

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Неоспастил [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	—
1) первинна фармакодинаміка	<p><i>Протинабрякова дія</i></p> <p>Дослідження провели на дорослих білих щурах обох статей масою 150–180 г. Після попереднього визначення об'єму задньої правої ступні під її апоневроз вводили 0,1 мл 0,5% розчину гістаміну гідрохлориду та через 2 год. (на максимумі формування набряку) після повторного вимірювання об'єму ступні вводили досліджуваній лікарський засіб (ЛЗ) Неоспастил[®] або ЛЗ активного контролю (ЛЗ фіксованої комбінації метамізолу натрію, пітофенону гідрохлориду та фенпіверинію броміду). Проводили вимірювання об'єму стопи через 1, 2, 3, 4 і 24 год.</p> <p>Встановлено, що гістаміну гідрохлорид викликав появу набряку в зоні субплантарного введення вже через 60 хв. після ін'єкції, який досягав максимальних величин через 2–4 год. і залишався значним до кінця спостереження. Антиексудативний ефект ЛЗ Неоспастил[®] проявлявся вже через 60 хв. після введення і був найбільш виражений на тлі максимальних проявів набряку, про що свідчило порівняння з групою контрольних тварин. Значущих відмінностей досліджуваного ефекту між розробленим і контрольним ЛЗ виявлено не було.</p> <p><i>Анальгезуюча активність при асептичному запаленні</i></p> <p>Опис дизайну експерименту — див. «Протинабрякова дія». Як відомо, асептичне запалення, викликане введенням гістаміну гідрохлориду, супроводжується підвищенням больової чутливості, тому знеболювальну активність досліджували паралельно з протинабряковою.</p> <p>Встановлено, що на тлі розвитку запалення в зоні введення гістаміну гідрохлориду больова реакція на механічне стискання</p>

ступні через 3 год. підвищувалася більше, ніж в 2 рази. За введення ЛЗ Неоспастил® в цей період спостерігалось значне зниження больової реакції. Подібний ефект спостерігався і у групі активного контролю (ЛЗ фіксованої комбінації метамізолу натрію, пітофенону гідрохлориду та фенпіверинію броміду). Слід зазначити, що анальгезуючий ефект після введення ЛЗ Неоспастил® розвивався раніше, тоді як ефект в групі активного контролю розвивався пізніше і досягав максимуму через 2 год.

Анальгезуюча та спазмолітична активність при хімічній алгезії (in vivo)

Анальгетичну активність ЛЗ Неоспастил® підтвердили на моделі «оцтових судом». Дослідження проведені на дорослих білих мишах масою 20–22 г.

Анальгезивну активність оцінювали за властивістю ЛЗ Неоспастил® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, знижувати частоту виникнення судом у піддослідних тварин. ЛЗ вводили внутрішньошлунково (в/ш) за 60 хв. до введення розчину оцтової кислоти. Дози ЛЗ Неоспастил та ЛЗ активного контролю (ЛЗ фіксованої комбінації метамізолу натрію, пітофенону гідрохлориду та фенпіверинію броміду) становили 1,5 і 70,0 мг/кг в перерахунку на кеторолак або метамізол відповідно. Кількість судом у тварин підраховували протягом 20 хв. після введення альгогену.

Як свідчать дані, отримані при вивченні периферичних механізмів анальгетичної дії комбінованих препаратів Неоспастил® і ЛЗ фіксованої комбінації метамізолу натрію, пітофенону гідрохлориду та фенпіверинію броміду на тлі оцтовокислих судом, антиноцицептивна активність ЛЗ була підтверджена: обидва ЛЗ в обох лікарських формах в умовно-терапевтичних дозах в подібному ступені знижували частоту судом на 41–54%.

Спазмолітична активність на ізольованій аорті щурів (in vitro)

Дослідження спазмолітичної активності ЛЗ фіксованої комбінації кеторолаку трометаміну/пітофенону гідрохлориду/фенпіверинію броміду Неоспастил® проводили на сегментах грудної аорти самок-щурів масою 173–230 г. Ізольовану аорту розміщували в модифікованому розчині Кребса. Вихідне тонічне скорочення ізольованих фрагментів аорти викликали розчином фенілефрину в концентрації 10^{-6} моль/л. ЛЗ Неоспастил® з концентрацією $3 \cdot 10^{-3}$ мг/мл перфузували до проточної камери впродовж 15 хв.

Встановлено, що для ЛЗ Неоспастил® властива спазмолітична активність. Неоспастил® викликав розслаблення аорти більш суттєве, ніж те, яке відбувається за умов відмивання ізольованої смужки аорти, скорочення якої викликали фенілефрином. Як свідчать отримані дані Неоспастил® сприяв пришвидшенню настання спазмолітичного ефекту на 25%.

	<p>Крім того, ступінь розслаблення аорти в умовах дії ЛЗ Неоспастил® зростала за терміном впливу препарату. Так, через 5 хв. після введення ЛЗ Неоспастил® до камери з ізольованою аортою відбувалося розслаблення тканин на 4,5%, тоді як в групі контролю — на 1%. Через 10 хв. реєструвалося розслаблення аорти на 28,5% (у контролі — на 16,5%), а через 15 хв. — на 37% (у контролі — на 28%).</p>
<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p><i>Антипіретична активність</i></p> <p>Антипіретичний ефект ЛЗ Неоспастил® вивчали на тлі розвитку пірогеналової лихоманки, викликаної одноразовим внутрішньом'язовим (в/м) введенням щурам пірогеналу в дозі 100 мг/кг. Температура поступово зростала і досягала максимуму в період 4–6 годин після ін'єкції пірогенного агента. Неоспастил® в лікарській формі таблетки або розчин для ін'єкцій вводили в дозі 1,5 мг/кг (у розрахунку на масу кеторолаку) в/ш або в/м відповідно через 4 години після ін'єкції пірогеналу. Температуру реєстрували протягом наступних трьох годин і через одну добу. Антипіретичний ефект ЛЗ активного контролю у формі таблеток (в 1 таблетці метамізолу натрію 500 мг, пітофенону гідрохлориду 5 мг і фенпіверинію броміду 0,1 мг) або розчин для ін'єкцій (в 1 мл метамізолу натрію 500 мг, пітофенону гідрохлориду 2 мг і фенпіверинію броміду 0,02 мг), оцінювали аналогічним чином. Доза даного ЛЗ в розрахунку на масу основного компонента (метамізолу натрію) становила 70 мг/кг.</p> <p>Встановлено, що у тварин інтактної групи (негативний контроль) протягом доби температура практично не змінювалася. Після введенні пірогеналу (контроль лихоманки [позитивний контроль]) температура залишалася підвищеною на 1,2–1,6 °С протягом 6–7 год. і навіть через 24 год. все ще залишалася вищою початкових значень на 0,8 °С. Неоспастил®, в такому ж ступені як і ЛЗ активного контролю, вже через 1 год. після введення стримував подальше підвищення температури і практично нормалізував її.</p> <p>Таким чином, отримані дані підтверджують наявність у ЛЗ Неоспастил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою жарознижуючих властивостей, які за вираженістю подібні до ЛЗ активного контролю.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>У рамках дослідження токсичності за повторних введень (див. розділ 4. 2) <i>токсичність у разі повторних введень</i>) встановлено, що найбільший експериментальний рівень дози, за якого не спостерігалось загибелі тварин, становив 200 мг/кг при пероральному (п/о) введенні ЛЗ Неоспастил®. Зазначена доза приблизно у 160 разів перевищує запропоновану максимальну разову дозу ЛЗ Неоспастил® для людини масою 70 кг (з урахуванням коефіцієнту видової стійкості [Стефанов О.В., 2001])</p>

	<p>за п/о шляху введення. Це є свідченням великого запасу безпеки для запропонованого ЛЗ.</p> <p>За результатами дослідження гострої токсичності органотропності дії досліджуваних ЛЗ не виявлено.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	—
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	—
3) розподіл	—
4) метаболізм	—
5) виведення	—
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	—
7) інші фармакокінетичні дослідження	—
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Гостру токсичність ЛЗ Неоспастил[®] досліджено при п/о шляху введення. Для визначення ЛД₅₀ використали статевозрілих білих щурів. Таблетки вводили п/о у вигляді суспензії 1% крохмального клейстеру. Доза ЛЗ відповідає сумарній дозі трьох активних інгредієнтів.</p> <p>За одноразового п/о введення ЛЗ Неоспастил[®] в дозах до 200 мг/кг загибелі щурів не спостерігалось. Тварини нормально набирали масу тіла, активно споживали корм і воду, мали охайний зовнішній вигляд, через 12 годин після введення нормально реагували на зовнішні подразники. Температура тіла, поведінкові реакції не мали будь-яких відхилень від норми. Як симптоми інтоксикації у тварин розвивалися короткочасне збудження, збільшення рухової активності, нетривалі клоніко-тонічні судоми. За збільшення доз ЛЗ спостерігалось посилення зазначених симптомів інтоксикації, збудження тварин змінювалось зниженням рухової активності, поступовою втратою апетиту, зниженням реакції на зовнішні подразники, зниженням маси і температури тіла. Смерть тварин наступала в більшості випадків через 48–72 год., хоча загибель тварин спостерігалась і до 12 діб. ЛД₅₀ ЛЗ Неоспастил[®] при п/о введенні для самців і самок становила 224 (163–304) мг/кг.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Дослідження токсичності ЛЗ Неоспастил[®] за повторних введень проводили на дорослих щурах обох статей масою 150–165 г. Групи тварин (n = 10) формували з рівною кількістю самців</p>

і самок. ЛЗ вводили один раз на добу, щодня п/о (у формі таблеток, вкритих оболонкою) протягом 28 днів.

Смертність, зовнішній вигляд тварин (візуально), рухливість, здатність вживати їжу і воду оцінювалися щодня, а фізіологічні, біохімічні, гематологічні та інші діагностичні показники оцінювали в динаміці через 7, 14 і 28 днів від початку введення досліджуваного ЛЗ. Тварини перебували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі. Група контролю отримувала фізіологічний розчин.

Встановлено, що випадків загибелі тварин за п/о введення ЛЗ Неоспастил® в дозі 2,0 мг/кг протягом 28 днів не спостерігалось. При збільшенні дози ЛЗ Неоспастил® до 10 мг/кг перша загибель тварини (самка) зареєстрована на 7 добу (сумарна доза — 70 мг/кг). Наступний випадок загибелі тварин цієї групи (один самець і одна самка) спостерігався через 16 діб від початку введення ЛЗ (сумарна доза — 160 мг/кг).

Маса тіла тварин практично не змінювалася протягом терміну спостереження, і зареєстровано незначне відставання її набору порівняно з тваринами контрольних груп. В дослідній групі також не спостерігалось змін ректальної температури, яка залишалася в межах норми — 37,8–38,2 °С.

Рівень артеріального тиску (АТ) щурів під впливом ЛЗ Неоспастил® не змінювався протягом усього періоду спостереження: його коливання відбувалися в межах фізіологічної норми і становили 105–130 мм. рт. ст. Коливання ЧСС у білих щурів не залежали від дози препарату або терміну введення і знаходилися в межах фізіологічної норми. Крім того, не спостерігалось достовірних змін частоти дихання піддослідних щурів, а також змін його типу, глибини, ритму. Що підтверджувало відсутність негативного впливу ЛЗ Неоспастил® на систему дихання.

За результатами тесту «відкрите поле» у всіх тварин зберігалися характерні поведінкові реакції, рухова і пошукова активність, кількісні показники тесту знаходилися в межах фізіологічних коливань. Були виявлені відхилення деяких показників, які не залежали від дози або тривалості введення ЛЗ Неоспастил®, очевидно, мали тимчасовий і незакономірний характер.

У тварин не виявлено стійких закономірних морфологічних змін в периферичній крові білих щурів, так як при введенні ЛЗ Неоспастил® впродовж 28 днів в дозах 2,0 і 10,0 мг/кг всі досліджувані показники крові коливалися в межах фізіологічної норми. За результати загального аналізу сечі також не виявлено якихось патологічних відхилень.

ЛЗ Неоспастил® за 28-денного введення не впливав на дезінтоксикаційну активність печінки, про що свідчила відсутність значущих змін тривалості тіопенталового сну у щурів.

	<p>За повторних введень ЛЗ Неоспастил® не спостерігалось істотних змін активності трансаміназ (АлАТ і АсАТ) в сироватці крові щурів. Також, не було виявлено негативного впливу на вміст в сироватці крові піддослідних тварин молочної кислоти, на рівень загального білка і ліпідів, глюкози і активність лужної фосфатази.</p> <p>За даними огляду після 28 днів щоденного введення ЛЗ Неоспастил® на шкірі й слизових оболонках щурів патологічних змін не спостерігалось. За результатами розтину тварин виявлено наступне: серозні оболонки гладкі, блискучі, вільна рідина в плевральних і черевній порожнинах відсутня. Порожнину перикарда вільна від рідини, листки перикарда і епікарда гладкі, блискучі. При макроскопічному дослідженні візуально не було виявлено значущих змін форми і розмірів внутрішніх органів тварин (серце, легені, стравохід, шлунок, тонкий і товстий кишечник, печінка, підшлункова залоза, селезінка, лімфатичні вузли, нирки, сім'яники, наднирники, щитовидна залоза, головний мозок). Кровонаповнення органів було в нормі.</p> <p>Таким чином, в рамках даного дослідження рівень дози, за якого не спостерігається несприятливий ефект (NOAEL), для ЛЗ Неоспастил® за п/о щоденного введення щурам обох статей впродовж 28 днів становить 2,0 мг [діючих речовин].</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	—
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	—
4) канцерогенність:	—
довгострокові дослідження	—
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	—
додаткові дослідження	—
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	—
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	—
ембріотоксичність	—
пренатальна і постнатальна токсичність	—

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	—
б) місцева переносимість	<p>Місцевоподразнювальну дію ЛЗ Неоспастил® оцінювали за станом слизової оболонки і базальної секреції шлунка.</p> <p>Дослідження проводили на білих щурах обох статей масою 160–180 г. ЛЗ вводили п/о натщесерце після 24-годинного голодування (доступ до води був необмежений). Доза ЛЗ становила 15 мг/кг маси тіла тварини. Ця доза більш ніж в 12 разів перевищувала запропоновану для медичного застосування разову дозу ЛЗ Неоспастил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з урахуванням коефіцієнту видової стійкості [Стефанов О.В., 2001]. Тварини контрольної групи отримували 0,9% натрію хлориду. Через 4 год. після введення досліджуваного ЛЗ тваринам проводили евтаназію, вилучали шлунок і перев'язували кардіальний відділ. Вимірювали об'єм вмісту шлунка і перераховували на 100 г маси тіла, визначали рН шлункового соку і загальну кислотність методом титрування (мл 0,1 N NaOH на 100 мл). З метою визначення можливих місцевоподразнювальних (ульцерогенних) властивостей ЛЗ Неоспастил® за допомогою бінокулярної лупи візуально оцінювали стан слизової оболонки шлунка піддослідних тварин, визначали наявність, ступінь, кількість ерозій і петехій.</p> <p>Результати дослідження показали, що ЛЗ Неоспастил® не чинив місцевоподразнювальної дії на слизову оболонку шлунка, не впливав на об'єм шлункового вмісту, його рН і кислотність.</p> <p>Висновок про відсутність місцевоподразнювальної дії ЛЗ Неоспастил® підтвердили дані аналізу мікроскопічної картини слизової оболонки шлунка тварин, які отримували Неоспастил®: вона не відрізнялася від слизової оболонки шлунка тварин контрольної групи, щільність і колір тканин у тварин всіх груп були подібні і знаходилися в межах фізіологічної норми, ерозії і точкові крововиливи були відсутні.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	—
антигенність (утворення антитіл)	—
імунотоксичність	—
дослідження механізмів дії	—
лікарська залежність	—
токсичність метаболітів	—

токсичність домішок	—
інше	<p>Дослідження алергізуючих властивостей ЛЗ Неоспастил[®] проведено на дорослих білих щурах масою 150–180 г. Оцінку можливої алергізуючої дії здійснювали за реакцією активної шкірної анафілаксії. Тварин дослідної групи сенсibilізували ЛЗ Неоспастил[®] шляхом введення п/о в дозі 10 мг/кг. На 21 добу внутрішньошкірно вводили «вирішальну» дозу ЛЗ з метою отримання активної шкірної анафілаксії. «Вирішальну» дозу ЛЗ Неоспастил[®] спеціально підбирали в попередніх дослідах на інтактних білих щурах, і вводили її внутрішньошкірно в об'ємі 50 мкл з лівого і правого боків на попередньо оголені ділянки тіла. Одночасно з уведенням «вирішальної» дози тваринам в/в вводили по 1 мл/кг 1% розчину Еванса синього. Як контроль використовувалися тварини, яких не сенсibilізували. Реакцію активної шкірної анафілаксії оцінювали через 30 хв. після введення фарбника шляхом вимірювання діаметра забарвленої плями на місці введення «вирішальної» дози ЛЗ Неоспастил[®].</p> <p>Встановлено, що статистично достовірних змін між показниками активної шкірної анафілаксії у тварин, сенсibilізованих ЛЗ Неоспастил[®], і щурів із групи негативного контролю, не виявлено. Середні показники діаметрів забарвлених плям, так же як і їх мінімальні і максимальні розміри, в досліджуваних групах тварин статистично не відрізнялися.</p> <p>Таким чином, результати дослідження свідчать про відсутність у ЛЗ Неоспастил[®] алергізуючих властивостей. Разом з тим, наявність поодиноких випадків гіперемії та незначного набряку вказує на можливість індивідуальної гіперчутливості при застосуванні ЛЗ Неоспастил[®].</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>За результатами узагальнюючого аналізу доклінічних даних запропонований ЛЗ Неоспастил[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, має фармакодинамічну активність, що є відповідною заявленим показаннями до застосування.</p> <p>Поєднання трьох компонентів лікарського засобу призводить до взаємного посилення їх фармакодинамічної дії, яке проявляється в полегшенні болю, розслабленні гладких м'язів, зниженні температури тіла.</p> <p>ЛЗ Неоспастил[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, відноситься до III класу токсичності. ЛД₅₀ ЛЗ Неоспастил[®] за п/о введення для самців і самок становила 224 (163–304) мг/кг. За в/м введення ЛЗ Неоспастил[®] симптоми отруєння були менш інтенсивними, а ЛД₅₀ — в 1,7 рази вищими і для самців та самок становили 379 (203–593) і 368 (213–945) мг/кг. Варто зазначити, що найбільший експериментальний рівень дози, за якого не спостерігалось загибелі тварин, становив 200 мг/кг та 250 мг/кг за п/о та в/м введення ЛЗ Неоспастил[®] відповідно. Зазначені дози приблизно у 160 і 105 разів перевищують запропоновані</p>

максимальні разові дози ЛЗ Неоспастил® для людини масою 70 мг (з урахуванням коефіцієнту видової стійкості [Стефанов О.В., 2001] за відповідних шляхів введення. Це є свідченням великого запасу безпеки для запропонованого ЛЗ.

Також була досліджена токсичність ЛЗ Неоспастил® при 28-кратному введенні в дозах, що відповідали 2 та 5 максимальним добовим. При цьому в динаміці був оцінений стан тварин за клінічними та біохімічними показниками, які дозволяють всебічно охарактеризувати функцію органів і систем організму: за виживанням, зміні маси та температури тіла, дихання, серцево-судинну систему, видільну систему, ЦНС, функцію печінки, коефіцієнти внутрішніх органів. Згідно отриманих даних ЛЗ Неоспастил® не викликає негативних змін в діяльності організму в умовах повторних введень.

Також ЛЗ Неоспастил® не має алергізуючих та місцевоподразнюючих властивостей.

Таким чином, ґрунтуючись на результатах оцінки доклінічних даних з фармакології та токсикології, можна прогнозувати, що ЛЗ Неоспастил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, може бути безпечним і ефективним в умовах клінічного застосування.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

_____ (Підпис)
_____ (П. І. Б.)
ТОРІЦЬ О.М.
КАНЦЕЛЯРІЯ № 2

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

ЗВІТ №1
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Неоспастил [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічне дослідження з вивчення фармакокінетики, переносимості та безпеки лікарського засобу Неоспастил, таблетки, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» при одноразовому пероральному прийомі за участю здорових добровольців, код дослідження DRN-03/17
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження фармакокінетики (I фаза)
7. Період проведення клінічного випробування	З 03.12.2018 р. по 13.12.2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: скринінг — 25, рандомізація — 18 фактична: скриновано — 25, рандомізовано — 18, завершило участь — 18
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Первинна мета (завдання) випробування:</i> вивчити фармакокінетичні параметри досліджуваного лікарського засобу Неоспастил, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» при

	<p>одноразовому пероральному прийомі за участю добровольців</p> <p><i>Вторинна мета (завдання) випробування:</i> вивчення переносимості та безпеки досліджуваного лікарського засобу Неоспастил, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» при одноразовому пероральному прийомі за участю добровольців</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите дослідження з вивчення фармакокінетичних параметрів та переносимості з одним періодом, при одноразовому прийомі досліджуваного лікарського засобу Неоспастил, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», в дозі 1 таблетка (кеторолаку трометамін 10 мг, пітофенону гідрохлорид 10 мг, фенпіверинія бромід 0,1 мг) добровольцями.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статей віком від 18 до 55 років (включно) з індексом маси тіла $\geq 18,5$ кг/м ² і ≤ 30 кг/м ² , які не палять, підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тестовий лікарський засіб (Т): Неоспастил, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.</p> <p>Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна).</p> <p>МНН: кеторолаку трометамін, пітофенону гідрохлорид, фенпіверинію бромід.</p> <p>Спосіб застосування: перорально одноразово 1 таблетка (кеторолаку трометамін 10 мг, пітофенону гідрохлорид 10 мг, фенпіверинію бромід 0,1 мг) натщесерце.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	—
15. Супутня терапія	Було заборонено прийом будь-яких лікарських засобів, (включаючи вітаміни, біологічно активні добавки, лікарські трави) протягом 14 днів до початку процедур скринінгу та протягом усього періоду даного дослідження, до повного його завершення.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для оцінки фармакокінетичних параметрів розраховувалися індивідуальні фармакокінетичні (ФК) параметри для кеторолаку (KRL), пітофенону (ПТФ) та фенпіверинію (FPV). Були отримані такі фармакокінетичні параметри, з використанням програми WinNonlin[®], за результатами аналізу профілів «концентрація в плазмі – час»:</p> <p>$AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max}, t_{max}, λ_z, $t_{1/2}$</p> <p>Скорочення: AUC_{0-t} — площа під кривою «концентрація/час» з моменту введення лікарського засобу до останньої точки, що визначається (t); $AUC_{(0-\infty)}$ — площа під кривою «концентрація/час» від нульової точки</p>

	до нескінченності; C_{\max} — максимальна концентрація аналіту у плазмі; t_{\max} — час досягнення максимальної концентрації в плазмі; λ_z — константа швидкості елімінації; $t_{1/2}$ — період напіввиведення.																																																																																		
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінку безпеки для кожного добровольця проведено на основі аналізу основних фізіологічних (вітальних) показників, фізикального обстеження, результатів лабораторних обстежень та електрокардіографії, а також аналізу побічних явищ.																																																																																		
18. Статистичні методи	Для статистичного розрахунку фармакокінетичних параметрів було використано програмне забезпечення Software Phoenix WinNonlin [®] версія 7.0 и MS Excel 2007.																																																																																		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У популяцію пацієнтів, які завершили участь у дослідженні згідно з протоколом, було 18 здорових добровольців. Серед 18 здорових добровольців, які взяли участь у клінічному етапі дослідження, було 8 жінок (44,4%) та 10 чоловіків (55,6%), віком від 18 до 48 років (середнє значення $34,67 \pm 10,29$ років), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,78 до 29,33 $\text{кг}/\text{м}^2$ (середнє значення $23,46 \pm 3,12$ $\text{кг}/\text{м}^2$), що відповідало прийнятним нормальним значенням та вимогам протоколу дослідження.																																																																																		
20. Результати оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналіз проведено на основі даних 18 здорових добровольців, які повністю завершили участь у дослідженні згідно протоколу та прийняли досліджуваний препарат (однократно).</p> <p>Зразки плазми крові, відібрані у добровольців під час клінічної фази випробування, були проаналізовані під час аналітичної фази випробування на вміст кеторолаку (KRL), пітофенону (PTF) та фенпіверинію (FPV).</p> <p>Узагальнені результати оцінки фармакокінетичних параметрів тестового лікарського засобу представлені в таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="619 1429 1436 2143"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">KRL</th> </tr> <tr> <th>AUC_{0-t} нг·год/мл</th> <th>C_{\max} нг/мл</th> <th>t_{\max} год</th> <th>$t_{1/2}$ год</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Середнє</td> <td>3490,261</td> <td>1102,447</td> <td>0,46</td> <td>5,98</td> </tr> <tr> <td>SD (\pm)</td> <td>884,037</td> <td>236,640</td> <td>0,28</td> <td>0,92</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>3227,655</td> <td>1026,049</td> <td>0,50</td> <td>5,68</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>18</td> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">PTF</th> </tr> <tr> <th>AUC_{0-t} пг·год/мл</th> <th>C_{\max} пг/мл</th> <th>t_{\max} год</th> <th>$t_{1/2}$ год</th> </tr> <tr> <td>Середнє</td> <td>633,04</td> <td>235,69</td> <td>0,69</td> <td>3,75</td> </tr> <tr> <td>SD (\pm)</td> <td>242,13</td> <td>83,78</td> <td>0,41</td> <td>1,90</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>568,18</td> <td>234,56</td> <td>0,50</td> <td>3,06</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>18</td> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">FPV</th> </tr> <tr> <th>AUC_{0-t} пг·год/мл</th> <th>C_{\max} пг/мл</th> <th>t_{\max} год</th> <th>$t_{1/2}$ год</th> </tr> <tr> <td>Середнє</td> <td>191,59</td> <td>17,04</td> <td>3,86</td> <td>11,34</td> </tr> <tr> <td>SD (\pm)</td> <td>59,91</td> <td>7,54</td> <td>1,05</td> <td>4,91</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>188,02</td> <td>14,87</td> <td>4,00</td> <td>10,67</td> </tr> </tbody> </table>		KRL				AUC_{0-t} нг·год/мл	C_{\max} нг/мл	t_{\max} год	$t_{1/2}$ год	Середнє	3490,261	1102,447	0,46	5,98	SD (\pm)	884,037	236,640	0,28	0,92	Медіана	3227,655	1026,049	0,50	5,68	N	18	18	18	18		PTF				AUC_{0-t} пг·год/мл	C_{\max} пг/мл	t_{\max} год	$t_{1/2}$ год	Середнє	633,04	235,69	0,69	3,75	SD (\pm)	242,13	83,78	0,41	1,90	Медіана	568,18	234,56	0,50	3,06	N	18	18	18	18		FPV				AUC_{0-t} пг·год/мл	C_{\max} пг/мл	t_{\max} год	$t_{1/2}$ год	Середнє	191,59	17,04	3,86	11,34	SD (\pm)	59,91	7,54	1,05	4,91	Медіана	188,02	14,87	4,00	10,67
	KRL																																																																																		
	AUC_{0-t} нг·год/мл	C_{\max} нг/мл	t_{\max} год	$t_{1/2}$ год																																																																															
Середнє	3490,261	1102,447	0,46	5,98																																																																															
SD (\pm)	884,037	236,640	0,28	0,92																																																																															
Медіана	3227,655	1026,049	0,50	5,68																																																																															
N	18	18	18	18																																																																															
	PTF																																																																																		
	AUC_{0-t} пг·год/мл	C_{\max} пг/мл	t_{\max} год	$t_{1/2}$ год																																																																															
Середнє	633,04	235,69	0,69	3,75																																																																															
SD (\pm)	242,13	83,78	0,41	1,90																																																																															
Медіана	568,18	234,56	0,50	3,06																																																																															
N	18	18	18	18																																																																															
	FPV																																																																																		
	AUC_{0-t} пг·год/мл	C_{\max} пг/мл	t_{\max} год	$t_{1/2}$ год																																																																															
Середнє	191,59	17,04	3,86	11,34																																																																															
SD (\pm)	59,91	7,54	1,05	4,91																																																																															
Медіана	188,02	14,87	4,00	10,67																																																																															

	N	18	18	18	18
	Скорочення: SD — стандартне відхилення; N — кількість добровольців; Інші скорочення — див. п. 16.				
21. Результати оцінки безпеки	Впродовж дослідження у добровольців не було виявлено клінічно значущих та пов'язаних з досліджуваним лікарським засобом змін за даними оцінки основних життєво важливих показників, результатами фізикального огляду, електрокардіографії та лабораторних обстежень.				
22. Висновок (заключення)	<p>В результаті клінічного дослідження з вивчення фармакокінетики, переносимості та безпеки лікарського засобу Неоспастил, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» при одноразовому пероральному прийомі за участю здорових добровольців, код дослідження DRN-03/17, було проведено оцінку фармакокінетичних параметрів кеторолаку, пітофенону та фенпіверинію після однократного перорального прийому 1 таблетки тестового лікарського засобу Неоспастил, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у здорових добровольців (див. п. 20).</p> <p>Аналіз результатів обстеження 18 здорових добровольців, включених у аналіз переносимості та безпеки, свідчить про задовільну переносимість та безпеку тестового лікарського засобу Неоспастил, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, при одноразовому пероральному прийомі.</p>				

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



підпис)

(П. І. Б.)

ЗВІТ №2
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Неоспастил [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове рандомізоване відкрите клінічне дослідження 2/3 фази з оцінки ефективності та безпеки фіксованої комбінації кеторолаку/пітофенону/фенпіверинію в порівнянні з активним контролем у пацієнтів із больовим синдромом після хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу. Код дослідження: KPF07-T
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне випробування II/III фази
7. Період проведення клінічного випробування	З 07.07.2021 р. по 13.05.2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна

9. Кількість досліджуваних	<p>Кількість суб'єктів дослідження, запланована для залучення в дослідження, у тому числі для скринінгу, наведено в табл. 1.</p> <p><i>Табл. 1. Запланована кількість пацієнтів для залучення у клінічне дослідження (II фаза – 1-ша частина, III фаза – 2-га частина)</i></p> <table border="1" data-bbox="596 367 1463 775"> <thead> <tr> <th data-bbox="596 367 884 405">II фаза</th> <th data-bbox="884 367 1171 405">III фаза</th> <th data-bbox="1171 367 1463 405">Всього пацієнтів</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="596 405 884 595">Заплановано для скринінгу: не більше 173 пацієнтів. Заплановано рандомізувати: 144 пацієнти</td> <td data-bbox="884 405 1171 595">Заплановано для скринінгу: не більше 336 пацієнтів. Заплановано рандомізувати: 280 пацієнтів</td> <td data-bbox="1171 405 1463 595">Заплановано для скринінгу: не більше 509 пацієнтів. Заплановано рандомізувати: 424 пацієнти</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 595 884 775">Фактично скриновано: 148 пацієнтів. Фактично рандомізовано: 144 пацієнти.</td> <td data-bbox="884 595 1171 775">Фактично скриновано: 282 пацієнти. Фактично рандомізовано: 280 пацієнтів.</td> <td data-bbox="1171 595 1463 775">Фактично скриновано: 430 пацієнтів. Фактично рандомізовано: 424 пацієнти.</td> </tr> </tbody> </table>	II фаза	III фаза	Всього пацієнтів	Заплановано для скринінгу: не більше 173 пацієнтів. Заплановано рандомізувати: 144 пацієнти	Заплановано для скринінгу: не більше 336 пацієнтів. Заплановано рандомізувати: 280 пацієнтів	Заплановано для скринінгу: не більше 509 пацієнтів. Заплановано рандомізувати: 424 пацієнти	Фактично скриновано: 148 пацієнтів. Фактично рандомізовано: 144 пацієнти.	Фактично скриновано: 282 пацієнти. Фактично рандомізовано: 280 пацієнтів.	Фактично скриновано: 430 пацієнтів. Фактично рандомізовано: 424 пацієнти.
II фаза	III фаза	Всього пацієнтів								
Заплановано для скринінгу: не більше 173 пацієнтів. Заплановано рандомізувати: 144 пацієнти	Заплановано для скринінгу: не більше 336 пацієнтів. Заплановано рандомізувати: 280 пацієнтів	Заплановано для скринінгу: не більше 509 пацієнтів. Заплановано рандомізувати: 424 пацієнти								
Фактично скриновано: 148 пацієнтів. Фактично рандомізовано: 144 пацієнти.	Фактично скриновано: 282 пацієнти. Фактично рандомізовано: 280 пацієнтів.	Фактично скриновано: 430 пацієнтів. Фактично рандомізовано: 424 пацієнти.								
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><i>Первинна мета (завдання) випробування:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – довести неменшу ефективність (II фаза) та перевищуючу ефективність (III фаза) лікарського засобу (ЛЗ) Неоспастил[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, порівняно з ЛЗ Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, у пацієнтів із больовим синдромом після малоінвазивного хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу; – довести неменшу ефективність (II фаза) та перевищуючу ефективність (III фаза) ЛЗ Неоспастил[®], розчин для ін'єкцій, порівняно з ЛЗ Кетанов, розчин для ін'єкцій, у пацієнтів з больовим синдромом після малоінвазивного хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу. <p><i>Вторинна мета (завдання) випробування:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – оцінити додаткові показники ефективності ЛЗ Неоспастил[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у порівнянні з ЛЗ Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, у пацієнтів із больовим синдромом після малоінвазивного хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу; – дослідити безпеку ЛЗ Неоспастил[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у порівнянні з ЛЗ Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, у пацієнтів із больовим синдромом після малоінвазивного хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу; – оцінити додаткові показники ефективності ЛЗ Неоспастил[®], розчин для ін'єкцій, у порівнянні з ЛЗ Кетанов, розчин для ін'єкцій, у пацієнтів із больовим синдромом після малоінвазивного хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу; – дослідити безпеку ЛЗ Неоспастил[®], розчин для ін'єкцій, у порівнянні з ЛЗ Кетанов, розчин для ін'єкцій, у пацієнтів із 									

	<p>більшовим синдромом після малоінвазивного хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу.</p>																			
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Проспективне багатоцентрове рандомізоване відкрите порівняльне клінічне дослідження II/III фази у паралельних групах.</p> <p>У кожній частині дослідження (фаза II і фаза III) пацієнтів рандомізовано розподіляли в три групи лікування (див. табл. 2).</p> <p><i>Табл. 2. Загальна схема досліджуваного лікування</i></p> <table border="1" data-bbox="603 526 1453 1249"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Назва групи</th> <th colspan="3">Доба досліджуваного лікування</th> </tr> <tr> <th>1 доба (1-й етап лікування)</th> <th>2 доба (2-й етап лікування)</th> <th>3–5 доба (3-й етап лікування)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Група 1*, група 4**</td> <td>Кетанов, розчин для ін'єкцій, по 1 мл кожні 8 годин</td> <td>Неоспастил[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 таблетці кожні 6 годин</td> <td>Неоспастил[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, за вимогою по 1 таблетці з інтервалом не менше 6 год., не більше 4 таблеток на добу</td> </tr> <tr> <td>Група 2*, група 5**</td> <td>Кетанов, розчин для ін'єкцій, по 1 мл кожні 8 годин</td> <td>Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, по 1 таблетці кожні 6 годин</td> <td>Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, за вимогою по 1 таблетці з інтервалом не менше 6 год., не більше 4 таблеток на добу</td> </tr> <tr> <td>Група 3*, група 6**</td> <td>Неоспастил[®], розчин для ін'єкцій, по 2 мл кожні 8 годин</td> <td>Неоспастил[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 таблетці кожні 6 годин***</td> <td>Неоспастил[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, за вимогою по 1 таблетці з інтервалом не менше 6 год., не більше 4 таблеток на добу</td> </tr> </tbody> </table> <p>Примітки: *Групи для фази II (1-го етапу дослідження). **Групи для фази III (2-го етапу дослідження). ***Опціонально впродовж 2 доби — по 2 мл ЛЗ Неоспастил[®], розчин для ін'єкцій, кожні 8 год. У такому разі, по завершенню 2-ї доби пацієнт припиняв прийом ДЛЗ.</p>	Назва групи	Доба досліджуваного лікування			1 доба (1-й етап лікування)	2 доба (2-й етап лікування)	3–5 доба (3-й етап лікування)	Група 1*, група 4**	Кетанов, розчин для ін'єкцій, по 1 мл кожні 8 годин	Неоспастил [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 таблетці кожні 6 годин	Неоспастил [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, за вимогою по 1 таблетці з інтервалом не менше 6 год., не більше 4 таблеток на добу	Група 2*, група 5**	Кетанов, розчин для ін'єкцій, по 1 мл кожні 8 годин	Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, по 1 таблетці кожні 6 годин	Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, за вимогою по 1 таблетці з інтервалом не менше 6 год., не більше 4 таблеток на добу	Група 3*, група 6**	Неоспастил [®] , розчин для ін'єкцій, по 2 мл кожні 8 годин	Неоспастил [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 таблетці кожні 6 годин***	Неоспастил [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, за вимогою по 1 таблетці з інтервалом не менше 6 год., не більше 4 таблеток на добу
Назва групи	Доба досліджуваного лікування																			
	1 доба (1-й етап лікування)	2 доба (2-й етап лікування)	3–5 доба (3-й етап лікування)																	
Група 1*, група 4**	Кетанов, розчин для ін'єкцій, по 1 мл кожні 8 годин	Неоспастил [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 таблетці кожні 6 годин	Неоспастил [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, за вимогою по 1 таблетці з інтервалом не менше 6 год., не більше 4 таблеток на добу																	
Група 2*, група 5**	Кетанов, розчин для ін'єкцій, по 1 мл кожні 8 годин	Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, по 1 таблетці кожні 6 годин	Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, за вимогою по 1 таблетці з інтервалом не менше 6 год., не більше 4 таблеток на добу																	
Група 3*, група 6**	Неоспастил [®] , розчин для ін'єкцій, по 2 мл кожні 8 годин	Неоспастил [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 таблетці кожні 6 годин***	Неоспастил [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, за вимогою по 1 таблетці з інтервалом не менше 6 год., не більше 4 таблеток на добу																	
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнти 18–64 років включно з масою тіла ≥ 50 кг, з наявним більшовим синдромом в результаті малоінвазивного хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу, який характеризувався помірною або сильною інтенсивністю (загальна оцінка болю в спокої – 4-8 балів включно за 11-бальною цифровою рейтинговою шкалою); стан пацієнта відповідав I–III класу ризику загального знеболення за класифікацією Американської асоціації анестезіологів (ASA); пацієнт здатний адекватно оцінювати свій стан і самостійно заповнювати щоденник пацієнта, та підписав форму інформованої згоди на участь у дослідженні.</p> <p>Для переходу на пероральну форму ЛЗ (2-й етап лікування) пацієнт мав відповідати наступним критеріям: рівень болю при рухах 4–6 балів за 11-бальною цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ) (або 7 балів, якщо при цьому в стані спокою рівень болю не перевищував 6 балів за 11-бальною ЦРШ); з</p>																			

	<p>моменту останнього застосування досліджуваного ЛЗ (ДЛЗ) минуло не більше 12 год.; пероральне застосування анальгетика було адекватною тактикою післяопераційного знеболення.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Тестовий лікарський засіб (Н1): Неоспастил[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) МНН: кеторолаку трометаміну 10 мг, пітофенону гідрохлориду 10 мг, фенпіверинію броміду 0,1 мг. Спосіб застосування: перорально (також див. п.11).</p> <p>Тестовий лікарський засіб (Н2): Неоспастил[®], розчин для ін'єкцій (2 мл) Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) МНН: кеторолаку трометаміну 30 мг, пітофенону гідрохлориду 10 мг, фенпіверинію броміду 0,1 мг. Спосіб застосування: внутрішньом'язово (також див. п.11).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтний лікарський засіб (К1): Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою Виробник: КК Терапія АТ (Румунія) МНН: кеторолаку трометаміну 10 мг Спосіб застосування: перорально (також див. п.11).</p> <p>Референтний лікарський засіб (К2): Кетанов, розчин для ін'єкцій (1 мл) Виробник: КК Терапія АТ (Румунія) МНН: кеторолаку трометаміну 30 мг Спосіб застосування: внутрішньом'язово (також див. п.11).</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Суб'єкт дослідження міг отримувати ЛЗ, які ним постійно застосовувалися для лікування супутніх захворювань (наприклад, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця тощо), якщо вони не входили до переліку забороненої терапії.</p> <p>Після завершення оперативного втручання та під час застосування ДЛЗ в рамках даного дослідження пацієнтам заборонялося застосовувати:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● анальгетичні лікарські засоби, в тому числі ЦОГ-2-селективні і неселективні нестероїдні протизапальні засоби, та/або спазмолітичні лікарські засоби; ● інші засоби, які, на думку дослідника, могли порушувати сприйняття інтенсивності болю суб'єктом дослідження (включаючи психотропні: антидепресанти [напр., амітриптилін, флуоксетин], психостимулючі засоби, седативні засоби [напр., барбітурати], транквілізатори [напр., алпразолам], антипсихотичні засоби [напр., хлорпромазин та інші фенотіазини, тіотексен]); ● наступні ЛЗ (міфепристон, окспентифілін, пентоксифілін, препарати, що містять часник, цибулю, гінго дволопатево, пробенецид, протисудомні засоби (включаючи фенітоїн, карбамазепін), саліцилати (включаючи ацетилсаліцилову кислоту, натрію аміносаліцилат, холіну саліцилат, магнію саліцилат), солі літію, циклоспорин.

	<p>Не міг бути рандомізований пацієнт, якщо у нього було використано наступні методи лікування або ЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЛЗ, що містять кеторолак, пітофенон або фенпівериній протягом 24 год. до рандомізації; • периопераційне та/або післяопераційне введення ЛЗ через спінальний катетер (для досягнення тривалого анальгетичного ефекту); • застосування інших анальгетиків, окрім дозволених Протоколом, інтраопераційно чи безпосередньо перед операцією, а саме парацетамол, розчин для інфузій, або декскетопрофену трометамол, розчин для ін'єкцій — одноразово (при непереносимості останнього — диклофенак натрію, розчин для ін'єкцій); фентаніл, розчин для ін'єкцій (в/в); спінальна анальгезія (окрім постановки спінального катетера). • міфепристон протягом 12 днів до рандомізації.
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><i>Первинні кінцеві точки:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування впродовж перших 24 год. застосування ДЛЗ у формі розчину для ін'єкцій. 2. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування впродовж перших 24 год. застосування ДЛЗ у формі таблеток. <p><i>Вторинні кінцеві точки:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Час до помітного та виразного зменшення інтенсивності болю в спокої з моменту застосування першої дози ДЛЗ у формі розчину для ін'єкцій. 2. Інтенсивність болю за 11-бальною ЦРШ в спокої та при рухах в часових точках впродовж досліджуваного лікування. 3. Площа під кривою інтенсивності болю за 11-бальною ЦРШ в спокої та при рухах в часових точках впродовж 24 год. після застосування першої дози ДЛЗ у формі розчину для ін'єкцій та ДЛЗ у формі таблеток. 4. Сума різниць інтенсивності болю в спокої та при рухах порівняно з початковим рівнем за перші 6 год. застосування ДЛЗ у формі розчину для ін'єкцій та ДЛЗ у формі таблеток. 5. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування за загальною оцінкою пацієнтом контролю над болем впродовж 24 год. застосування ДЛЗ у формі розчину для ін'єкцій та ДЛЗ у формі таблеток, а також при завершенні досліджуваного лікування. 6. Кількість доз ДЛЗ, застосованих впродовж 3–5 діб досліджуваного лікування, в перерахунку на одного суб'єкта дослідження. 7. Частка суб'єктів дослідження, які застосували інший анальгетик з моменту першого застосування ДЛЗ.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Оцінку безпеки було проведено на основі:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Об'єктивних даних, отриманих в ході проведення дослідження. З цією метою проводилася реєстрація даних фізикального обстеження пацієнтів; 2. Даних лабораторного обстеження: загального аналізу крові; біохімічного аналізу крові; загального аналізу сечі;

	<p>3. Оцінки результатів ЕКГ; 4. Моніторингу побічних явищ протягом застосування ДЛЗ.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Аналіз даних проводився за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакету прикладних програм SPSS 23.0.</p> <p>Під час аналізу застосовувалися методи описової статистики, графічні методи, методи інтервального оцінювання, методи двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з наступним застосуванням аналізу контрастів. Для оцінки виконання передумов дисперсійного аналізу (ДА) робилася перевірка нормальності розподілу залишків ДА. У разі, якщо залишки були розподілені не нормально, виконувався ДА на рангах. Критерій Манна-Уїтні або критерій Стьюдента для незалежних вибірок (залежно від нормальності розподілу даних) застосовувався для оцінки статистичної істотності відмінностей двох груп, критерій знакових рангів Уїлкоксона або критерій Стьюдента для парних вибірок застосовували для порівняння значень до і після лікування. Для оцінки динаміки категоріальних даних застосовувався критерій Мак-Німара, а для порівняння груп за категоріальними змінними – точний критерій Фішера.</p> <p>Для виконання порівнянь рівень значущості було взято рівним 0,05. Для аналізу узгодженості розподілу даних з нормальним законом розподілу застосовувався критерій Шапіро-Уїлка при рівні значущості 0,01.</p> <p>Для даних ефективності пропущені або неповні дані були замінені з використанням методу переносу останнього вимірювання на подальші часові точки чи візити (Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)). Для лабораторних показників пропущені дані не аналізувалися.</p> <p>Статистичний аналіз даних ефективності проведено в популяції пацієнтів, які були рандомізовані (intent-to-treat population, ІТТ-популяція) та в популяції пацієнтів, які були рандомізовані та завершили дослідження згідно протоколу (Per Protocol dataset, РР-популяція).</p> <p>Висновок щодо досягнення мети першої частини дослідження (II фаза) (доведення неменшої ефективності ін'єкційної та таблетованої форми ДЛЗ в порівнянні з референтним ДЛЗ) зроблено на РР популяції.</p> <p>Висновок щодо досягнення мети другої частини дослідження (III фаза) (доведення переважаючої ефективності ін'єкційної та таблетованої форми ДЛЗ в порівнянні з референтним ДЛЗ) зроблено на ІТТ популяції.</p> <p>Для II фази аналіз ефективності за першою первинною кінцевою точкою охопив 142 пацієнтів: 36 основної групи (Неоспастил[®], розчин для ін'єкцій [група 3]) та 106 контрольної (Кетанов, розчин для ін'єкцій [група 1+група 2]). До аналізу ефективності за другою первинною кінцевою точкою було включено 104 пацієнтів: 51 пацієнта основної групи (Неоспастил[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою</p>

	<p>[група 1]) та 53 контрольної (Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою [група 2]).</p> <p>Для III фази аналіз ефективності за першою первинною кінцевою точкою охопив 280 пацієнтів: 70 основної групи (Неоспастил[®], розчин для ін'єкцій [група 6]) та 210 контрольної (Кетанов, розчин для ін'єкцій [група 4+група 5]). До аналізу ефективності за другою первинною кінцевою точкою було включено 210 пацієнтів: 105 пацієнтів основної групи (Неоспастил[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою [група 4]) та 105 контрольної (Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою [група 5]).</p> <p>Статистичний аналіз даних безпеки проведено на популяції пацієнтів, які були рандомізовані та отримали хоча б одну дозу ДЛЗ (Safety Analysis dataset, SA-популяція). Аналіз даних безпеки проведено відповідно до ДЛЗ (групи лікування), який фактично застосовувався пацієнтом.</p> <p>У дослідженні було використано програмне забезпечення Actide[®] Plus Platform та MS Excel 2021.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>3-поміж 144 пацієнтів, рандомізованих до II фази дослідження, було 109 жінок (75,7 %) та 35 чоловіків (24,3 %).</p> <p>Серед 280 пацієнтів, рандомізованих до III фази дослідження, було 238 жінок (85,0 %) та 42 чоловіків (15,0 %).</p> <p>Усі пацієнти були європеїдної раси віком від 18 до 64 років, що відповідало вимогам протоколу дослідження.</p>
20. Результати оцінки ефективності	<p><i>Результати II фази випробування</i></p> <p>Доведено неменшу ефективність лікарського засобу (ЛЗ) Неоспастил[®], розчин для ін'єкцій, порівняно з ЛЗ Кетанов, розчин для ін'єкцій, у пацієнтів із больовим синдромом після хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу як за основним показником ефективності (первинною кінцевою точкою), так і за додатковими показниками ефективності (вторинними кінцевими точками). При цьому, за основним показником ефективності та за деякими додатковими показниками вдалося продемонструвати статистично значущі відмінності між групами, що свідчать про переважаючу ефективність ЛЗ Неоспастил[®], розчин для ін'єкцій, порівняно з ЛЗ Кетанов, розчин для ін'єкцій, зокрема:</p> <p>- основним показником ефективності:</p> <p>1. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування впродовж перших 24 год. застосування ЛЗ у формі розчину для ін'єкцій, у основній групі (ЛЗ Неоспастил[®]) становила 61,1 %, а у контрольній групі (ЛЗ Кетанов) – 33,0 %, (p = 0,005; двостороннє).</p> <p>- додатковими показниками ефективності:</p> <p>2. Медіана часу до помітного та виразного зменшення інтенсивності болю в спокої з моменту застосування першої дози ЛЗ у формі розчину для ін'єкцій статистично значуще</p>

менше в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) - 25 хвилин та 50 хвилин відповідно, порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) - 30 хвилин та 63 хвилини відповідно.

3. Протягом терапії ін'єкційною формою ЛЗ інтенсивність болю за 11-бальною ЦРШ у спокої була статистично значуще нижчою в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) у часових точках 30 хв, 60 хв, 90 хв та 120 хв. При рухах зазначеного вище показника вдалося досягти в часових точках 30 хв, 60 хв, 120 хв, 4 год та 8 год.

4. Медіана суми різниць інтенсивності болю в спокої порівняно з початковим рівнем за перші 6 годин після прийому ЛЗ у формі розчину для ін'єкцій статистично значуще менше в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) – (-16,0) порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) – (-12,5), (p = 0,004). При рухах даний показник становив -20,0 та -17,5 відповідно, (p = 0,006).

5. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування за загальною оцінкою пацієнтом контролю над болем впродовж 24 год застосування ЛЗ у формі розчину для ін'єкцій з урахуванням прийому інших анальгетиків становила 69,4 % в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) і 21,7 % - в контрольній групі (ЛЗ Кетанов), (p < 0,001).

Доведено не поступливу (не гіршу) ефективність лікарського засобу (ЛЗ) Неоспастил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, порівняно з ЛЗ Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, у пацієнтів із больовим синдромом після хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу як за основним показником ефективності (первинною кінцевою точкою), так і за додатковими показниками ефективності (вторинними кінцевими точками). При цьому, за основним показником ефективності та за деякими додатковими показниками вдалося продемонструвати статистично значущі відмінності між групами, що свідчать про переважаючу ефективність ЛЗ Неоспастил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, порівняно з ЛЗ Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, зокрема:

- основним показником ефективності:

1. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування впродовж перших 24 год. застосування ЛЗ у формі таблеток, у основній групі (ЛЗ Неоспастил®) становила 74,5 %, а у контрольній групі (ЛЗ Кетанов) – 35,8 %, (p < 0,001; двостороннє).

- додатковими показниками ефективності:

2. Під час 2-го етапу лікування ЛЗ у формі таблеток (2-а доба) інтенсивність болю за ЦРШ у спокої була статистично значуще нижчою у основній групі (ЛЗ Неоспастил®) порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) у часовій точці 6 год. При

	<p>рухах зазначеного вище показника вдалося досягти в часових точках 90 хв, 120 хв, 3 год, 4 год та 12 год.</p> <p>3. При лікуванні ЛЗ у формі таблеток, протягом 3-го етапу лікування (3-5 доби) інтенсивність болю за ЦРШ при рухах була статистично значуще нижчою в основній групі у порівнянні з контрольною групою в часовій точці ТДЗ вечір ($p = 0,021$; двостороннє). В інших часових точках при рухах та в усіх часових точках у спокої статистично значущих відмінностей між групами за інтенсивністю болю виявлено не було.</p> <p>4. Медіана площі під кривою (AUC) інтенсивності болю за ЦРШ при рухах в часових точках впродовж 24 год. після застосування першої дози ЛЗ у формі таблеток (2-ий етап лікування) статистично значуще менша в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) – 62,5, порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) – 68,25 ($p = 0,009$).</p> <p>5. Медіана суми різниць інтенсивності болю в спокої порівняно з початковим рівнем за перші 6 годин після прийому ЛЗ у формі таблеток статистично значуще менше в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) – (-12,0) порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) – (-8,0), ($p = 0,033$). При рухах даний показник становив -14,0 та -12,0 відповідно, ($p = 0,040$).</p> <p>6. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування за загальною оцінкою пацієнтом контролю над болем впродовж перших 24 год застосування ЛЗ у формі таблеток (2-ий етап лікування), з урахуванням прийому інших анальгетиків становила 84,3 % в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) і 18,9 % - в контрольній групі (ЛЗ Кетанов), ($p < 0,001$).</p> <p>7. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування за загальною оцінкою пацієнтом контролю над болем впродовж 3-5 доби застосування ЛЗ у формі таблеток (3-ій етап лікування), з урахуванням прийому інших анальгетиків становила 87,2 % в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) і 23,1 % - в контрольній групі (ЛЗ Кетанов), ($p < 0,001$).</p> <p><u>Результати III фази випробування</u></p> <p>Доведено перевищуючу ефективність лікарського засобу (ЛЗ) Неоспастил®, розчин для ін'єкцій, порівняно з ЛЗ Кетанов, розчин для ін'єкцій, у пацієнтів із больовим синдромом після хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу як за основним показником ефективності (первинною кінцевою точкою), так і за додатковими показниками ефективності (вторинними кінцевими точками), зокрема:</p> <p>- основним показником ефективності:</p>
--	--

1. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування впродовж перших 24 год. застосування ЛЗ у формі розчину для ін'єкцій, у основній групі (ЛЗ Неоспастил®) становила 72,9 %, а у контрольній групі (ЛЗ Кетанов) – 38,1 %, ($p < 0,001$).

- додатковими показниками ефективності:

2. Медіана часу до помітного та виразного зменшення інтенсивності болю в спокої з моменту застосування першої дози ЛЗ у формі розчину для ін'єкцій в основній групі становила 25 хвилин та 55 хвилин відповідно, а у контрольній групі - 34 хвилини та 64 хвилини відповідно, ($p < 0,001$; одностороннє).

3. Протягом терапії ін'єкційною формою ЛЗ інтенсивність болю за 11-бальною ЦРШ як у спокої, так і при рухах була статистично значуще нижчою в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) у всіх часових точках, а саме: 30 хв, 60 хв, 90 хв, 120 хв, 4 год, 6 год, 8 год, 16 год і 24 год).

4. Медіана площі під кривою (AUC) інтенсивності болю за ЦРШ у спокої протягом терапії ін'єкційною формою ЛЗ статистично значуще менша в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) - 61,5, порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) - 72,5 ($p < 0,001$). При рухах даний показник становив 75,63 та 89,75 відповідно, ($p < 0,001$).

5. Медіана суми різниць інтенсивності болю в спокої порівняно з початковим рівнем за перші 6 годин після прийому ЛЗ у формі розчину для ін'єкцій статистично значуще менше в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) – (-17,5) порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) – (-13,5), ($p < 0,001$). При рухах даний показник становив -20,5 та -15,8 відповідно, ($p < 0,001$).

6. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування за загальною оцінкою пацієнтом контролю над болем впродовж 24 год застосування ЛЗ у формі розчину для ін'єкцій з урахуванням прийому інших анальгетиків становила 91,4 % в основній групі (ЛЗ Неоспастил®) і 13,8 % - в контрольній групі (ЛЗ Кетанов), ($p < 0,001$).

7. Впродовж усього періоду застосування ЛЗ у формі розчину для ін'єкцій, жоден пацієнт основної та контрольної груп не застосовував інший анальгетик.

Доведено перевищуючу ефективність лікарського засобу (ЛЗ) Неоспастил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, порівняно з ЛЗ Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, у пацієнтів із больовим синдромом після хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу як за основним показником ефективності (первинною кінцевою точкою), так і за додатковими

показниками ефективності (вторинними кінцевими точками), зокрема:

- основним показником ефективності:

1. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування впродовж перших 24 год. застосування ЛЗ у формі таблеток, у основній групі (ЛЗ Неоспастил[®]) становила 79,0 %, а у контрольній групі (ЛЗ Кетанов) – 40,0 %, ($p < 0,001$; одностороннє).

- додатковими показниками ефективності:

2. Під час 2-го етапу лікування ЛЗ у формі таблеток (2-а доба) інтенсивність болю за ЦРШ як у спокої, так і при рухах була статистично значуще нижчою у основній групі (ЛЗ Неоспастил[®]) порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) в усіх часових точках, а саме: 60 хв, 90 хв, 120 хв, 3 год, 4 год, 6 год, 12 год, 18 год і 24 год.

3. При лікуванні ЛЗ у формі таблеток, протягом 3-го етапу лікування (3-5 доби) інтенсивність болю у спокої за ЦРШ була статистично значуще меншою в основній групі (ЛЗ Неоспастил[®]) порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) у часових точках дня (ТД)2 вечір, ТД3 ранок, ТД3 вечір, ТД4 ранок та ТД4 вечір. Інтенсивність болю за ЦРШ при рухах була статистично значуще нижчою в основній групі у порівнянні з контрольною групою в часових точках ТД3 ранок, ТД3 вечір, ТД4 ранок та ТД4 вечір та ТД5 ранок.

4. Медіана площі під кривою (AUC) інтенсивності болю за ЦРШ у спокої в часових точках впродовж 24 год. після застосування першої дози ЛЗ у формі таблеток (2-ий етап лікування) статистично значуще менша в основній групі (ЛЗ Неоспастил[®]) – 45,0, порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) – 54,25 ($p < 0,001$). При рухах даний показник становив 56,75 та 70,75 відповідно, ($p < 0,001$).

5. Медіана суми різниць інтенсивності болю в спокої порівняно з початковим рівнем за перші 6 годин після прийому ЛЗ у формі таблеток статистично значуще менше в основній групі (ЛЗ Неоспастил[®]) – (-13,0) порівняно з контрольною групою (ЛЗ Кетанов) – (-10,0), ($p < 0,001$). При рухах даний показник становив -14,0 та -12,0 відповідно, ($p < 0,001$).

6. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування за загальною оцінкою пацієнтом контролю над болем впродовж перших 24 год застосування ЛЗ у формі таблеток (2-ий етап лікування), з урахуванням прийому інших анальгетиків становила 74,3 % в основній групі (ЛЗ Неоспастил[®]) і 16,2 % - в контрольній групі (ЛЗ Кетанов), ($p < 0,001$).

7. Частка суб'єктів дослідження, які досягли відповіді на лікування за загальною оцінкою пацієнтом контролю над болем впродовж 3-5 доби застосування ЛЗ у формі таблеток (3-ій етап лікування), з урахуванням прийому інших анальгетиків становила 76,3 % в основній групі (ЛЗ

	<p>Неоспастил®) і 12,2 % - в контрольній групі (ЛЗ Кетанов), (р < 0,001).</p> <p>8. Впродовж усього періоду застосування ЛЗ у формі таблеток, жоден пацієнт основної та контрольної груп не застосовував інший анальгетик.</p>
<p>21. Результати оцінки безпеки</p>	<p>Протягом дослідження не було зафіксовано жодного серйозного ПР/ПЯ. Виявлені під час проведення II фази КВ 1 ПР/ПЯ у пацієнта Групи 3 та 4 ПР/ПЯ під час III фази КВ (3 ПР/ПЯ в Групі 4 та 1 ПР/ПЯ в Групі 5) були легкої або середньої важкості і не мали зв'язку з прийомом ДЛЗ.</p> <p>Не було виявлено у групах негативного впливу ДЛЗ на вітальні показники, дані фізикального та ЕКГ-обстежень, динаміку лабораторних показників загального та біохімічного аналізів крові, загального аналізу сечі, що свідчить про безпеку і добру переносимість ДЛЗ.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результатами клінічного дослідження доведено неменшу ефективність (II фаза) та перевищуючу ефективність (III фаза) ЛЗ Неоспастил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, порівняно з ЛЗ Кетанов, таблетки, вкриті оболонкою, та ЛЗ Неоспастил®, розчин для ін'єкцій, порівняно з ЛЗ Кетанов, розчин для ін'єкцій, у пацієнтів із больовим синдромом після малоінвазивного хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу.</p> <p>За результатами аналізу побічних реакцій/побічних явищ, вітальних показників, даних фізикального обстеження, ЕКГ, лабораторних показників загального та біохімічного аналізів крові, загального аналізу сечі встановлено добру переносимість та безпеку ЛЗ Неоспастил®, розчин для ін'єкцій та ЛЗ Неоспастил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою у пацієнтів із больовим синдромом після хірургічного втручання на органах черевної порожнини та малого тазу та співставимість даних між групами.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



 (підпис)
 Горгун О.П.

 (П. І. Б.)