None
INVESTIGATIONS OF THE MECHANISMS OF ACTIONS	<p>The mechanism of action was ascribed to inhibition of COMT.</p> <p>The effects of hydroxybenzenes and related compounds on the activity of rat liver COMT have been investigated in vitro by Hattori (1969). DI-Phenylethanolamine, phenol and resorcinol were without effects. Hydroxyphenylethanolamines and hydroquinone inhibited the enzyme activity only at a high concentration of 10^{-3} M. Pyrogallol and 1,2,4-trihydroxybenzene showed the strongest inhibition of the enzyme. The effects of pyrocatechol, phloroglucinol and 1,3,5-trimethoxybenzene were intermediate.</p> <p>A correlation between spasmolytic actions and COMT inhibition of hydroxybenzenes has been found. It has been already suggested that trihydroxybenzenes exert the spasmolytic effect due to the inhibition of tissue COMT activity with a subsequent increase of sympathetic tone. The COMT is an enzyme which contributes to the breakdown of monoamine metabolites such as 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and 3,4-dihydroxymandelic acid (DOMA) (Hattori, 1969).</p> <p>The mechanism of action of phloroglucinol and</p>

7

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it



SCHARPER

	1,3,5-trimethoxybenzene has been investigated in a recent GLP-driven study, which was aimed at evaluating any possible interactions between phloroglucinol and trimethoxybenzene, and neurotransmitters (acetylcholine, histamine and serotonin) and barium chloride on isolated guinea pig ileum, each test item separately and in combination (CERB Report, 2007).
MEDICAL ADDICTION	None
METABOLITE TOXICITY	None
IMPURITIES TOXICITY	None
OTHER	
5. CONCLUSIONS ABOUT PRE-CLINICAL STUDY	<p>Spasmex has been developed in the '60s, when regulatory requirements for marketing authorization of medicinal products were less stringent than now. As stated by the EMEA guideline on mixed data dossier, "a number of medicinal products already in use in humans for a long time contain active substance(s) for which there is limited or no non-clinical information. In order to obtain a better understanding of the inherent risks of such products and to avoid blind repetition of animal experiments, the minimum requirements for non-clinical studies are described in this guideline. A combination of limited nonclinical and/or clinical studies and of literature references from published pharmacotoxicological information including scientifically accepted monographs and clinical trials, as well as results of post marketing experience gained by widespread clinical use in man constitute the body of knowledge for such products. Non-clinical investigations are normally not required when there is sufficient well-documented clinical experience to establish all aspects of clinical efficacy and safety. Non-clinical investigations may be needed if a safety concern is recognized or suspected based on the pharmacological class or the clinical experience with the product. The lack of some specific non-clinical studies particularly reproductive toxicity, genotoxicity or carcinogenicity may also pose a safety concern. Therefore, non-clinical investigations may be necessary to study such</p>

8

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it


R.E.A. 1270560 – Cap.Soc. € 1.769.000,00 i.v. – P.IVA 10771570156 – Cod.Fisc. e Iscr. Reg. Impr. di Milano: 09098120158
 Direzione e coordinamento ex art. 2497 C.C. e segg.: IdB Holding S.p.A.



SCHARPER

	<p><i>effects that are difficult or even impossible to detect clinically”</i></p> <p>Even if nonclinical toxicological data are not compliant with current requirements for new medicinal products, safety of phloroglucinol and of 1,3,5-methoxybenzene can be derived by their widespread clinical use, showing a great safety of the products (see 2.5 Clinical overview).</p>
--	---

Applicant (marketing authorization holder)


 (signature)

Dr. Benedetto Della Beffa

(name and surname)

SCHARPER S.p.A.
 Viale Ortles, 12
 20139 MILANO
 Partita IVA n. 10771570156
 Codice Fiscale n. 09098120158

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

9



«ШАРПЕР»

Додаток 29
до Наказу «Про експертизу
реєстраційних матеріалів лікарських
засобів, поданих на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизу матеріалів щодо внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом періоду дії Реєстраційного
посвідчення (ч. 4 глава IV)

ЗВІТ про доклінічні випробування

1. Назва лікарського засобу (номер Реєстраційного посвідчення, за наявності):	Спазмовакс, розчин для ін'єкцій 40 мг/ 4 мл		
1) ВИД ВЖЕ ЗАРЕЄСТРОВАНОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АБО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЩО МАЄ БУТИ ЗАРЕЄСТРОВАНИЙ	Лікарський засіб за повним (автономним) досьє		
2) ПРОВЕДЕНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	<input checked="" type="checkbox"/> так	<input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, надайте обґрунтування
2. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ: флороглуцин (1,3,5-тригідроксибензол) є неатропіновим спазмолітичним засобом, який використовується перорально або внутрішньовенно/внутрішньом'язово (в/в/ в/м) завдяки його спазмолітичній дії на гладку мускулатуру сечовивідних і жовчовивідних шляхів. Флороглуцин інгібує катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ), розслабляючи тим самим гладку мускулатуру; його спазмолітична дія детально задокументована на моделях in vitro та in vivo і підтверджена широким клінічним використанням.			
1) ОСНОВНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ	Дію флороглуцину на розслаблення гладкої мускулатури було описано ще у 1962 р. (Cahen, 1962A; Cahen, 1962B; Cahen, 1962D). Спостерігалася інгібуюча дія флороглуцину на клітини гладкої мускулатури сечовивідних та жовчовивідних шляхів (сфінктер Одді) як in vitro (Cahen, 1962A), так і in vivo (собака) (Cahen, 1962B). Його вплив видно на скороченій, але не на нормально розслабленій гладкій мускулатурі; більше того, спазмолітичні ефекти не опосередковуються холінергічними рецепторами (Cahen, 1962D). Флороглуцин збільшує коронарний потік у ізольованому перфузійному серці кролика, зменшує індуковане барію хлоридом скорочення клітин гладкої мускулатури і антагонізує скорочення, опосередковані через ацетилхолінові та гістамінові рецептори		

«ШАРПЕР С.п.А.» - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milano) - Тел. 02.262916.1 - Факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (Р.Е.А.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер, реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та наст.: «ІдБ Холдінг С.п.А.»



«ШАРПЕР»

	In vivo флороглуцин знижує тиск у жовчних протоках. Вплив на гладку мускулатуру судин та артеріальний тиск не спостерігається (Cahen, 1962D).
2) ВТОРИННІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ	Дослідження вторинних фармакологічних властивостей проводили після перорального прийому.
3) ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З БЕЗПЕКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ	Кардіоваскулярні ефекти досліджували на кроликах після інтрадуоденального (100-200 мг/кг) та внутрішньовенного (10-20 мг/кг) введення. Ефекти реєстрували через 60 хв та 120 хв після в/в та інтрадуоденального введення, відповідно. Автори дійшли висновку, що Спазмекс не викликає жодних ефектів, пов'язаних з серцево-судинною системою, в дозах, що в 15 разів перевищують добову терапевтичну дозу (Roussel Maestretti, 1984; Cattabeni F. Relazione farmacotossicologica - Università di Urbino, 19/12/1984).
4) ФАРМАКОДИНАМІЧНА ВЗАЄМОДІЯ	Фармакодинамічна взаємодія засобів не досліджувалася
<p>3. ФАРМАКОКІНЕТИКА: дослідження проводили на щурах та мишах із використанням флороглуцину міченого тритієм (CIR, 1995; Fujie and Ito, 1972). Період напіввиведення з плазми становив 15 хв. Дослідження розподілу на щурах показали, що флороглуцин в основному розподіляється в нирках і печінці та, меншою мірою, в кишечнику. Рівень в мозку найнижчий. Через 48 годин суттєвий розподіл не спостерігається у жодному органі. Було виявлено, що максимальний відсоток виділеної радіоактивності припадає на печінку, а потім на нирки. Протягом 48 годин із сечею та калом виводиться лише 30%, тоді як близько 70% не потрапляли у сечу або кал.</p> <p>Авторадіографічні експерименти на мишах показали, що найбільша радіоактивність була виявлена в кишечнику та сечовивідних шляхах через 15 хв. Також радіоактивність була виявлена у печінці та порожнистій вені. Через 24 години суттєвої радіоактивності виявлено не було. Авторадіографічні експерименти показали аналогічні результати в порівнянні з попередніми, за винятком дослідження сечі, де авторадіографія показала більш високу радіоактивність.</p>	
1) АНАЛІТИЧНІ МЕТОДИ ТА ЗВІТИ ПРО ЇХНЮ ВАЛІДАЦІЮ	Флороглуцин утворює інтенсивно забарвлену сполуку при змішуванні з модифікованим реактивом Ерліха та трихлороцтовою кислотою. Регулюючи кількість трихлороцтової кислоти, можна оцінити флороглуцин наступним чином: 1-15 мкг у мікродіапазоні та 10-50 мкг у макродіапазоні. Після виявлення флороглуцин можна відокремити за допомогою хроматографії на папері (CIR, 1995).
2) АБСОРБЦІЯ	³ H-флороглуцин вводили внутрішньовенно самцям щурів Спрег-Доулі у дозі 50 мг/кг. Зразки крові отримували

2

«ШАРПЕР С.п.А.» - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milano) - Тел. 02.262916.1 - Факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер, реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та наст.: «ІдБ Холдінг С.п.А.»



«ШАРПЕР»

	періодично. Результати показують, що період напіввиведення з плазми становить близько 15 хв, при чому відбувається швидке зниження концентрацій плазми протягом 4 годин (CIR, 1995; Fujie and Ito, 1972).
3) РОЗПОДІЛ	<p>³H-флороглуцин вводили внутрішньовенно самцям щурів Спрег-Доулі у дозі 50 мг/кг. Через 15 хв після введення дози найбільша концентрація радіоактивного флороглуцину була зосереджена у нирках, печінці та кишечнику; найменший вміст був виявлений у мозку. Через 48 годин радіоактивності в органах не виявлено. Період напіввиведення в крові досягався за 15 хв і швидко зменшувався протягом 4 годин (CIR, 1995; Fujie and Ito, 1972).</p> <p>Розподіл радіоактивності у мишей показує, що майже весь препарат виводився із сечею та калом. Через 24 години після введення незначна аліквота розподілялася у печінці та порожнистій вені (CIR, 1995; Fujie and Ito, 1972).</p>
4) МЕТАБОЛІЗМ	Флороглуцин виводиться з сечею у вигляді вихідного препарату, а також у вигляді сульфо- та глюконо-кон'югатів, гідроксильованих метаболітів (диметокси-1,3-гідрокси-5-бензол) або триметоксибензолу (EMEA_MRL, 1995).
5) ВИВЕДЕННЯ	Виведення із сечею та калом протягом 48 годин після ін'єкції становило 4,2% та 22,1% відповідно, тобто близько 30% введеної дози (CIR, 1995; Fujie and Ito, 1972).
6) ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ВЗАЄМОДІЇ (ДОКЛІНІЧНІ)	Даних немає.
7) ІНШІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	Даних немає
4. ТОКСИКОЛОГІЯ: токсикологічні дослідження та відносні результати представлені в опублікованій літературі стосовно флороглуцину. Більше того, доступний короткий опис токсикологічних досліджень, проведених з флороглуцином в Італії (Roussel Maestretti, 1984), що описують експерименти та висновки з підсумковими результатами та вихідними даними (Cattabeni F. Relazione farmacotossicologica - Università di Urbino, 19 December 1984).	
1) ТОКСИЧНА ДІЯ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ	Дослідження флороглуцину на щурах показало такі смертельні дози LD ₅₀ : перорально 5200 мг/кг; і/п 3180 мг/кг та п/ш 4850 мг/кг. У мишей LD ₅₀ становив: перорально 4550 мг/кг; і/п 4050 мг/кг і п/ш 991 мг/кг



«ШАРПЕР»

	<p>(CIR, 1995).</p> <p>Самцям мишей вводили однодозову ін'єкцію флороглюцину, розчиненого в оливковій олії, і/п. При введенні найменшої дози (6 мг) судоми не спостерігались. Ін'єкції дозою 20 мг провокували появу незначних судом. Поведінки, що свідчить про серйозні судоми, не спостерігалось (CIR, 1995).</p> <p>LD₅₀ у мишей та шурів при пероральному, п/ш та і/п введенні дорівнювала 4000 мг/кг. В/в ін'єкція дозою 250 мг/кг не призводила до летальних результатів у собаки (EMEA_MRL, 1995).</p> <p>Дані про гостру токсичність флороглюцину для різних видів тварин також були отримані з баз даних ChemID та Національної медичної бібліотеки (Phloroglucinol, 2012).</p> <p>Підтверджено співвідношення між LD₅₀ та терапевтичною дозою (вище 250). Дані, отримані з тієї самої бази даних щодо триметоксibenзолу, показали більш високу токсичність порівняно з флороглюцином. Співвідношення між LD₅₀ та терапевтичною пероральною дозою становить близько 240 (Trimethoxybenzene, 2012).</p>
2) ТОКСИЧНІСТЬ ПРИ БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ	<p>Чотири групи з 8 собак протягом 6 місяців отримували суміш флороглюцину та триметилфлороглюцину у співвідношенні 50:50% у дозах від 20 до 125 мг/кг. Жодного токсикологічного ефекту не спостерігалось під час клінічних досліджень в жодній з груп, що отримували лікування. Жодні зміни у гематологічному аналізі крові, біохімії крові чи біохімії сечі не були пов'язані з лікуванням. NOAEL (максимальна нетоксична доза) становила 125 мг/кг (EMEA_MRL, 1995).</p>
3) ГЕНОТОКСИЧНІСТЬ: IN VITRO	<p>Оцінювали мутагенез на <i>Salmonella typhimurium</i>, конверсію генів на <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4 та фагоцитарний індекс <i>S. pombe</i>. Також досліджувалися аналіз сечі та метаболічна активація in vivo за допомогою <i>S. Cerevisiae</i> (від 100 до 400 мг/кг/день протягом 5 днів). Крім того, проводили аналіз репарації ДНК in vitro на диплоїдних клітинах людини та мікроядерний тест in vivo (від 100 до 400 мг/кг/день протягом 2 днів). У всіх аналізах in vitro засоби випробовували в концентраціях 500 - 1000 - 5000 мкг/мл.</p> <p>При рН 7 3,0 мг/мл флороглюцину індукували 2,3 Tgr +</p>



«ШАРПЕР»

	<p>конвертантів на 105 реконвалесцентів при конверсії мітотичного гена за допомогою <i>S. cerevisiae</i>. При рН 10 така ж кількість флороглюцину індукувала 4,0 конвертантів на 105 реконвалесцентів. Вважалось, що збільшення швидкості конверсії суттєво відрізняється від частоти конверсії контрольних культур, які мали 1,3 конвертанта/105 реконвалесцентів при рН 7 та 1,4 конвертанта/105 реконвалесцентів при рН 10. Були зроблені висновки відносно того, що тригідроксильовані феноли стають дедалі конвертогеннішими в лужному середовищі.</p> <p>Флороглюцин 3,0 мг/мл без суміші S9 (Cu2 + і Mn2 +) індукував 0,03 розриву хроматиди/клітину, 0,21 обмін хроматидами/клітину та хромосомні аберації в 10,1% метафаз у клітинах яєчників китайського хом'ячка. При концентрації 3,0 мг/мл з активацією S9 флороглюцин індукував 0,01 розривів хроматиди/клітину, 0,02 обмінів хроматидами/клітину та хромосомні аберації в 1,5% метафаз. Флороглюцин вважався кластогенним (CIR, 1995).</p> <p>Повідомляється, що поліфеноли, що мають дві метагідроксильні групи в бензольному кільці, такі як флороглюцин, не виробляли значної кількості радикалів перекису водню та супероксиду і не були мутагенними згідно тесту Еймса. Більше того, при абераціях хромосом на клітинах ЯКХ (яєчника китайського хом'ячка) флороглюцин був негативним (EMEA_MRL, 1995).</p> <p>Під час пошуку в базі даних генетичної токсикології (GENETOX) Національної медичної бібліотеки (Genetox, 2012) флороглюцин показав позитивну, дозозалежну реакцію на тест на хромосомні аберації на звичайній цибулі (<i>Allhim cepa</i>), тест на виявлення хромосомних аберацій (Grant, 2012). Інформація щодо 1,3,5-триметоксибензолу відсутня.</p>
IN VIVO (У Т.Ч. ДОДАТКОВА ТОКСИКО-КІНЕТИЧНА ОЦІНКА)	Даних немає
4) КАНЦЕРОГЕННИЙ ПОТЕНЦІАЛ:	Дослідження канцерогенності необхідні для засобів, що використовуються протягом шести місяців або протягом довшого періоду часу; це не стосується флороглюцину. По суті, для застосовуваного лікарського засобу не потрібно вивчати канцерогенність. Слід зазначити, що



«ШАРПЕР»

	флороглюцин не є мутагенним, і немає підстав підозрювати, що сполука може бути канцерогенною
Довготривалі випробування	Даних немає
Короткочасні випробування або випробування середньої тривалості	Даних немає
Додаткові випробування	Даних немає
5) РЕПРОДУКТИВНА ТА ПЛОДОВА ТОКСИЧНІСТЬ:	
Вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Дослідження проводили після перорального прийому
ЕМБРІОНАЛЬНА ТОКСИЧНІСТЬ	Опитування (Autret-Leca, 2011; Beuens, 2003) показують, що флороглюцин часто призначають під час вагітності. Епідеміологічне дослідження, що вивчало потенційний тератогенний ризик флороглюцину під час вагітності (Lacroix, 2011), не підтвердило доказів тератогенного ризику флороглюцину у людей. Флороглюцин широко використовується також жінками, що годують груддю (Lacroix, 2005). Згідно з керівництвом ЄМЕА щодо застосування змішаних даних, дослідження ембріофетотоксичності та перинатального/постнатального розвитку не є необхідними, якщо доступні достатні дані щодо об'єму споживання лікарського засобу вагітними жінками та новонародженими: враховуючи опубліковані опитування, це стосується флороглюцину.
Пренатальна та постнатальна токсичність	Дослідження проводили після перорального прийому
Дослідження потомства (молодих тварин) та/або оцінка віддаленого ефекту	Даних немає
6) МІСЦЕВА НЕПЕРЕНОСИМІСТЬ	Потенціал чутливості шкіри під час прийому флороглюцину оцінювали на морських свинках Хартлі. Три дні поспіль вводили 0,1 мл об'єму, що містить 0,05 або 0,01 М флороглюцину в розчині з NaCl та повним ад'ювантом, п/ш у ногу 30 морських свинок. Того ж тижня було зроблено четверту ін'єкцію в місці біля шиї. Досліджувані розчини також вводили п/ш через 4 тижні після першої ін'єкції.



«ШАРПЕР»

	<p>Позитивні реакції спостерігались у 6 з 15 свинок, яким ввели 0,05 М флороглюцину, та у 2 з 15, яким ввели 0,01 М. Решті 16 морським свинкам (дві групи по 8) вводили підшкірно 0,1 або 0,01 М флороглюцину, використовуючи ту саму процедуру індукції. Однак у цих 16 тварин фаза випробовування складалася з герметичного нанесення досліджуваних розчинів. Позитивні відповіді спостерігались у 1 з 8 свинок, яким ввели 0,1 М, та у 3 з 8, яким ввели 0,01 М. Не було надано жодного пояснення, чому більша реакція спостерігалась у групах з меншим введенням (CIR, 1995).</p>
7) ДОДАТКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ:	
ІМУНОГЕННІСТЬ (ФОРМУВАННЯ АНТИТІЛ)	Даних немає
ІМУНОТОКСИЧНІСТЬ	Даних немає
ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ДІЙ	<p>Механізм дії приписували інгібуванню КОМТ.</p> <p>Hattori (1969) досліджував вплив гідроксибензолу та споріднених сполук на дію КОМТ печінки щурів <i>in vitro</i>. D1-фенілетаноламін, фенол та резорцин не мали ефектів. Гідроксифенілетаноламіни та гідрохінон пригнічували дію ферменту лише при високій концентрації 10^{-3} М. Пірогалол та 1,2,4-тригідроксибензол показували найсильніше пригнічення ферменту. Ефекти пірокатехолу, флороглюцину та 1,3,5-триметоксибензолу були середніми.</p> <p>Виявлено кореляцію між спазмолітичними діями та інгібуванням гідроксибензолів КОМТ. Вже висловлювалося припущення, що тригідроксибензоли мають спазмолітичну дію внаслідок пригнічення активності КОМТ тканин з подальшим підвищенням симпатичного тону. КОМТ - це фермент, який сприяє розщепленню метаболітів моноамінів, таких як 3,4-дигідроксифенілоцтова кислота (DOPAC) та 3,4-дигідроксиманделева кислота (DOMA) (Hattori, 1969).</p> <p>Механізм дії флороглюцину та</p>

7

«ШАРПЕР С.п.А.» - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milano) - Тел. 02.262916.1 - Факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер, реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та наст.: «ІдБ Холдінг С.п.А.»



«ШАРПЕР»

	1,3,5-триметоксибензолу нещодавно вивчався а дослідженні, що керується GLP, яке було спрямоване на оцінку будь-яких можливих взаємодій між флороглюцином та триметоксибензолом та нейромедіаторами (ацетилхолін, гістамін та серотонін) та барію хлоридом на ізольованій клубовій кишці морської свинки, кожен досліджуваний об'єкт окремо та в комбінації (CERB Report, 2007).
Медична залежність	Даних немає
Токсичність метаболітів	Даних немає
Токсичність домішок	Даних немає
Інше	
5. Висновки щодо доклінічного дослідження	<p>Спазмекс було створено в 60-ті роки, коли нормативні вимоги щодо Реєстраційного посвідчення лікарських засобів були менш жорсткими, у порівнянні з теперішніми. Як зазначено в керівництві ЕМЕА щодо досьє зі змішаними даними, <i>«ряд лікарських засобів, які вже використовуються у людей протягом тривалого часу, містять діючу речовину (речовини), про яку існує обмежена доклінічна інформація або ж така інформація відсутня зовсім. Для того, щоб краще зрозуміти властиві ризики таких засобів та уникнути сліпого повторення експериментів на тваринах, у цьому керівництві описані мінімальні вимоги до доклінічних досліджень. Сукупність обмежених доклінічних та/або клінічних досліджень та посилань на літературу з опублікованої фармакотоксикологічної інформації, у т.ч. науково прийняті монографії та клінічні випробування, а також результати постмаркетингового досвіду, набутого в результаті широкого клінічного використання у людини, становлять сукупність знань щодо таких засобів. Доклінічні дослідження зазвичай не потрібні, якщо є достатньо задокументований клінічний досвід для встановлення всіх аспектів клінічної ефективності та безпеки. Доклінічні дослідження можуть знадобитися, якщо визнано загрозу стосовно безпеки або підозрюється така загроза на основі фармакологічного класу або клінічного досвіду із застосуванням лікарського засобу. Відсутність деяких специфічних доклінічних досліджень, зокрема репродуктивної токсичності, генотоксичності або канцерогенності, також може становити загрозу стосовно безпеки. Тому можуть бути необхідні доклінічні дослідження для вивчення таких</i></p>



«ШАРПЕР»

	<p><i>наслідків, які важко або навіть неможливо виявити клінічно»</i></p> <p>Навіть якщо доклінічні токсикологічні дані не відповідають сучасним вимогам до нових лікарських засобів, безпека флороглуцину та 1,3,5-метоксибензолу може бути отримана шляхом їх широкого клінічного використання, що свідчить про велику безпеку засобів (див. розділ 2.5 Клінічний огляд).</p>
--	---

Заявник (власник
Реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

Д-р Бенедетто Делла Беффа (Dr. Benedetto Della Beffa)

/підпис/

(ПБ)

Штамп: «Шарпер С.п.А.»

Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12)
20139 МІЛАН

Номер платника ПДВ 10771570156

Індивідуальний податковий номер №09098120158



SCHARPER

Appendix 30
to the Order on the expertise of the registration materials for the medicinal products submitted for state registration (renewal of registration), as well as expertise of materials concerning making variations in registration materials during the validity period of marketing authorization (p. 4 of chapter IV)

REPORT
about clinical trial "CRO-PK-06-177"

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT (MARKETING AUTHORIZATION No., IF APPLICABLE):	Spasmovax, 40 mg/4ml solutions for injections		
2. APPLICANT	Scharper S.p.A. (Italy)		
3. MANUFACTURER	Doppel Farmaceutici S.r.l, Italy		
4. TRIALS PERFORMED:	X yes	<input type="checkbox"/> no	If no, justify
1) TYPE OF THE MEDICINAL PRODUCT REGISTERED OR PLANNED FOR REGISTRATION	Medicinal product according complete dossier		
5. FULL NAME OF THE CLINICAL TRIAL, TRIAL CODE NUMBER	Study CRO-PK-06-177. Single dose, single centre, open, randomised, cross-over, pharmacokinetic study		
6. CLINICAL TRIAL PHASE	I		
7. CLINICAL TRIAL PERIOD	from 02-Apr-2007 to 31-May-2007		
8. COUNTRIES WHERE THE CLINICAL TRIAL WAS PERFORMED	Switzerland		
9. NUMBER OF PARTICIPANTS	planned: 16 actual: 16		
10. AIM AND SECONDARY OBJECTIVES OF THE CLINICAL TRIAL	To assess the pharmacokinetic profile of 1,3,5-tri-hydroxy-benzene following single dose administration of Spasmex i.v. formulation (1,3,5-tri-hydroxy-benzene, 40 mg) and of both 1,3,5-tri-hydroxy-benzene and 1,3,5-tri-methoxy-benzene fol-		

1

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

R.E.A. 1270560 – Cap.Soc. € 1.769.000,00 i.v. – P.IVA 10771570156 – Cod.Fisc. e Iscr. Reg. Impr. di Milano: 09098120158
Direzione e coordinamento ex art. 2497 C.C. e segg.: IdB Holding S.p.A.



SCHARPER

	lowing a single dose of Spasmex oral formulation (1,3,5-tri-hydroxy-benzene 160 mg plus 1,3,5-tri-methoxy-benzene 160 mg, 2 tablets.
11. CLINICAL TRIAL DESIGN	Single dose, single center, open, randomized, crossover, pharmacokinetic study.
12. MAIN INCLUSION CRITERIA	Male and female healthy volunteers, 18-45 years old inclusive; $18 \leq \text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$; SBP 100-139 mmHg, DBP 50-89 mmHg, HR 50-90 bpm, measured after 5 min at rest (sitting position); no clinically relevant abnormalities at ECG (12 leads); no clinically relevant abnormal physical findings; no clinically relevant abnormal laboratory values indicative of physical illness; no ascertained or presumptive hypersensitivity to the active principle and/or formulations ingredients; no history of anaphylaxis to drugs or allergic reactions in general; no relevant history of renal, hepatic, cardiovascular, respiratory, skin, hematological, endocrine or neurological diseases that may interfere with the aim of the study.
13. STUDY DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	<p>Test A: Spasmex® i.v. vials: phloroglucinol (1,3,5 tri-hydroxy-benzene) 40mg/4mL, Scharper S.p.A., Italy. Batch N. 05022R, expiry date NOV08.</p> <p>Test B: Spasmex® tablets: phloroglucinol (1,3,5 tri-hydroxy-benzene) 80 mg plus 1,3,5 tri-methoxy-benzene 80 mg, Scharper S.p.A., Italy. Batch N. 05008R, expiry date DEC10.</p> <p>One vial of Test A (40 mg 1,3,5 tri-hydroxy-benzene) and 2 tablets of Test B (1,3,5 tri-hydroxy-benzene + 1,3,5 tri-methoxy-benzene, 160 mg) were administered according to the randomization list and cross-over design in two subsequent periods. The two administrations were separated by a wash-out of at least 5 days</p>
14. REFERENCE DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	Not applicable
15. CONCOMITANT THERAPY	Not applicable
16. EFFICACY ENDPOINTS	Primary endpoint: PK of 1,3,5 tri-hydroxy-benzene and 1,3,5 tri-methoxy-benzene after single dose of Spasmex® i.v. formulation (Test A) and of Spasmex® oral formulation (Test



SCHARPER

	<p>B)</p> <p>Secondary endpoints: safety and tolerability of the Spasmex® formulations. Exploratory, qualitative, semiquantitative metabolism study of 1,3,5 tri-hydroxy-benzene and trimethoxy-benzene</p>
17. SAFETY ENDPOINTS	Adverse events
18. STATISTICAL METHODS	PK analysis was performed using Kinetica™ Version 4.4.1, Thermo Electron Corporation, USA. The statistical analysis was performed using SAS® version 9.1.2 for Windows. The data documented in this trial and the clinical parameters measured were described using classic descriptive statistics for quantitative variables and frequencies for qualitative variables.
19. DEMOGRAPHIC PARAMETERS OF THE STUDIED POPULATION (SEX, AGE, RACE ETC.)	All subjects (9 males and 8 females) were of Caucasian race. The mean age was 29.6 ± 8.6 years and Body Mass Index (BMI) was 24.4 ± 3.2 kg/m ² . All subjects were in good physical and mental health as determined on the basis of medical history and physical examination.
20. EFFECTIVENESS RESULTS	<p>Comparing these data with those of 1,3,5 tri-hydroxy-benzene, it seems that the bioavailability of 1,3,5 trimethoxy-benzene is in average lower both in terms of rate (i.e. lower C_{max}, delayed T_{max}) and extent (smaller AUC_{0-t}) of absorption.</p> <p>Preliminary investigations on 1,3,5 tri-hydroxy-benzene metabolism and excretion indicated that elimination occurred mostly during the first 6 h following administration of both formulations. The fraction of the drug eliminated in urine as the parent compound was very small (less than 3% of the dose) as compared to the amount detected after enzymatic deconjugation with β-glucuronidase/arylsulfatase (approx. 80%), indicating a fast elimination of the drug from the central compartment following conjugation in the liver. No 1,3,5-tri-methoxy-benzene was detected in urine in the 0-6 h urine collection time, suggesting that the parent compound is promptly metabolized. 3,5-dimethoxyphenol was identified as a major product of 1,3,5 trimethoxy-benzene metabolism. A further demethylation also occurred, although the final product, i.e. 5-methoxyresorcinol, was quantitatively minor</p>



SCHARPER

21. SAFETY RESULTS	<p>Safety and general tolerability of the two formulations were very similar. No AEs related to the treatments were reported throughout the study. One SAE, which was not related to treatment, occurred. No meaningful effects of Test A and Test B formulations on vital signs, ECGs or laboratory parameters were observed</p>
22. CONCLUSION (FINAL CONCLUSIONS)	<p>Following intravenous dosing (40 mg), plasma concentrations of phloroglucinol (C₀) was extrapolated and corresponded to 1607.20 ± 375.23 ng/mL. Afterwards an apparent mono-exponential decay was observed, and the drug was cleared with a half-life ($t_{1/2}$) of 1.28 ± 0.18 h. MRT was 1.53 ± 0.22 h. Values of AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} were very close, i.e. 385.41 ± 104.34 and 398.79 ± 104.51 ng/mL×h, respectively. Total body clearance (Cl / BW) and the apparent volume of distribution (Vd / BW) were 0.22 ± 0.11 L/h/kg and 0.39 ± 0.16 L/kg.</p> <p>When administered orally (160 mg), 1,3,5 tri-hydroxy-benzene underwent prompt absorption: a concentration peak of 384.25 ± 125.14 ng/mL was reached in 0.75 ± 0.37 h and was followed by a mono-exponential elimination, with a half-life of about 1.3 h.</p> <p>After oral administration (160 mg), 1,3,5 tri-methoxy-benzene C_{max} and T_{max} values were 172.29 ± 167.57 ng/mL and 1.47 ± 0.40 h, respectively. Half-life was 3.63 ± 1.84 hours.</p> <p>Results of this study demonstrated that 1,3,5 tri-hydroxy-benzene is promptly eliminated from the central compartment via the kidneys following glucuronic acid and/or sulphate conjugation in the liver. The main metabolite of 1,3,5 tri-methoxy-benzene metabolism is 3,5-dimethoxyphenol, while a further demethylation to 5-methoxyresorcinol probably occurs but appears quantitatively minor. The transformation of 1,3,5 tri-methoxy-benzene into 1,3,5 tri-hydroxy-benzene, although possible, cannot be proved and, if occurring, likely negligible. Therefore, the influence of 1,3,5-tri-methoxy benzene metabolism on 1,3,5 trihydroxy- benzene bioavailability can be very likely stated as not therapeutically relevant.</p> <p>Safety data confirm a favorable tolerability profile for Spasmex® i.v. and Spasmex® oral formulations at the doses of the present study</p>



SCHARPER

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)

(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.

Viale Ortles, 12

20139 MILANO

Partita IVA n. 10771570156

Codice Fiscale n. 09098120158



SCHARPER

Appendix 30
to the Order on the expertise of the registration materials for the medicinal products submitted for state registration (renewal of registration), as well as expertise of materials concerning making variations in registration materials during the validity period of marketing authorization (p. 4 of chapter IV)

REPORT
about clinical trial "FRASCHINI"

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT (MARKETING AUTHORIZATION NO., IF APPLICABLE):	Spasmovax, 40 mg/4 ml solution for injection		
2. APPLICANT	Scharper S.p.A. (Italy)		
3. MANUFACTURER	Doppel Farmaceutici S.r.l., Italy		
4. TRIALS PERFORMED:	X yes	<input type="checkbox"/> no	If no, justify
1) TYPE OF THE MEDICINAL PRODUCT REGISTERED OR PLANNED FOR REGISTRATION	Medicinal product according complete dossier		
5. FULL NAME OF THE CLINICAL TRIAL, TRIAL CODE NUMBER	Fraschini (1984)		
6. CLINICAL TRIAL PHASE	I		
7. CLINICAL TRIAL PERIOD	1984		
8. COUNTRIES WHERE THE CLINICAL TRIAL WAS PERFORMED	Italy		
9. NUMBER OF PARTICIPANTS	9 healthy volunteers (M 6 / F 3). Age 20 – 43 years		
10. AIM AND SECONDARY OBJECTIVES OF THE CLINICAL TRIAL	Assess the PK of Spasmex		

1

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

R.E.A. 1270560 – Cap.Soc. € 1.769.000,00 i.v. – P.IVA 10771570156 – Cod.Fisc. e Iscr. Reg. Impr. di Milano: 09098120158
Direzione e coordinamento ex art. 2497 C.C. e segg.: IdB Holding S.p.A.



SCHARPER

11. CLINICAL TRIAL DESIGN	Single dose, single center, open, PK study.
12. MAIN INCLUSION CRITERIA	Healthy volunteers.
13. STUDY DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	Spasmex vials, tablets and suppositories
14. REFERENCE DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	None
15. CONCOMITANT THERAPY	None
16. EFFICACY ENDPOINTS	PK parameters
17. SAFETY ENDPOINTS	Adverse events
18. STATISTICAL METHODS	Descriptive statistics.
19. DEMOGRAPHIC PARAMETERS OF THE STUDIED POPULATION (SEX, AGE, RACE ETC.)	9 healthy volunteers (M 6 / F 3). Age 20 – 43 years
20. EFFECTIVENESS RESULTS	Phloroglucinol is rapidly absorbed after oral and rectal administration, while 1,3,5-tri-methoxy-benzene has a peak after 3 hours with an elimination time significantly higher than phloroglucinol.
21. SAFETY RESULTS	No adverse events.
22. CONCLUSION (FINAL CONCLUSIONS)	None

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)


 (SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.
 Viale Ortles, 12
 20139 MILANO
 Partita IVA n. 10771570156
 Codice Fiscale n. 09098120158

2

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it



SCHARPER

Appendix 30
to the Order on the expertise of the
registration materials for the medic-
inal products submitted for state
registration (renewal of registra-
tion), as well as expertise of mate-
rials concerning making variations
in registration materials during the
validity period of marketing author-
ization (p. 4 of chapter IV)

REPORT
about clinical trial "GERONIMO"

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT (MARKETING AUTHORIZATION NO., IF APPLI- CABLE):	Spasmovax, 40 mg/4 ml solution for injection		
2. APPLICANT	Scharper S.p.A. (Italy)		
3. MANUFACTURER	Doppel Farmaceutici s.r.l, Italy		
4. TRIALS PERFORMED:	X yes	<input type="checkbox"/> no	If no, justify
1) TYPE OF THE MEDICINAL PRODUCT REGIS- TERED OR PLANNED FOR REGISTRATION	Medicinal product according complete dossier		
5. FULL NAME OF THE CLINICAL TRIAL, TRIAL CODE NUMBER	Geronimo (1984)		
6. CLINICAL TRIAL PHASE	III		
7. CLINICAL TRIAL PERIOD	1984		
8. COUNTRIES WHERE THE CLINICAL TRIAL WAS PERFORMED	Italy		
9. NUMBER OF PARTICIPANTS	30 patients with renal cholic.		
10. AIM AND SECONDARY OBJECTIVES OF THE CLINICAL TRIAL	Assess the spasmolytic activities and safety		

1

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it



SCHARPER

11. CLINICAL TRIAL DESIGN	Randomized single-blind, controlled vs. Genurin (flavoxate) clinical trial.
12. MAIN INCLUSION CRITERIA	Patient with renal cholic.
13. STUDY DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	Spasmex 2-3 vials followed by Spasmex 3-4 tablets/daily.
14. REFERENCE DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	Genurin 2-3 vials followed by 3-4 tablets/daily.
15. CONCOMITANT THERAPY	None
16. EFFICACY ENDPOINTS	Spontaneous pain after 30, 60, 120 and 240 minutes since drug administration; frequency of painful episodes; rescue medication intake.
17. SAFETY ENDPOINTS	General tolerability (adverse events)
18. STATISTICAL METHODS	Descriptive statistics.
19. DEMOGRAPHIC PARAMETERS OF THE STUDIED POPULATION (SEX, AGE, RACE ETC.)	30 adult patients (M 17 + F 13). Age: 14 – 87 years.
20. EFFECTIVENESS RESULTS	The i.v. or i.m. injection of Spasmex induced a fast control of pain symptoms in the large part of patients, significantly higher than that observed with the reference medication. The fast control of pain has allowed to switch very quickly to the oral administration.
21. SAFETY RESULTS	The tolerability of Spasmex was excellent.
22. CONCLUSION (FINAL CONCLUSIONS)	Spasmex has shown a very good efficacy and tolerability, thus representing a valid tool in the hands of medical doctors.

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)

(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.

Viale Ortles, 12

20139 MILANO

Partita IVA n. 10771570156

Codice Fiscale n. 09098120158

2

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it



SCHARPER

Appendix 30
to the Order on the expertise of the
registration materials for the medic-
inal products submitted for state
registration (renewal of registra-
tion), as well as expertise of mate-
rials concerning making variations
in registration materials during the
validity period of marketing author-
ization (p. 4 of chapter IV)

REPORT
about clinical trial "BONGI AND DURVAL"

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT (MARKETING AUTHORIZATION NO., IF APPLI- CABLE):	Spasmovax, 40 mg/4 ml solution for injection		
2. APPLICANT	Scharper S.p.A. (Italy)		
3. MANUFACTURER	Doppel Farmaceutici S.r.l, Italy		
4. TRIALS PERFORMED:	<input checked="" type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	If no, justify
1) TYPE OF THE MEDICINAL PRODUCT REGIS- TERED OR PLANNED FOR REGISTRATION	Medicinal product according complete dossier		
5. FULL NAME OF THE CLINICAL TRIAL, TRIAL CODE NUMBER	Bongi and Durval (1964)		
6. CLINICAL TRIAL PHASE	III		
7. CLINICAL TRIAL PERIOD	1964		
8. COUNTRIES WHERE THE CLINICAL TRIAL WAS PERFORMED	Italy		
9. NUMBER OF PARTICIPANTS	Patient with renal cholic, with vesical spasm due to various reason or other urinary pain. Total: 33 patients; M 25; F 8. Age 26-79		
10. AIM AND SECONDARY OBJECTIVES OF THE CLINICAL TRIAL	Assess the spasmolytic activities and safety.		

1

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

R.E.A. 1270560 – Cap.Soc. € 1.769.000,00 i.v. – P.IVA 10771570156 – Cod.Fisc. e Iscr. Reg. Impr. di Milano: 09098120158

Direzione e coordinamento ex art. 2497 C.C. e segg.: IdB Holding S.p.A.



SCHARPER

11. CLINICAL TRIAL DESIGN	Uncontrolled, open study
12. MAIN INCLUSION CRITERIA	Patient with renal cholic, with vesical spasm due to various reason or other urinary pain.
13. STUDY DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	Spasmex vial i.v. or i.m.
14. REFERENCE DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	None.
15. CONCOMITANT THERAPY	None
16. EFFICACY ENDPOINTS	Pain
17. SAFETY ENDPOINTS	Adverse events
18. STATISTICAL METHODS	Descriptive statistics.
19. DEMOGRAPHIC PARAMETERS OF THE STUDIED POPULATION (SEX, AGE, RACE ETC.)	33 patients (25 males and 8 females), aged between 26 and 79.
20. EFFECTIVENESS RESULTS	The response to Spasmex was rapid and excellent in almost all cases. The duration of the action was longer than other similar compounds, and generally of 6-8-10 hours. In two cases the intravenous treatment, at a dose of three vials on the first day and two on the following days, led to the spontaneous expulsion of the calculus.
21. SAFETY RESULTS	Even in the patients undergoing antibiotic, cardiotoxic, antiseptic, sedative therapy etc. there were no signs of intolerance or changes of the efficacy of the antispasmodic or the other drugs used simultaneously.
22. CONCLUSION (FINAL CONCLUSIONS)	The drug was used on 28 patients of both sexes, suffering from varying intensities and nature of pain in the genitourinary system, a good number of which had been operated on and had permanent catheters, drains, splints, etc., and it always was effective and had no side effects.



SCHARPER

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)



(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.
Viale Ortles, 12
20139 MILANO
Partita IVA n. 10771570156
Codice Fiscale n. 09098120158

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles,12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

3



Appendix 30
to the Order on the expertise of the
registration materials for the medic-
inal products submitted for state
registration (renewal of registra-
tion), as well as expertise of mate-
rials concerning making variations
in registration materials during the
validity period of marketing author-
ization (p. 4 of chapter IV)

REPORT
about clinical trial "BONGI"

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT (MARKETING AUTHORIZATION NO., IF APPLI- CABLE):	Spasmovax, 40 mg/4 ml solution for injection		
2. APPLICANT	Scharper S.p.A. (Italy)		
3. MANUFACTURER	Doppel Farmaceutici S.r.l, Italy		
4. TRIALS PERFORMED:	<input checked="" type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	If no, justify
1) TYPE OF THE MEDICINAL PRODUCT REGIS- TERED OR PLANNED FOR REGISTRATION	Medicinal product according complete dossier		
5. FULL NAME OF THE CLINICAL TRIAL, TRIAL CODE NUMBER	Bongi (1966)		
6. CLINICAL TRIAL PHASE	III		
7. CLINICAL TRIAL PERIOD	1966		
8. COUNTRIES WHERE THE CLINICAL TRIAL WAS PERFORMED	Italy		
9. NUMBER OF PARTICIPANTS	33 patients.		
10. AIM AND SECONDARY OBJECTIVES OF THE CLINICAL TRIAL	Assess the spasmolytic activities and safety.		

1

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it



SCHARPER

11. CLINICAL TRIAL DESIGN	Uncontrolled, open study
12. MAIN INCLUSION CRITERIA	Patient with renal colic, with vesical spasm due to various reason or other urinary pain. In 8 cases, pain was caused by renal colic typical of kidney stones, stones or clot emission (in a patient with clear cell carcinoma of the kidney); in 5 cases by painful bladder spasms in operated prostates and with indwelling catheter; in 4 cases for pyelo-ureteral plastic surgery in patients wearing polythene splinting left permanently in the ureter and renal pelvis, nephrostomized or not outside; in 7 cases the pain was caused by bladder-ureteral spasms in patients undergoing bladder resection due to large papilloma or papillary carcinomas. Referring to the former, we use to treat the bladder mucosa with a solution of carbolic alcohol, a practice tending to eliminate the recurrence of papillomatosis. In some subjects, this treatment leads to poorly tolerated chemical cystitis.
13. STUDY DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	Spasmex i.v. vials. Vials were injected every 8-12 and 24 hours depending on the intensity of pain and the dosage to be tested.
14. REFERENCE DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	None
15. CONCOMITANT THERAPY	In all cases treated, no other antispasmodic drug was ever associated with Spasmex.
16. EFFICACY ENDPOINTS	Pain.
17. SAFETY ENDPOINTS	Adverse events.
18. STATISTICAL METHODS	None
19. DEMOGRAPHIC PARAMETERS OF THE STUDIED POPULATION (SEX, AGE, RACE ETC.)	Total: 33 patients (25 males and 8 females), aged between 26 and 79 years.
20. EFFECTIVENESS RESULTS	The response to Spasmex was rapid and excellent in almost all cases. The duration of the action was longer than other similar compounds, and generally of 6-8-10 hours. In two cases the intravenous treatment, at a dose of three vials on the first day and two on the following days, led to the spontaneous expulsion of the calculus.

2

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

R.E.A. 1270560 – Cap.Soc. € 1.769.000,00 i.v. – P.IVA 10771570156 – Cod.Fisc. e Iscr. Reg. Impr. di Milano: 09098120158

Direzione e coordinamento ex art. 2497 C.C. e segg.: IdB Holding S.p.A.



SCHARPER

21. SAFETY RESULTS	None of the patients had severe azotemia or glycemia increases.
22. CONCLUSION (FINAL CONCLUSIONS)	Based on the results obtained, it can be stated that the drug presented prompt and lasting action in all the morbid forms in which it was used; in two cases (1 and 6) it determined or promoted the expulsion of the stone responsible for the painful symptoms; it did not give any secondary reactions even when used with the maximum posology for several days, both intramuscularly and intravenously.

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)



(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.
 Viale Ortles, 12
 20139 MILANO
 Partita IVA n. 10771570156
 Codice Fiscale n. 09098120158

3

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it



SCHARPER

Appendix 30
to the Order on the expertise of the registration materials for the medicinal products submitted for state registration (renewal of registration), as well as expertise of materials concerning making variations in registration materials during the validity period of marketing authorization (p. 4 of chapter IV)

REPORT
about clinical trial "LARIZZA"

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT (MARKETING AUTHORIZATION NO., IF APPLICABLE):	Spasmovax, 40 mg/4 ml solution for injection		
2. APPLICANT	Scharper S.p.A. (Italy)		
3. MANUFACTURER	Doppel Farmaceutici S.r.l., Italy		
4. TRIALS PERFORMED:	X yes	<input type="checkbox"/> no	If no, justify
1) TYPE OF THE MEDICINAL PRODUCT REGISTERED OR PLANNED FOR REGISTRATION	Medicinal product according complete dossier		
5. FULL NAME OF THE CLINICAL TRIAL, TRIAL CODE NUMBER	Larizza (1964)		
6. CLINICAL TRIAL PHASE	III		
7. CLINICAL TRIAL PERIOD	1964		
8. COUNTRIES WHERE THE CLINICAL TRIAL WAS PERFORMED	Italy.		
9. NUMBER OF PARTICIPANTS	37 patients with biliary cholic.		
10. AIM AND SECONDARY OBJECTIVES OF THE CLINICAL TRIAL	Assess the spasmolytic activities and safety		
11. CLINICAL TRIAL DESIGN	Uncontrolled, open study		

1

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it



SCHARPER

12. MAIN INCLUSION CRITERIA	Patient with biliary cholic.
13. STUDY DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	Spasmex one vial i.v. or i.m. Spasmex tablets The patients received 274 vials and 498 tablets in 160 treating days.
14. REFERENCE DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	None
15. CONCOMITANT THERAPY	None
16. EFFICACY ENDPOINTS	Pain
17. SAFETY ENDPOINTS	Adverse events
18. STATISTICAL METHODS	Descriptive statistics.
19. DEMOGRAPHIC PARAMETERS OF THE STUDIED POPULATION (SEX, AGE, RACE ETC.)	37 patients (17 males and 20 females), aged between 27 and 75 years.
20. EFFECTIVENESS RESULTS	The therapeutic efficacy of Spasmex administered i.v., i.m. and orally was tested in 20 patients suffering from various types of biliary diseases (gallstones and choledocholithiasis; pericholecystitis; dyskinesia; post-cholecystectomy syndrome). The efficacy rates are excellent, ranging from 90 to 100%.
21. SAFETY RESULTS	From the checks performed on the blood composition and renal function and liver function, it is possible to infer the complete non-toxicity of Spasmex towards hematopoietic tissue and of hepatic and renal parenchyma.
22. CONCLUSION (FINAL CONCLUSIONS)	The analgesic action is maximum after i.v. administration; it occurs immediately after the end of the injection and reaches its maximum effect after 2-3 minutes. The transience of the spasmolytic and analgesic action of phloroglucinol has been noticed. The association of phloroglucinol and trimethoxybenzene in Spasmex responds to the aim of combining the rapidity of action of the first compound with the longer-lasting effect of its derivative (trimethoxybenzene).



SCHARPER

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)

(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.
Viale Ortles, 12
20139 MILANO
Partita IVA n. 10771570156
Codice Fiscale n. 09098120158

3

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it



SCHARPER

Appendix 30
to the Order on the expertise of the
registration materials for the medic-
inal products submitted for state
registration (renewal of registra-
tion), as well as expertise of mate-
rials concerning making variations
in registration materials during the
validity period of marketing author-
ization (p. 4 of chapter IV)

REPORT
about clinical trial "VAGLIO"

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT (MARKETING AUTHORIZATION NO., IF APPLI- CABLE):	Spasmovax, 40 mg/4 ml solution for injection		
2. APPLICANT	Scharper S.p.A. (Italy)		
3. MANUFACTURER	Doppel Farmaceutici S.r.l, Italy		
4. TRIALS PERFORMED:	<input checked="" type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no	If no, justify
1) TYPE OF THE MEDICINAL PRODUCT REGIS- TERED OR PLANNED FOR REGISTRATION	Medicinal product according complete dossier		
5. FULL NAME OF THE CLINICAL TRIAL, TRIAL CODE NUMBER	Vaglio (1965)		
6. CLINICAL TRIAL PHASE	III		
7. CLINICAL TRIAL PERIOD	1965		
8. COUNTRIES WHERE THE CLINICAL TRIAL WAS PERFORMED	Italy		
9. NUMBER OF PARTICIPANTS	30 patients with dynamic dystocia.		
10. AIM AND SECONDARY OBJECTIVES OF THE CLINICAL TRIAL	Assessment of efficacy and safety.		

1

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

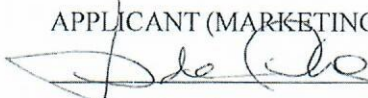


SCHARPER

11. CLINICAL TRIAL DESIGN	Uncontrolled, open study.
12. MAIN INCLUSION CRITERIA	Labour with dynamic dystocia.
13. STUDY DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	A) i.m. / i.v. vial containing: phloroglucinol 40 mg; 1,3,5-trimethoxybenzene 0.04 mg. B) 0.59 g tablets containing: phloroglucinol 80 mg; 1,3,5-trimethoxybenzene 80 mg.
14. REFERENCE DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	None
15. CONCOMITANT THERAPY	None
16. EFFICACY ENDPOINTS	Pain
17. SAFETY ENDPOINTS	Adverse events
18. STATISTICAL METHODS	Descriptive statistics.
19. DEMOGRAPHIC PARAMETERS OF THE STUDIED POPULATION (SEX, AGE, RACE ETC.)	30 women aged between 18 and 32 years.
20. EFFECTIVENESS RESULTS	In the cases of dynamic dystocia and/or oedema of the neck of the womb, out of twenty patients treated, there was a clearly positive result in 15 cases (75%): in the remaining 25% the anomaly during labor did not regress after the treatment and (generally due to the occurrence of a state of fetal distress, with a ruptured membrane) it was necessary to perform a caesarean section.
21. SAFETY RESULTS	No adverse event was observed.
22. CONCLUSION (FINAL CONCLUSIONS)	Spasmex, when administered in tablet form, and in one case in vial form, to patients suffering from painful conditions of the genital region (on a spastic or presumably spastic basis) gave us good or fair results in slightly over half of the cases; very rare or not at all in the remaining 40% of cases.

**SCHARPER**

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)



(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.

Viale Ortles, 12

20139 MILANO

Partita IVA n. 10771570156

Codice Fiscale n. 09098120158



SCHARPER

Appendix 30
to the Order on the expertise of the registration materials for the medicinal products submitted for state registration (renewal of registration), as well as expertise of materials concerning making variations in registration materials during the validity period of marketing authorization (p. 4 of chapter IV)

REPORT about clinical trial "GOISIS"

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT (MARKETING AUTHORIZATION NO., IF APPLICABLE):	Spasmovax, 40 mg/4 ml solution for injection		
2. APPLICANT	Scharper S.p.A. (Italy)		
3. MANUFACTURER	Doppel Farmaceutici S.r.l., Italy		
4. TRIALS PERFORMED:	X yes	<input type="checkbox"/> no	If no, justify
1) TYPE OF THE MEDICINAL PRODUCT REGISTERED OR PLANNED FOR REGISTRATION	Medicinal product according complete dossier		
5. FULL NAME OF THE CLINICAL TRIAL, TRIAL CODE NUMBER	Goisis (1984)		
6. CLINICAL TRIAL PHASE	III		
7. CLINICAL TRIAL PERIOD	1984		
8. COUNTRIES WHERE THE CLINICAL TRIAL WAS PERFORMED	Italy		
9. NUMBER OF PARTICIPANTS	40 pregnant women.		
10. AIM AND SECONDARY OBJECTIVES OF THE CLINICAL TRIAL	Assess efficacy and safety		
11. CLINICAL TRIAL DESIGN	Randomized, controlled study.		
12. MAIN INCLUSION CRITERIA	Pregnant women.		

1

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it



SCHARPER

13. STUDY DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	Spasmex one vial i.v. in women with a cervical dilatation of at least 3-4 cm.
14. REFERENCE DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	Tiemonium one ampoule i.v. in women with a cervical dilatation of at least 3-4 cm.
15. CONCOMITANT THERAPY	None
16. EFFICACY ENDPOINTS	Dystocia pain; time interval between drug administration and delivery; duration of dilating effect; duration of ejection effect; general tolerability; Apgar index.
17. SAFETY ENDPOINTS	Adverse events
18. STATISTICAL METHODS	Descriptive statistics; Fisher exact test; Mann-Whitney test; chi2 test.
19. DEMOGRAPHIC PARAMETERS OF THE STUDIED POPULATION (SEX, AGE, RACE ETC.)	40 women aged between 19 and 39 years (mean age: 28 years).
20. EFFECTIVENESS RESULTS	Phloroglucinol has demonstrated a highly significant analgesic effect compared to tiemonium sulfate, which led to a much more collaborative approach by the women during the delivery.
21. SAFETY RESULTS	No adverse event has been observed.
22. CONCLUSION (FINAL CONCLUSIONS)	It has been concluded that phloroglucinol can be safely administered during the delivery.



SCHARPER

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)



(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA
BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.

Viale Ortles, 12

20139 MILANO

Partita IVA n. 10771570156

Codice Fiscale n. 09098120158

3

SCHARPER S.p.A – Viale Ortles, 12 – 20139 Milano – Tel. 02.262916.1 – Fax 02.2401180 – gen@scharper.it

R.E.A. 1270560 – Cap.Soc. € 1.769.000,00 i.v. – P.IVA 10771570156 – Cod.Fisc. e Iscr. Reg. Impr. di Milano: 09098120158

Direzione e coordinamento ex art. 2497 C.C. e segg.: IdB Holding S.p.A.



ШАРПЕР

Додаток 30
до Наказу про експертизу реєстраційних
матеріалів лікарських засобів, що подаються
на державну реєстрацію (поновлення
реєстрації), а також експертизу матеріалів
щодо внесення змін до реєстраційних
матеріалів протягом періоду дії
реєстраційного посвідчення (п. 4 глави IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування "CRO-PK-06-177"

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс, розчин для ін'єкцій 40 мг/4 мл	
2. ЗАЯВНИК	«Шарпер С.п.А.» (Scharper S.p.A.) (Італія)	
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтіці С.р.л, Італія	
4. ПРОВЕДЕНІ ВИПРОБУВАННЯ:	X так <input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗАРЕЄСТРОВАНОГО АБО ЗАПЛАНОВАНОГО ДО РЕЄСТРАЦІЇ		
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОД ВИПРОБУВАННЯ	Дослідження CRO-PK-06-177. Одноразова доза, один центр, відкрите, рандомізоване, перехресне, фармакокінетичне дослідження	
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	I	
7. ПЕРІОД КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	з 02 квітня 2007 року по 31 травня 2007 року	
8. КРАЇНИ, ДЕ ПРОВОДИЛОСЬ КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ	Швейцарія	
9. КІЛЬКІСТЬ УЧАСНИКІВ	заплановано: 16 фактично: 16	
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЗАВДАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінити фармакокінетичний профіль 1,3,5-три-гідрокси-бензолу після введення одноразової дози Спазмексу i.v. (1,3,5-три-гідрокси-бензол, 40 мг) і як 1,3,5-три-гідрокси-бензолу, так і 1,3,5-три-метокси-бензолу після разової дози препарату Спазмекс для прийому всередину (1,3,5-три-гідрокси-бензол 160 мг плюс 1,3,5-три-метокси-бензол 160 мг, 2 таблетки.	
11. МЕТА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Одноразова доза, один центр, відкрите, рандомізоване, перехресне, фармакокінетичне дослідження.	

1

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Орглес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер країна реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120156

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)





ШАРПЕР

12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі, 18-45 років включно; $18 \leq \text{ІМТ} \leq 30$ кг/м ² ; АТС 100-139 мм рт.ст., ДАТ 50-89 мм рт.ст., частота пульсу 50-90 уд./хв, вимірюється через 5 хв у спокої (сидяче положення); відсутність клінічно значущих відхилень на ЕКГ (12 відведень); відсутність клінічно значущих аномальних фізичних даних; відсутність клінічно значущих патологічних лабораторних показників, що свідчать про фізичні захворювання; відсутність встановленої або передбачуваної гіперчутливості до діючої речовини та/або інгредієнтів у складі; відсутність анафілаксії до ліків або алергічних реакцій загалом; відсутність відповідних ниркових, печінкових, серцево-судинних, дихальних, шкірних, гематологічних, ендокринних чи неврологічних захворювань, які можуть перешкоджати меті дослідження.
13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Тест А Спазмекс® і.в. флакони: флороглуцинол (1,3,5 три-гідрокси-бензол) 40мг/4мл, Шарпер С.п.А.», Італія Партія N. 05022R Термін придатності 08 листопада. Тест Б Таблетки Спазмекс®: флороглуцинол (1,3,5 три-гідрокси-бензол) 80 мг плюс 1,3,5 три-метокси-бензол 80 мг, Шарпер С.п.А.», Італія Партія N. 05008R Термін придатності 10 грудня. Один флакон з тесту А (40 мг 1,3,5 тригідроксибензолу) і 2 таблетки з тесту В (1,3,5 три-гідрокси-бензол + 1,3,5 три-метокси-бензол, 160 мг) вводили згідно з переліком рандомізації та
14. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Не застосовується
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Не застосовується
16. КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ	Первинна кінцева точка: ФК 1,3,5 тригідроксибензолу та 1,3,5-три-метокси-бензолу після одноразової дози Спазмексу® і.в. препарату (тест А) та препарату для прийому всередину Спазмекс® (тест Б) Вторинні кінцеві точки: безпека та переносимість препаратів Спазмекс®. Дослідницьке, якісне,

2

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)



*Декларация
оригиналу
Тор. З. В.*



ШАРПЕР

	напівкількісне дослідження метаболізму 1,3,5 тригідроксibenзолу та три-метокси-бензолу
17. КІНЦЕВІ ТОЧКИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Побічні ефекти
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	ФК аналіз проводили за допомогою Kinetica™ версії 4.4.1, Thermo Electron Corporation, США. Статистичний аналіз проводили за допомогою SAS® версії 9.1.2 для Windows. Дані, задокументовані у цьому дослідженні, та вимірювані клінічні параметри були описані з використанням класичної описової статистики для кількісних змінних та частоти для якісних змінних.
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПАРАМЕТРИ ДОСЛІДЖУВАНОВОГО НАСЕЛЕННЯ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	Усі піддослідні (9 чоловіків та 8 жінок) були добровольцями європеїдної раси. Середній вік становив $29,6 \pm 8,6$ років, а індекс маси тіла (ІМТ) - $24,4 \pm 3,2$ кг/м ² . Усі випробовувані мали хороше фізичне та психічне здоров'я, що було визначено на основі історії хвороби та фізичного обстеження.
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Порівнюючи ці дані з даними 1,3,5 тригідроксibenзолу, здається, що біодоступність 1,3,5 триметоксибензолу в середньому нижча як за швидкістю (тобто нижчий C_{max} , затримка T_{max}), так і за ступенем (менша AUC_{0-t}) поглинання. Попередні дослідження метаболізму та екскреції 1,3,5 тригідроксibenзолу показали, що елімінація відбувалась здебільшого протягом перших 6 годин після введення обох препаратів. Фракція препарату, що виводиться із сечею як вихідна сполука, була дуже малою (менше 3% дози) порівняно з кількістю, виявленою після ферментативної декон'югації 6-глюкуронідазою/арилсульфатазою (приблизно 80%), що вказує на швидке виведення препарату з центрального компартменту після кон'югації в печінці. За час збирання сечі протягом 0-6 год у сечі не виявлено 1,3,5-триметоксибензолу, що свідчить про те, що вихідна сполука негайно метаболізується. 3,5-диметоксифенол було визначено як основний продукт метаболізму 1,3,5 триметоксибензолу. Також відбулося подальше деметилування, хоча кінцевий продукт, тобто 5-метоксирезорцин, був кількісно незначним

3

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)





ШАРПЕР

21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Безпечність та загальна переносимість двох препаратів були дуже схожими. Протягом усього дослідження не повідомлялося про випадки неінфекційних захворювань, пов'язаних із лікуванням. Виникла одна тяжка побічна реакція, що не була пов'язана з лікуванням. Жодного значущого впливу препаратів тесту А та тесту В на життєві показники, ЕКГ чи лабораторні параметри не спостерігалось
22. ВИСНОВОК (ОСТАТОЧНІ ВИСНОВКИ)	<p>Після внутрішньовенного введення (40 мг) концентрації флороглуцинолу (C₀) у плазмі екстраполювались і відповідали $1607,20 \pm 375,23$ нг/мл. Потім спостерігався очевидний моноекспоненціальний розпад, і препарат виводився з періодом напіввиведення ($t_{1/2}$) $1,28 \pm 0,18$ год. Середній час реакції становив $1,53 \pm 0,22$ год. Значення AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} були дуже близькими, тобто $385,4 \text{U} 104,34$ та $398,79 \pm 104,51$ нг/мл×год відповідно. Загальне виведення з тіла (C_I / V) та видимий об'єм розподілу (V_d / V_W) становили $0,22 \pm 0,11$ л/год/кг та $0,39 \pm 0,16$ л/кг.</p> <p>При пероральному застосуванні (160 мг) 1,3,5 тригідроксибензол швидко зазнав абсорбції: пік концентрації $384,25 \pm 125,14$ нг/мл був досягнутий за $0,75 \pm 0,37$ год і супроводжувався моноекспоненціальним виведенням, період напіввиведення близько 1,3 год.</p> <p>Після перорального прийому (160 мг) показники C_{max} і T_{max} 1,3-триметоксибензолу становили $172,29 \pm 167,57$ нг/мл та $1,47 \pm 0,40$ год відповідно. Період напіввиведення становив $3,63 \pm 1,84$ години.</p> <p>Результати цього дослідження продемонстрували, що 1,3,5 тригідроксибензол швидко виводиться з центрального компартменту через нирки після кон'югації глюкуронової кислоти та/або сульфату в печінці. Основним метаболітом метаболізму 1,3,5 триметоксибензолу є 3,5-диметоксифенол, тоді як подальше деметилування до 5-метоксиресорцинолу, ймовірно, відбувається, але є кількісно незначним. Хоча перетворення 1,3,5 триметоксибензолу в 1,3,5-</p>

4

«Шарпер С.п.а.» (SCHARPER S.p.A.) - 20139, Мілан, Віале Ортілес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер, реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.а.» (IdB Holding S.p.A.)

Переклад згідно
оригіналу
Гор Н.В.





ШАРПЕР

	<p>тригідроксибензол є можливим, воно не може бути доведеним, і, якщо воно відбудеться, ймовірно буде незначним. Отже, вплив метаболізму 1,3,5-триметоксибензолу на біодоступність 1,3,5-тригідроксибензолу можна з великою ймовірністю визнати терапевтично нерелевантним.</p> <p>Дані безпеки підтверджують сприятливий профіль переносимості для Смазмексу® i.v. та препаратів для прийому всередину Спазмекс® у дозах цього дослідження</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп: ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139
Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

*Переклад згідно
оригіналу
Гор Н.В.*





ШАРПЕР

Додаток 30
до Наказу про експертизу реєстраційних
матеріалів лікарських засобів, що подаються
на державну реєстрацію (поновлення
реєстрації), а також експертизу матеріалів
щодо внесення змін до реєстраційних
матеріалів протягом періоду дії
реєстраційного посвідчення (п. 4 глави IV)

ЗВІТ про клінічне випробування "FRASCHINI"

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс, розчин для ін'єкцій 40 мг/4 мл		
2. ЗАЯВНИК	«Шарпер С.п.А.» (Scharper S.p.A.) (Італія)		
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацеутиці С.р.л, Італія		
4. ПРОВЕДЕНІ ВИПРОБУВАННЯ:	<input checked="" type="checkbox"/> так	<input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗАРЕЄСТРОВАНОВОГО АБО ЗАПЛАНОВАНОГО ДО РЕЄСТРАЦІЇ			
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОД ВИПРОБУВАННЯ	Fraschini (1984)		
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	I		
7. ПЕРІОД КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1984		
8. КРАЇНИ, ДЕ ПРОВІДИЛОСЬ КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ	Італія		
9. КІЛЬКІСТЬ УЧАСНИКІВ	9 здорових добровольців (Ч 6 / Ж 3). Вік 20 - 43 роки		
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЗАВДАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінка ФК Спазмексу		
11. МЕТА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Одноразова доза, один центр, відкрите, ФК дослідження.		
12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Здорові добровольці.		
13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Флакони, таблетки та супозиторії Спазмекс		

1

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдВ Холдінг С.п.А.» (IdV Holding S.p.A.)

*Переклад згідно
оригіналу
Гор Н.В.*





14. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Жоден
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Жоден
16. КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ	Параметри ФК
17. КІНЦЕВІ ТОЧКИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Побічні ефекти
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	Описова статистика.
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПАРАМЕТРИ ДОСЛІДЖУВАНОВОГО НАСЕЛЕННЯ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	9 здорових добровольців (Ч 6 / Ж 3). Вік 20 -43 роки
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Флороглуцинол швидко всмоктується після перорального та ректального введення, тоді як 1,3,5-триметоксибензол має пік через 3 години з часом виведення значно вищим, ніж у флороглуцинолу.
21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Без побічних ефектів
22. ВИСНОВОК (ОСТАТОЧНІ ВИСНОВКИ)	Жоден

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп: ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139
Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

2

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A.) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (Р.Е.А.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)

Переклад згідно
оригіналу
For H.B.





Додаток 30
до Наказу про експертизу реєстраційних
матеріалів лікарських засобів, що подаються
на державну реєстрацію (поновлення
реєстрації), а також експертизу матеріалів
щодо внесення змін до реєстраційних
матеріалів протягом періоду дії
реєстраційного посвідчення (п. 4 глави IV)

ЗВІТ про клінічне випробування «GERONIMO»

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс, розчин для ін'єкцій 40 мг/4 мл		
2. ЗАЯВНИК	«Шарпер С.п.А.» (Scharper S.p.A.) (Італія)		
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтіці С.р.л, Італія		
4. ПРОВЕДЕНІ ВИПРОБУВАННЯ:	<input checked="" type="checkbox"/> так	<input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗАРЕЄСТРОВАНОВОГО АБО ЗАПЛАНОВАНОГО ДО РЕЄСТРАЦІЇ			
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОД ВИПРОБУВАННЯ	Geronimo (1984)		
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	ІІІ		
7. ПЕРІОД КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1984		
8. КРАЇНИ, ДЕ ПРОВІДИЛОСЬ КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ	Італія		
9. КІЛЬКІСТЬ УЧАСНИКІВ	30 пацієнтів з нирковою колікою.		
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЗАВДАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінити спазмолітичну діяльність та безпечність		
11. МЕТА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Рандомізоване одичне сліпе, контрольоване клінічне випробування проти Генурину (флавоксату).		
12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Пацієнт з нирковою колікою.		
13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Спазмекс 2-3 флакони, потім Спазмекс 3-4 таблетки/щодня.		
14. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Спазмекс 2-3 флакони, потім Спазмекс 3-4 таблетки/щодня.		
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Жоден		

1

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдВ Холдінг С.п.А.» (IdV Holding S.p.A.)

*Переклад згідно
оригіналу
Гор Н.В.*





16. КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ	Спонтанний біль через 30, 60, 120 і 240 хвилин з моменту введення препарату; частота хворобливих епізодів; рятувальний прийом ліків.
17. КІНЦЕВІ ТОЧКИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Загальна переносимість (побічні ефекти)
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	Описова статистика.
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПАРАМЕТРИ ДОСЛІДЖУВАНОВОГО НАСЕЛЕННЯ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	30 дорослих добровольців (Ч 17 + Ж 13). Вік: 14 -87 років.
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	I.v. або i.m. ін'єкція Спазмексу спричинила швидкий контроль больових симптомів у значної частини пацієнтів, значно вищий, ніж той, що спостерігався при використанні референтного препарату. Швидкий контроль болю дозволив дуже швидко перейти на пероральний прийом
21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Переносимість Спазмексу була чудовою.
22. ВИСНОВОК (ОСТАТОЧНІ ВИСНОВКИ)	Спазмекс продемонстрував дуже хорошу ефективність та переносимість, представляючи таким чином діючий засіб у руках лікарів.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/
(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della
Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп: ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139
Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

2

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдВ Холдінг С.п.А.» (IdV Holding S.p.A.)

Переклад згідно
оригіналу
Гор. Н.В.





ШАРПЕР

Додаток 30
до Наказу про експертизу реєстраційних матеріалів лікарських засобів, що подаються на державну реєстрацію (поновлення реєстрації), а також експертизу матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом періоду дії реєстраційного посвідчення (п. 4 глави IV)

ЗВІТ

про клінічне випробування "BONGI AND DURVAL"

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс, розчин для ін'єкцій 40 мг/4 мл	
2. ЗАЯВНИК	«Шарпер С.п.А.» (Scharper S.p.A.) (Італія)	
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтіці С.р.л, Італія	
4. ПРОВЕДЕНІ ВИПРОБУВАННЯ:	X так <input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗАРЕЄСТРОВАНОГО АБО ЗАПЛАНОВАНОГО ДО РЕЄСТРАЦІЇ		
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОД ВИПРОБУВАННЯ	Bongi and Durval (1964)	
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	III	
7. ПЕРІОД КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1964	
8. Країни, де проводилось клінічне випробування	Італія	
9. КІЛЬКІСТЬ УЧАСНИКІВ	Пацієнт з нирковою колькою, зі спазмом міхура внаслідок різних причин або іншими сечовими болями. Загальна кількість: 33 пацієнта; Ч 25; Ж 8. Вік 26 -79	
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЗАВДАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінити спазмолітичну діяльність та безпечність.	
11. МЕТА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Неконтрольоване, відкрите дослідження	
12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Пацієнт з нирковою колькою, зі спазмом міхура внаслідок різних причин або іншими сечовими болями.	
13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Спазмекс один флакон i.v. або i.m.	
14. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Жоден.	
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Жоден	

1

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A.) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдВ Холдінг С.п.А.» (IdV Holding S.p.A.)

*Тереклар згідно
оригіналу
Тер Н.В.*





ШАРПЕР

16. КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ	Біль
17. КІНЦЕВІ ТОЧКИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Побічні ефекти
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	Описова статистика.
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПАРАМЕТРИ ДОСЛІДЖУВАНОВОГО НАСЕЛЕННЯ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	33 пацієнтів (25 чоловіків та 8 жінок), віком від 26 до 79 років.
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Реакція на Спазмекс була швидкою та чудовою майже у всіх випадках. Тривалість дії була більшою, ніж у інших подібних сполук, і, як правило, 6-8-10 годин. У двох випадках внутрішньовенне лікування у дозі трьох флаконів у перший день та двох у наступні дні призвело до спонтанного виведення конкрементів.
21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Навіть у пацієнтів, які проходили антибіотичну, кардіотонічну, антисептичну, седативну терапію тощо, не спостерігалось ознак непереносимості або зміни ефективності спазмолітиків та інших препаратів, що використовувались одночасно.
22. ВИСНОВОК (ОСТАТОЧНІ ВИСНОВКИ)	Препарат застосовувався 28 пацієнтами обох статей, які страждали різним за інтенсивністю та характером болем в сечостатевої системі, велика кількість яких була прооперована та мала постійні катетери, дренажі, шини тощо, і він завжди був ефективним та не мав побічних ефектів.

2

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Орглес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдВ Холдінг С.п.А.» (IdV Holding S.p.A.)

*Переклад згідно
оригіналу
Тор Н.В.*





Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della
Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп: ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139
Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

3

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)

*Переклад згідно
оригіналу
Тор Н.В.*





ШАРПЕР

Додаток 30

до Наказу про експертизу реєстраційних матеріалів лікарських засобів, що подаються на державну реєстрацію (поновлення реєстрації), а також експертизу матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом періоду дії реєстраційного посвідчення (п. 4 глави IV)

ЗВІТ

про клінічне випробування «BONGI»

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс, розчин для ін'єкцій 40 мг/4 мл	
2. ЗАЯВНИК	«Шарпер С.п.А.» (Scharper S.p.A.) (Італія)	
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтіці С.р.л, Італія	
4. ПРОВЕДЕНІ ВИПРОБУВАННЯ:	X так <input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗАРЕЄСТРОВАНОВОГО АБО ЗАПЛАНОВАНОГО ДО РЕЄСТРАЦІЇ		
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОД ВИПРОБУВАННЯ	Bongi (1966)	
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	III	
7. ПЕРІОД КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1966	
8. Країни, де проводилось клінічне випробування	Італія	
9. КІЛЬКІСТЬ УЧАСНИКІВ	33 пацієнта.	
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЗАВДАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінити спазмолітичну діяльність та безпечність.	
11. МЕТА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Неконтрольоване, відкрите дослідження	
12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Пацієнт з нирковою колькою, зі спазмом міхура внаслідок різних причин або іншими сечовими болями. У 8 випадках біль був викликаний нирковою колікою, типовою для каменів у нирках, каменів або виділення згустків (у пацієнта з світлоклітинним раком нирки); у 5 випадках болісними спазмами сечового міхура в оперованих простатах та з постійним катетером; у 4 випадках для пластики пієло-сечоводів у пацієнтів, які носять поліетиленові шини, що залишаються постійно в сечоводі та нирковій лоханці, нефростомізовані або відсутні	

1

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)

Декларация
оригиналу
Гор Н.В.





ШАРПЕР

	зовні; у 7 випадках біль був спричинений спазмами сечового міхура та сечоводу у пацієнтів, які перенесли резекцію сечового міхура через велику папілому або
	сосочкові карциноми. Посилаючись на вказане, ми використовуємо для обробки слизової сечового міхура розчин карболового спирту - практику, що усуває рецидив папіломатозу. У деяких суб'єктів таке лікування призводить до погано переносимого хімічного циститу.
13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Спазмекс і.в. флакони Флакони вводили кожні 8-12 та 24 години залежно від інтенсивності болю та дозування, що досліджувалось.
14. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Жоден
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	У всіх випадках лікування жоден інший спазмолітичний препарат ніколи не поєднувався зі Спазмексом.
16. КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ	Біль.
17. КІНЦЕВІ ТОЧКИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Побічні ефекти.
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	Жоден
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПАРАМЕТРИ ДОСЛІДЖУВАНОВОГО НАСЕЛЕННЯ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	Загальна кількість: 33 пацієнтів (25 чоловіків та 8 жінок), віком від 26 до 79 років.
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Реакція на Спазмекс була швидкою та чудовою майже у всіх випадках. Тривалість дії була більшою, ніж у інших подібних сполук, і, як правило, 6-8-10 годин. У двох випадках внутрішньовенне лікування у дозі трьох флаконів у перший день та двох у наступні дні призвело до спонтанного виведення конкрементів.
21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Жоден з пацієнтів не мав вираженої азотемії або збільшення глікемії.

2

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A.) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)



*Декларация
оригиналу
Гор. И.В.*



ШАРПЕР

22. ВИСНОВОК (ОСТАТОЧНІ ВИСНОВКИ)	На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що препарат мав швидку та тривалу дію у всіх патологічних формах, у яких його застосовували; у двох випадках (1 та 6) це визначило або сприяло вигнанню каменю, відповідального за хворобливі симптоми; він не давав жодних вторинних реакцій, навіть при застосуванні у максимальній дозі протягом декількох днів, як внутрішньом'язово, так і внутрішньовенно.
-----------------------------------	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп: ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139
Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

3

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдВ Холдінг С.п.А.» (IdV Holding S.p.A.)

*Переклад згідно
оригіналу
Гор Н.В.*





ШАРПЕР

Додаток 30

до Наказу про експертизу реєстраційних матеріалів лікарських засобів, що подаються на державну реєстрацію (поновлення реєстрації), а також експертизу матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом періоду дії реєстраційного посвідчення (п. 4 глави IV)

ЗВІТ

про клінічне випробування «LARIZZA»

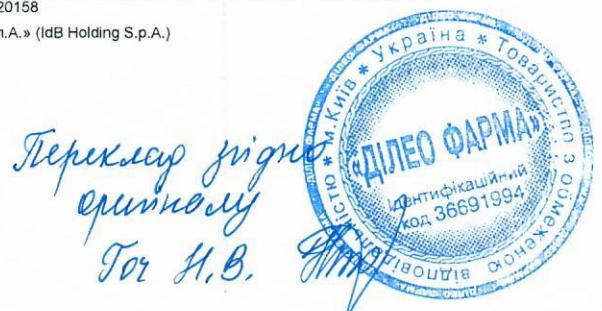
1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмонакс, розчин для ін'єкцій 40 мг/4 мл		
2. Заявник	«Шарпер С.п.А.» (Scharper S.p.A.) (Італія)		
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтиці С.р.л, Італія		
4. ПРОВЕДЕНІ ВИПРОБУВАННЯ:	<input checked="" type="checkbox"/> так	<input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗАРЕЄСТРОВАНОГО АБО ЗАПЛАНОВАНОГО ДО РЕЄСТРАЦІЇ			
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОД ВИПРОБУВАННЯ	Larizza (1964)		
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	ІІІ		
7. ПЕРІОД КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1964		
8. КРАЇНИ, ДЕ ПРОВОДИЛОСЬ КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ	Італія.		
9. КІЛЬКІСТЬ УЧАСНИКІВ	37 пацієнтів хворих на жовчні коліки.		
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЗАВДАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінити спазмолітичну діяльність та безпечність		
11. МЕТА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Неконтрольоване, відкрите дослідження		
12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Пацієнт хворий на жовчні коліки.		

1

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер, реєстраційний номер у торговому реєстрі: Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС. «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)





ШАРПЕР

13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Спазмекс один флакон i.v. або i.m. Таблетки Спазмекс За 160 лікувальних днів пацієнти отримали 274 флакони та 498 таблеток.
14. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Жоден
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Жоден
16. КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ	Біль
17. КІНЦЕВІ ТОЧКИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Побічні ефекти
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	Описова статистика.
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПАРАМЕТРИ ДОСЛІДЖУВАНОВОГО НАСЕЛЕННЯ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	37 пацієнтів (17 чоловіків та 20 жінок), віком від 27 до 75 років.
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Терапевтична ефективність Спазмексу, що вводиться i.v., i.m. і перорально тестували 20 пацієнтів, які страждають на різні типи жовчовивідних захворювань (жовчнокам'яна хвороба та холедохолітиаз; перихолецистит; дискінезія; синдром постхолецистектомії). Показники ефективності відмінні і становлять від 90 до 100%.
21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕЧНОСТІ	З перевірок складу крові та функції нирок та функції печінки можна зробити висновок про повну нетоксичність Спазмексу щодо кровотворної тканини та печінкової та ниркової паренхіми.
22. ВИСНОВОК (ОСТАТОЧНІ ВИСНОВКИ)	Знеболююча дія максимальна після введення i.v.; це відбувається відразу після закінчення ін'єкції та досягає свого максимального ефекту через 2-3 хвилини. Помічено скороминущість спазмолітичної та знеболюючої дії флороглуцинолу. Поєднання флороглуцинолу та триметоксибензолу у Спазмексі відповідає меті поєднати швидкість дії першої сполуки з більш тривалим ефектом її похідного (триметоксибензолу).

2

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер, реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)

Переклад згідно
оригіналу
Гор Н.В.





Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della
Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп: ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139
Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

3

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер, реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдВ Холдінг С.п.А.» (IdV Holding S.p.A.)





ШАРПЕР

Додаток 30
до Наказу про експертизу реєстраційних матеріалів лікарських засобів, що подаються на державну реєстрацію (поновлення реєстрації), а також експертизу матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом періоду дії реєстраційного посвідчення (п. 4 глави IV)

ЗВІТ про клінічне випробування "VAGLIO"

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс, розчин для ін'єкцій 40 мг/4 мл		
2. ЗАЯВНИК	«Шарпер С.п.А.» (Scharper S.p.A.) (Італія)		
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтіці С.р.л, Італія		
4. ПРОВЕДЕНІ ВИПРОБУВАННЯ:	<input checked="" type="checkbox"/> так	<input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗАРЕЄСТРОВАНОВОГО АБО ЗАПЛАНОВАНОГО ДО РЕЄСТРАЦІЇ			
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОД ВИПРОБУВАННЯ	Vaglio (1965)		
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	ІІІ		
7. ПЕРІОД КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1965		
8. КРАЇНИ, ДЕ ПРОВОДИЛОСЬ КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ	Італія		
9. КІЛЬКІСТЬ УЧАСНИКІВ	30 пацієнтів з динамічною дистоцією.		
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЗАВДАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінити ефективність та безпеку.		
11. МЕТА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Неконтрольоване, відкрите дослідження.		
12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Пологи з динамічною дистоцією.		

1

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A.) - 20139, Мілан, Віале Ортелес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09096120156

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)

*Переклад згідно
оригіналу
Тор Н.В.*





ШАРПЕР

13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	А) i.m. / i.v. флакон, що містить: флороглюцинолу 40 мг; 1,3,5-триметоксибензолу 0,04 мг. Б) 0,59 г таблеток, що містять: флороглюцинолу 80 мг; 1,3,5-триметоксибензолу 80 мг.
14. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Жоден
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Жоден
16. КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ	Біль
17. КІНЦЕВІ ТОЧКИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Побічні ефекти
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	Описова статистика.
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПАРАМЕТРИ ДОСЛІДЖУВАНОВОГО НАСЕЛЕННЯ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	30 жінок у віці від 18 до 32 років.
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	У випадках динамічної дистоції та/або набряку шийки матки з двадцяти пролікованих пацієнтів у 15 випадках (75%) був чітко позитивний результат: у решти 25% аномалія під час пологів не регресувала після лікування і (як правило, унаслідок виникнення стану дистресу плода з розривом мембрани) необхідно було зробити кесарів розтин.
21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Жодної іншої побічної дії не спостерігалось.
22. ВИСНОВОК (ОСТАТОЧНІ ВИСНОВКИ)	Спазмекс, при введенні у формі таблеток, а в одному випадку у формі флаконів, пацієнтам, які страждають від хворобливих станів статевих органів (на спастичній чи ймовірно спастичній підставі), дав хороші або справедливі результати лише в половині випадків; дуже рідкісні або взагалі відсутні у решті 40% випадків.

2

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдВ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)



Переклад згідно
оригіналу
Тобт Н.В.



Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della
Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп: ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139
Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

3

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер, реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)

*Переклад згідно
оригіналу
Гор Н.В.*





ШАРПЕР

Додаток 30
до Наказу про експертизу реєстраційних
матеріалів лікарських засобів, що подаються на
державну реєстрацію (поновлення реєстрації), а
також експертизу матеріалів щодо внесення змін
до реєстраційних матеріалів протягом періоду дії
реєстраційного посвідчення (п. 4 глави IV)

ЗВІТ про клінічне випробування "GOISIS"

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс, розчин для ін'єкцій 40 мг/4 мл		
2. ЗАЯВНИК	«Шарпер С.п.А.» (Scharper S.p.A.) (Італія)		
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтіці С.р.л, Італія		
4. ПРОВЕДЕНІ ВИПРОБУВАННЯ:	<input checked="" type="checkbox"/> так	<input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗАРЕЄСТРОВАНОВОГО АБО ЗАПЛАНОВАНОГО ДО РЕЄСТРАЦІЇ			
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОД ВИПРОБУВАННЯ	Goisis (1984)		
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	III		
7. ПЕРІОД КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1984		
8. КРАЇНИ, ДЕ ПРОВДИЛОСЬ КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ	Італія		
9. КІЛЬКІСТЬ УЧАСНИКІВ	40 вагітних жінок		
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЗАВДАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінити ефективність та безпечність		
11. МЕТА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Рандомізоване, контрольоване дослідження.		
12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Вагітні жінки.		

1

«Шарпер С.п.А.» (SHARPER S.p.A) - 20139, Мілан, Віале Ортелес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (Р.Е.А.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09096120156

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)

*Декларация
судья
Гор Н.В.*





ШАРПЕР

13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Спазмекс один флакон і.в. у жінок з розкриттям шийки матки не менше 3-4 см.
14. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ПРЕПАРАТ, ДОЗА, СПОСІБ ВВЕДЕННЯ, СИЛА	Тімонімум один флакон і.в. у жінок з розкриттям шийки матки не менше 3-4 см.
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Жоден
16. КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ	Біль при дистоції; часовий інтервал між введенням препарату та народженням; тривалість розширювального ефекту; тривалість ефекту виведення; загальна переносимість; Індекс Апгара.
17. КІНЦЕВІ ТОЧКИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Побічні ефекти
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	Описова статистика; Точний тест Фішера; Тест Манна-Уїтні; тест χ^2 .
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПАРАМЕТРИ ДОСЛІДЖУВАНОВОГО НАСЕЛЕННЯ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	40 жінок у віці від 19 до 39 років (середній вік: 28 років).
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Флороглуцинол продемонстрував надзвичайний знеболюючий ефект порівняно з сульфатом тімонію, що призвело до більшої готовності жінок співпрацювати під час пологів.
21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕЧНОСТІ	Жодної іншої побічної події не спостерігалось.
22. ВИСНОВОК (ОСТАТОЧНІ ВИСНОВКИ)	Було зроблено висновок, що флороглуцинол можна безпечно вводити під час пологів.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп: ШАРПЕР С.п.А.

Віале Ортлес, 12

Мілан 20139

Номер платника ПДВ 10771570156

Податковий номер 09098120158

«Шарпер С.п.А.» (SCHARPER S.p.A.) - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.2401180 - gen@scharper.it

2

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771570156 - податковий номер реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та СС: «ІдБ Холдінг С.п.А.» (IdB Holding S.p.A.)

Переклад згідно
оригіналу
Гор Н.В.

