

Annex 29  
to the Examination Procedure of  
registration materials for medical  
products submitted to the state  
registration (re-registration), as well  
as examination of materials on  
making changes to registration  
materials during the validity of the  
registration certificate  
(clause 4 of the section VII)

## REPORT on preclinical trials

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	Remifemin <sup>®</sup> , 2,5 mg tablets
1) the type of medicinal product for which registration was or is planned	Herbal medicinal product with well-established use
2) conducted studies	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, justify
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	The data are not provided since own test were not performed, see point no. 2.
2) secondary pharmacodynamics	The data are not provided since own test were not performed, see point no. 2.
3) safety pharmacology	The data are not provided since own test were not performed, see point no. 2.
4) pharmacodynamic interactions	The data are not provided since own test were not performed, see point no. 2.
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	The data are not provided since own test were not performed, see point no. 2.
2) absorption	The data are not provided since own test were not performed, see point no. 2.
3) distribution	No data available.
4) metabolism	The data are not provided since own test were not

	performed, see point no. 2.
5) excretion	The data are not provided since own test were not performed, see point no. 2.
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	The data are not provided since own test were not performed, see point no. 2.
7) other pharmacokinetic studies	The data are not provided since own test were not performed, see point no. 2.
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	The data are not provided since own test were not performed, see point no. 2.
2) toxicity in case of repeated administrations	4.2.3.2.1 Korn W-D. IBR Study Report: 6-Month Oral Toxicity Study with Remifemin® Granulate in Rats followed by an 8-week recovery period. Date of Report: 9. December 1991
3) genotoxicity: in vitro	4.2.3.3.1a Leuschner J. LPT Study Report: Mutagenicity study of Remifemin® in the Salmonella typhimurium reverse mutation assay (in vitro). Date of Report: 21 April 2017  4.2.3.3.1b Hillmann E. IBR Study Report: Final Report on the Mutagenicity Testing Salmonella Microsome Test (Ames-Test). Date of Report: 14. December 1990
in vivo (including additional toxicokinetic evaluation)	No data available.
4) carcinogenicity:	
long-term studies	4.2.3.4.1 Dasenbrock C, Bartsch W, Ernst H, Mohr U, Kohler M.

	Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung: Influence of Cimicifuga Extract on the Growth of Mammary Tumors after Peroral Application to Ovariectomized Sprague-Dawley-Rats. Date of Report: 23. October 1997
short-term or medium-term studies	No data available.
additional studies	No data available.
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	The data are not provided since own test were not performed, see point no. 2.
influence on fertility and early embryonic development	
embryotoxicity	
prenatal and postnatal toxicity	
studies in which the drug is administered to offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	
6) local tolerance	No data available.
7) additional toxicity studies:	The data are not provided since own test were not performed, see point no. 2.
antigenicity (formation of antibodies)	
immunotoxicity	
study of mechanisms of action	
drug addiction	
toxicity of metabolites	
toxicity of impurities	
other	
5. Conclusions regarding preclinical studies	Remifemin® is a herbal medicinal product with well-established medicinal use, which is comprehensively presented in the dossier with relevant data of published scientific literature and supplemented with pivotal

preclinical studies. All relevant preclinical data are provided in module 2.4, module 2.6 and module 4.

Not provided studies are not necessary as these are sufficiently covered by scientific data available in published literature.

Available preclinical investigations clearly demonstrated that isopropanolic Cimicifuga extract possesses primary pharmacodynamic activities relevant for the proposed indication. All data available on acute or chronic toxicology as well as mutagenicity do not reveal signs of a risk for the patients. Therefore, isopropanolic Cimicifuga extract included into Remifemin® / Cimicifuga IPA is considered safe, if used as recommended.

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG



(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager

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

## ЗВІТ

### про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<b>Реміфемін<sup>®</sup>, 2,5 мг таблетки</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування</b>
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, <b>обґрунтувати</b>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)
2) вторинна фармакодинаміка	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)
3) фармакологія безпеки	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)
4) фармакодинамічні взаємодії	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)
2) всмоктування	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)
3) розподіл	Дані відсутні.
4) метаболізм	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)



5) виведення	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)
7) інші фармакокінетичні дослідження	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)
2) токсичність у разі повторних введень	4.2.3.2.1 Корн. В-Д. Звіт про дослідження компанії IBR: 6-місячне дослідження пероральної токсичності грануляту Реміфемін® на щурах з наступним 8-тижневим періодом відновлення. Дата звіту: 9 грудня 1991 р.
3) генотоксичність: in vitro	4.2.3.3.1a Лойшнер Дж. Звіт про дослідження компанії LPT: дослідження мутагенності Реміфеміну® в аналізі зворотних мутацій <i>Salmonella typhimurium</i> (in vitro). Дата звіту: 21 квітня 2017 р  4.2.3.3.1b Хіллман Е. Звіт про дослідження компанії IBR: Остаточний звіт про тестування на мутагенність <i>Salmonella Microsome Test</i> (Ames-Test). Дата звіту: 14 грудня 1990 р
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані відсутні.
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	4.2.3.4.1 Дасенброк С, Бартш В, Ернст Х, Мор У, Колер М. Інститут токсикології та аерозольних досліджень Фраунгофера: вплив екстракту циміцифуги на ріст пухлин молочної залози після перорального застосування до щурів Спраг-Доулі з видаленими яєчниками. Дата звіту: 23 жовтня 1997 р
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дані відсутні.



додаткові дослідження	Дані відсутні.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)
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	
6) місцева переносимість	
7) додаткові дослідження токсичності:	Дані не надаються, оскільки власні випробування не проводилися (див. п. 2)
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Реміфемін® — це лікарський засіб рослинного походження з добре вивченим медичним застосуванням, який вичерпно представлений у досьє з відповідними даними опублікованої наукової літератури та доповнений основними доклінічними дослідженнями. Усі відповідні доклінічні дані наведено в модулях 2.4, 2.6 та 4.</p> <p>Ненадані дослідження не потрібні, оскільки вони достатньо охоплені науковими даними, доступними в опублікованій літературі.</p>



	<p>Доступні доклінічні дослідження чітко продемонстрували, що ізопропанольний екстракт циміцифуги має первинну фармакодинамічну активність, відповідну запропонованому показанню. Усі доступні дані щодо гострої або хронічної токсикології, а також мутагенності не виявляють ознак ризику для пацієнтів. Таким чином, ізопропанольний екстракт циміцифуги, що входить до складу Реміфемін® / Циміцифуга ІРА, вважається безпечним, якщо його використовувати згідно з рекомендаціями</p>
--	--

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання





Annex 30  
to the Examination Procedure of  
registration materials for medical  
products submitted to the state  
registration (re-registration), as  
well as examination of materials  
on making changes to registration  
materials during the validity of the  
registration certificate  
(clause 4 of the section VII)

**REPORT № 1**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0601</b> Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study for the investigation of efficacy and safety of an isopropanolic Cimicifuga racemosa extract in postmenopausal women with climacteric complaints
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	March 2002 to May 2003
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of patients	N = 304 (286 completed) N = 153 (137 completed) Black Cohosh; N = 151 (131 completed) placebo
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Main objective of this clinical study was to prove the efficacy of Cimicifuga racemosa as compared to placebo in postmenopausal women with climacteric complaints. Secondary target parameters were changes from baseline in four factors of the MRS.
11. Clinical trial design	Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study; GCP-compliant
12. Main inclusion criteria	Climacteric complaints (MRS $\geq$ 0.4 in at least 3 items)
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin <sup>®</sup> tablets, 2 x 1 tbl/day, oral
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	Placebo, 2 x 1 tabl/day, oral
15. Concomitant therapy	/
16. Efficacy evaluation criteria	• Mean score of the Menopause Rating Scale

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Four factors 'hot flushes', 'atrophy', 'psyche', and 'soma' of the MRS</li> <li>• Clinical global impressions</li> <li>• Patients' global assessment of efficacy.</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence of adverse events</li> <li>• Laboratory parameters</li> <li>• Physical examination including vital signs and body weight</li> <li>• CGI: Side effects</li> <li>• Patients' global assessment of tolerability.</li> </ul>
18. Statistical methods	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Superiority study, significance level <math>\alpha=0.05</math> two-sided</li> <li>• Linear regression model for changes from baseline to individually last visit, usually visit V3, in the MRS score with prospectively determined covariates and cofactors of the treatment factor</li> <li>• Estimate of treatment differences including 95% confidence limits in linear regression models</li> <li>• Backward elimination of covariates / cofactors in linear regression models</li> <li>• <math>\chi^2</math> test</li> <li>• t-test, U test</li> <li>• Analysis of covariance.</li> </ul>
19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	<p>The age ranged from 43 to 77 years with a median value of 53.0 years. The mean (<math>\pm</math> SD) BMI was <math>25.24 \pm 2.91</math> kg/m<sup>2</sup> (range 14.5 – 36.5 kg/m<sup>2</sup>). The proportion of women with high BMI &gt; 28 kg/m<sup>2</sup> amounted to 8.6%.</p>
20. Efficacy results	<p>A statistically significant therapy difference in favour of the isopropanolic extract of Black Cohosh (<math>p=0.0269</math>) was documented by the MRS I.</p> <p>The factor analysis of MRS I documented a statistically significant superiority of the verum medication for the factors “hot flushes”, “atrophy” and “psyche”.</p>
21. Safety results	<p>Under therapy with Black Cohosh N=50 (32.7%) of the patients complained about adverse events (AE); compared to N=47 (31.1%) under placebo medication.</p> <p>The proportion of patients with AE being at least “possibly” related to the study medication was assessed with 6/153 (3.9%) of patients in the Remifemin<sup>®</sup> group and 7/151 (4.6%) in the placebo group (<math>p=0.7583</math>).</p> <p>Serious adverse events were not observed.</p> <p>Clinically relevant changes of biochemical or physical parameters were not found.</p>
22. Conclusion	<p>There is a statistically significant and clinically relevant benefit for the isopropanolic Black Cohosh extract and the treatment of climacteric complaints. The efficacy is better in early postmenopausal than in very late postmenopausal</p>

	women. The hot flush MRS subscore is the most Remifemin <sup>®</sup> - responsive factor of climacteric complaints. There is neither a statistically significant nor a clinically relevant difference between the isopropanolic Black Cohosh extract and placebo in regard to the drug safety. Remifemin <sup>®</sup> shows a favourable benefit-risk ratio
--	---

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG



(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager

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 VII)

**ЗВІТ № 1**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SB-FEM 0601 Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах для вивчення ефективності та безпеки ізопропанолового екстракту циміцифуги ( <i>Cimicifuga racemosa</i> ) у жінок у постменопаузі з клімактеричними скаргами
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	3 березня 2002 по травень 2003
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	N = 304 (286 завершені); N = 153 (137 завершені) циміцифуга (Black Cohosh); N = 151 (131 завершені) плацебо.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього клінічного дослідження було довести ефективність циміцифуги ( <i>Cimicifuga racemosa</i> ) порівняно з плацебо у жінок у постменопаузі з клімактеричними скаргами. Вторинними цільовими параметрами були зміни від вихідного рівня в чотирьох факторах модифікованої шкали оцінки менопаузи (MRS).
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження у паралельних група; відповідає вимогам GCP.
12. Основні критерії включення	Клімактеричні скарги (модифікована шкала оцінки менопаузи (MRS) $\geq 0,4$ принаймні в 3 пунктах).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Реміфемін <sup>®</sup> таблетки, 2 x 1 табл./добу, перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, 2 x 1 табл./добу, перорально.
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	• Середній бал шкали оцінки менопаузи (модифікована шкала оцінки менопаузи (MRS)); • Чотири фактори «припливи», «атрофія», «причухка», «паник-атаки» модифікованої шкали оцінки менопаузи (MRS);



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загальні клінічні враження;</li> <li>• Загальна оцінка пацієнтами ефективності.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота побічних явищ;</li> <li>• Лабораторні показники;</li> <li>• Фізичне обстеження, включаючи життєві показники та вагу тіла;</li> <li>• Шкала загального клінічного враження (CGI): побічні ефекти;</li> <li>• Загальна оцінка пацієнтами переносимості.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідження переваги, рівень значущості <math>\alpha=0,05</math> двосторонній.</li> <li>• Модель лінійної регресії для змін від вихідного рівня до індивідуального останнього відвідування, зазвичай візиту V3, у оцінці за модифікованою шкалою оцінки менопаузи (MRS) з проспективно визначеними коваріатами та кофактори фактора лікування.</li> <li>• Оцінка відмінностей лікування, включаючи 95% довірчі інтервали в лінійній регресійній моделі.</li> <li>• Зворотне усунення коваріат/кофакторів у моделях лінійної регресії.</li> <li>• тест <math>\chi^2</math>.</li> <li>• t-тест, U-тест.</li> <li>• Коваріаційний аналіз.</li> </ul>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік коливався від 43 до 77 років із середнім значенням 53,0 року. Середній ( $\pm$ SD) ІМТ становив $25,24 \pm 2,91$ кг/м <sup>2</sup> (діапазон 14,5–36,5 кг/м <sup>2</sup> ). Частка жінок із високим ІМТ > 28 кг/м <sup>2</sup> складала 8,6 %.
20. Результати ефективності	Статистично значуща різниця в терапії на користь ізопропанолового екстракту циміцифуги ( $p=0,0269$ ) була задокументована за модифікованою шкалою оцінки (MRS) I. Факторний аналіз за модифікованою шкалою оцінки (MRS) I задокументував статистично значущу перевагу препарату <i>verum</i> за факторами «припливи», «атрофія» та «психіка».
21. Результати безпеки	Під час терапії екстрактом циміцифуги N=50 (32,7%) пацієнтів скаржилися на побічні явища (ПЯ); у порівнянні з N=47 (31,1%) під час лікування плацебо. Частка пацієнтів із ПЯ, що принаймні «можливо» пов'язані з досліджуваним препаратом, була оцінена як 6/153 (3,9%) пацієнтів у групі Реміфеміну® та 7/151 (4,6%) у групі плацебо ( $p=0,7583$ ). Серйозних побічних явищ не спостерігалось. Клінічно значущих змін біохімічних або фізичних показників не виявлено.
22. Висновок (заключення)	Існує статистично значуща та клінічно значуща користь ізопропанолового екстракту циміцифуги та лікування клімактеричних скарг. Ефективність краща в ранній постменопаузі, ніж у дуже пізній постменопаузі у жінок. Підіндекс модифікованої шкали оцінки MRS припливів є фактором клімактеричних скарг, який найбільше реагує на прийом Реміфеміну®. Немає ні статистично значущої, ні клінічно значущої різниці між ізопропаноловим екстрактом циміцифуги (Black Cohosh) та плацебо щодо безпеки препарату. Реміфемін® демонструє сприятливе співвідношення користь/ризик.

Заявник: Шапер & Брюммер ГмБХ & Ко. КГ

(підпис)  
 Доктор Петра Нікен  
 Науково-медичний експерт / менеджер з регулюванням



Annex 30  
to the Examination Procedure of  
registration materials for medical  
products submitted to the state  
registration (re-registration), as  
well as examination of materials  
on making changes to registration  
materials during the validity of the  
registration certificate  
(clause 4 of the section VII)

**REPORT № 2**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0797</b> Randomized trial of Black Cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	July 1998 to April 2000
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of patients	N <sub>tot</sub> = 85 N = 42 Black Cohosh N = 43 Placebo
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Efficacy and safety of Remifemin <sup>®</sup> in breast cancer patients
11. Clinical trial design	Double-blind, randomised, placebo-controlled
12. Main inclusion criteria	women over age 18, previously treated for breast cancer who reported experiencing hot flashes daily.
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin <sup>®</sup> tablets, 40 mg drug/day, oral
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	Placebo
15. Concomitant therapy	Partly tamoxifen
16. Efficacy evaluation criteria	Number and intensity of hot flashes
17. Safety evaluation criteria	report of adverse events
18. Statistical methods	analysis of covariance, paired t-test. All analyses were stratified by tamoxifen use.
19. Demographic indicators of the	Women; mean 63.0 – 64.8 years old; 5 African-American, 2

studied population (gender, age, race, etc.)	Asian/Pacific Islander, 67 European-American, 11 Hispanic
20. Efficacy results	Of 85 patients (59 on tamoxifen, 26 not) enrolled in the study, 42 were assigned to treatment and 43 to placebo; 69 completed all three hot flush diaries. Both treatment and placebo groups reported declines in number and intensity of hot flushes; the differences between the groups were not statistically significant. At the final visit, the treatment group reported a significantly greater improvement than the placebo group in sweating but not in any other symptom. Blood levels of FSH and LH did not change significantly in either group.
21. Safety results	No adverse event was linked to Cimicifuga extract.
22. Conclusion	Black cohosh alleviated sweating but was not significantly more efficacious than placebo against other menopausal symptoms, including number and intensity of hot flushes. The study illustrates the feasibility and value of standard clinical trial methodology in assessing the efficacy and safety of herbal agents.

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG



(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager

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 VII)

## ЗВІТ № 2 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SB-FEM 0797 Рандомізоване дослідження циміцифуги (Black Cohosh) для лікування припливів у жінок з раком молочної залози в анамнезі
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	3 липня 1998 по квітень 2000
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	N <sub>tot</sub> = 85 N = 42 циміцифуга (Black Cohosh) N = 43 плацебо
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ефективність і безпека Реміфеміну <sup>®</sup> у хворих на рак молочної залози
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване
12. Основні критерії включення	жінки віком від 18 років, що раніше отримували лікування від раку молочної залози, які повідомили про щоденні припливи.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Реміфемін <sup>®</sup> таблетки, 40 мг препарату на добу, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо
15. Супутня терапія	Частково Тамоксифен
16. Критерії оцінки ефективності	Кількість і інтенсивність припливів
17. Критерії оцінки безпеки	звіт про побічні явища
18. Статистичні методи	Аналіз коваріації, парний t-тест. Усі аналізи були стратифіковані за використанням Тамоксифену.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	жінки; середній вік 63,0 – 64,8 років; 5 афроамериканок, 2 жительки Азіатсько-Тихоокеанських островів, американок, 11 іспанки





20. Результати ефективності	З 85 пацієток (з них 59 отримували Тамоксифен, 26 не приймали), які брали участь у дослідженні, 42 отримували лікування, а 43 отримували плацебо; 69 заповнили всі три щоденники припливів. І група лікування, і група плацебо повідомили про зниження кількості та інтенсивності припливів; відмінності між групами не були статистично значущими. Під час останнього візиту група лікування повідомила про значно більше покращення потовиділення, ніж група плацебо, але не щодо інших симптомів. Рівні ФСГ і ЛГ в крові істотно не змінилися в жодній із груп.
21. Результати безпеки	Жодного побічного явища не було пов'язано з екстрактом циміцифуги.
22. Висновок (заключення)	Циміцифуга (Black Cohosh) зменшувала потовиділення, але не була значно ефективнішою, ніж плацебо, проти інших симптомів менопаузи, включаючи кількість та інтенсивність припливів. Дослідження ілюструє доцільність і цінність стандартної методології клінічних випробувань для оцінки ефективності та безпеки рослинних препаратів.

Заявник: Шапер & Брюммер ГмБХ & Ко. КГ

(підпис)

Доктор Петра Нікен  
 Науково-медичний експерт  
 / менеджер з регулювання



Annex 30  
to the Examination Procedure of  
registration materials for medical  
products submitted to the state  
registration (re-registration), as  
well as examination of materials  
on making changes to registration  
materials during the validity of the  
registration certificate  
(clause 4 of the section VII)

**REPORT № 3**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0286</b> Double-blind study with Remifemin <sup>®</sup> , an estrogen preparation and a placebo group with climacteric complaints.
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	Not stated
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of patients	n <sub>tot</sub> = 80 placebo n = 20 Remifemin <sup>®</sup> n = 30 conjugated estrogens n = 30
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Proof of the equivalence of a treatment with Remifemin <sup>®</sup> and a low-dose estrogen preparation with a simultaneous efficacy proof of the therapies vs. placebo.
11. Clinical trial design	Double-blind, randomised, placebo- and reference-controlled
12. Main inclusion criteria	Women in the climacteric with the following symptoms <ul style="list-style-type: none"> <li>• neurovegetative complaints, such as hot flushes, sweating, etc</li> <li>• psychological complaints, such as feelings of anxiety, sleep disorders, depressive moods, etc</li> <li>• somatic complaints, such as trophic changes in the mucous membranes in the genital area, bleeding disorders.</li> </ul>
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin <sup>®</sup> tablets, 2 x 2/daily
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	• conjugated estrogens 0.625 mg/die (Transannon <sup>®</sup> mite) (+ 3 placebo tablets/daily)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 placebo tablets/daily</li> </ul>
15. Concomitant therapy	/
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neurovegetative complaints: Kupperman menopause index</li> <li>• psychological complaints: Hamilton Anxiety scale (HAMA)</li> <li>• somatic changes: vaginal degree of proliferation acc. to Schmitt</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	side effects, drop-outs
18. Statistical methods	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mean values, standard deviations</li> <li>• t-test (student; for non-connected samples)</li> <li>• Chi-Square adaptation test</li> <li>• P = 0.05 significance level</li> </ul>
19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	Climacteric women, aged between 46 and 56 years
20. Efficacy results	<p>In all three groups decrease in the score of the menopause index after 12 weeks of therapy. The difference Remifemin<sup>®</sup> vs. placebo or estrogens was already significant after 4 weeks (p &lt; 0.001). In the Remifemin<sup>®</sup> group the difference to baseline also was clinically relevant, after 12 weeks the score in this group was &lt; 15, i.e. no more treatment required. The same result was proven for Remifemin<sup>®</sup> also with the HAMA scale. These results were not obtained in the control group.</p> <p>After completion of the therapy the somatic findings showed that the vaginal degree of proliferation versus placebo showed a statistically secured cell picture change (p &lt; 0.01), which indicates an estrogen-like stimulation (increased occurrence of inner surface cells).</p>
21. Safety results	<p>In all 3 groups AEs/side effects occurred. The causality of the side-effects (ADR) was not evaluated.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrogens: 1 x heart palpitations; 1 x weight problems</li> <li>• Placebo: 2 x headaches, 1 x weight problems</li> <li>• Remifemin<sup>®</sup>: 6 x headaches, 1 x vertigo, 2 x inner restlessness, 3 x weight problems, 1 x tender breast, 1 x heavy legs</li> </ul>
22. Conclusion	In regard to the efficacy parameters a clinically relevant efficacy was obtained under Remifemin <sup>®</sup> which is equal to a standard hormone treatment. The concomitant symptoms assessed as AEs/side-effects cannot be attributed to any of the 3 groups as "specific".

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG



(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager

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 VII)

### ЗВІТ № 3 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SB-FEM 0286 Подвійне сліпе дослідження з Реміфеміном <sup>®</sup> , препаратом естрогену та групою плацебо з клімактеричними скаргами.
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	Не вказано
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	n <sub>tot</sub> = 80 Плацебо n = 20 Реміфемін <sup>®</sup> n = 30 Кон'юговані естрогени n = 30
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Доказ еквівалентності лікування Реміфеміном <sup>®</sup> і низькодозованим препаратом естрогену з одночасним підтвердженням ефективності терапії порівняно з плацебо.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо- та референс-контрольоване
12. Основні критерії включення	Жінки в клімактеричному періоді з такими симптомами: • нейровегетативні скарги, такі як припливи, пітливість тощо; • психологічні скарги, такі як відчуття тривоги, розлади сну, депресивні настрої тощо; • соматичні скарги, такі як трофічні зміни слизових оболонок статевих органів, порушення пов'язані з кровотечами.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Реміфемін <sup>®</sup> таблетки, 2 x 2 на добу.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	• кон'юговані естрогени 0,625 мг/шт. (Transannon <sup>®</sup> mite) (+ 3 таблетки плацебо на добу). • 4 таблетки плацебо на добу.
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	• нейровегетативні скарги: індекс менопаузи Купермана • психічні скарги: шкала тривоги Гамільтона (HAM-A)



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• соматичні зміни: вагінальний ступінь проліферації за Шміттом</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	побічні ефекти, випадання
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• середні значення, стандартні відхилення;</li> <li>• t-критерій (Стьюдента; для незв'язаних вибірок);</li> <li>• Адаптаційний тест хі-квадрат;</li> <li>• P = 0,05 рівень значущості.</li> </ul>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки в клімактеричному стані віком від 46 до 56 років.
20. Результати ефективності	<p>У всіх трьох групах відбулося зниження балів менопаузального індексу після 12 тижнів терапії. Різниця Реміфеміну<sup>®</sup> порівняно з плацебо або естрогенами була значною вже через 4 тижні (p &lt;0,001). У групі Реміфеміну<sup>®</sup> різниця з вихідним рівнем також була клінічно значущою, після 12 тижнів оцінка в цій групі була &lt;15, тобто більше лікування не було потрібно. Той самий результат було доведено для Реміфеміну<sup>®</sup> також за шкалою НАМА. У контрольній групі таких результатів не було отримано.</p> <p>Після завершення терапії соматичні результати показали, що ступінь вагінальної проліферації порівняно з плацебо продемонстрував статистично підтвержену зміну клітинної картини (p &lt;0,01), що вказує на естроген-подібну стимуляцію (збільшення кількості клітин внутрішньої поверхні).</p>
21. Результати безпеки	<p>У всіх 3 групах спостерігалися побічні ефекти. Причинно-наслідковий зв'язок побічних ефектів не оцінювався.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Естрогени: 1 х серцебиття; 1 х проблеми з вагою</li> <li>• Плацебо: 2 х головні болі, 1 х проблеми з вагою</li> <li>• Реміфемін<sup>®</sup>: 6 х головні болі, 1 х запаморочення, 2 х внутрішній неспокій, 3 х проблеми з вагою, 1 х чутливість грудей, 1 х важкість у ногах.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	Що стосується параметрів ефективності: клінічно значуща ефективність, яка дорівнює стандартній гормональній терапії була отримана при застосуванні Реміфеміну <sup>®</sup> . Супутні симптоми, оцінені як побічна дія/побічні ефекти, не можуть бути віднесені до жодної з 3 груп як «специфічні».

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

(підпис)

Доктор Петра Нікен  
 Науково-медичний експерт  
 / менеджер з регулювання



Annex 30  
to the Examination Procedure of  
registration materials for medical  
products submitted to the state  
registration (re-registration), as  
well as examination of materials  
on making changes to registration  
materials during the validity of the  
registration certificate  
(clause 4 of the section VII)

**REPORT № 4**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0295</b> Controlled double-blind study on the efficacy and safety of Cimicifuga tablets with an IPA Cimicifuga extract of different dosages for neurovegetative and psychic disorders due to the climacteric
6. Clinical trial phase	Phase IV (III)
7. Clinical trial period	1995 to 1996
8. Countries where the clinical trial was conducted	Poland
9. Number of patients	$n_{\text{tot}} = 152$ Intention-to-treat collective $n = 149$ per treatment group $n = 75$ (CH) or $n = 74$ (CN)
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Proof of a more favourable benefit-risk-relation of a higher Cimicifuga dosage vs. the lower monograph-compliant dosage
11. Clinical trial design	Multicentric, double-blind, block-randomized, with 2 parallel groups; dose-response
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosis: Neurovegetative and psychical disorders of climacteric origin</li> <li>• Kupperman-Menopause-Index &gt; 20</li> </ul>
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Cimicifuga rhiz. 31.83 mg/tbl.; 2 x 2 tbl./daily daily dose: 127 mg drug/isopropanolic extract
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	Cimicifuga rhiz. 9.75 mg/tbl.; 2 x 2 tbl./daily daily dose: 39 mg drug/isopropanolic extract
15. Concomitant therapy	/
16. Efficacy evaluation criteria	Main objective criterion:

	<p>Difference of the Kupperman menopause index for neurovegetative disorders of the climacteric in weeks 2, 4 and 8 (visits 3, 4, and 5) in comparison to the baseline.</p> <p>Secondary objective criterion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SDS scale (Self assessment form) according to Zung</li> <li>• global assessment of the efficacy by the investigator</li> <li>• global assessment of the tolerability by the investigator</li> <li>• vaginal cytology</li> <li>• hormone status; LH, FSH, E2, Prolactin, SHBG</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• climacteric bleeding anomalies (visit 1 and 6)</li> <li>• organic changes (visit 1 and 6)</li> <li>• adverse events (visits 3, 4, 5 and 6)</li> <li>• blood pressure and heart rate (visit 1 and 6)</li> <li>• clinical chemistry, haematology, urinalysis (visit 1 and 6)</li> </ul>
18. Statistical methods	<ul style="list-style-type: none"> <li>• simultaneous test of the difference to baseline between week 2, 4, 8 as per the Wei-Lachin procedure</li> <li>• univariate Wilcoxon-Mann-Whitney-Test</li> <li>• test for one-sided superiority of the higher dose with <math>\alpha = 0.05</math></li> </ul>
19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	Women, Age: 42 to 60 years
20. Efficacy results	<p>In both treatment groups the menopause index reduced clinically relevant from a mean of 31.0 (high dose) or 30.5 (low dose) to 7.0 (high dose) or 8.0 (low dose). There were no differences in the treatment groups (<math>p_{\text{Wei-Lachin}} = 0.7171</math>). That means that the moderate symptoms (25 - 30 to 35 points) at the beginning had totally disappeared after the treatment (&lt; 15 points). In the CH-group the symptoms had normalized at the end of treatment in 72% of the cases (&lt; 15 points) and in the CN-group this applied to 70.3% of the cases.</p> <p>In regard to the SDS scale and the vaginal cytology as well as the hormone analyses both dosages were equal. In both therapy groups the SDS values decreased clinically relevant, from a mild depression at the beginning of the therapy to "no" depression at the end of the therapy. During the treatment period the vaginal cytology and the hormones were not influenced by the investigational product, which indicates a non-estrogen-like effect of the Cimicifuga-extract.</p> <p>The global assessment of the efficacy by the investigator showed an equally good efficacy of both investigational products.</p>
21. Safety results	<p>In regard to the tolerability criteria there were no significant differences between the groups. A combined analysis of the adverse concomitant events as well as the global assessment of the tolerability shows that the higher dose trivially tends to be inferior, whereby relevant differences can be excluded by the confidence interval.</p> <p>The number of adverse events (N = 18; 24.0 %) and the number of affected patients (N = 11; 14.7 %) are equal in</p>

	<p>both therapy groups. The incidence of adverse events in both groups is low, the degree of severity mostly mild and moderate. No serious adverse events or deaths occurred in a either therapy group.</p> <p>In the clinical study 14 laboratory parameters were determined and described in detail in the final study report. On the whole there were no negative effects on these parameters in either treatment group.</p>
22. Conclusion	<p>In both treatment groups a good efficacy was shown with a good tolerability and thus a good benefit-risk relation. For practical purposes relevant group differences can be excluded both regarding the efficacy criteria as well as in regard to the tolerability criteria with sufficient certainty. Based on the presented data no recommendation in favor of one or the other investigational product is possible.</p> <p>Based on the general assumption that a maximum benefit-risk relation is to be achieved with the lowest possible expenditure, the lower dose should be applied in daily practice.</p>

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG



(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager



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 VII)

**ЗВІТ № 4**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	SB-FEM 0295 Контрольоване подвійне сліпе дослідження ефективності та безпеки таблеток циміцифуги з екстрактом IPA Cimicifuga у різних дозуваннях при нейровегетативних і психічних розладах, спричинених клімактеричним періодом.
6. Фаза клінічного випробування	Phase IV (III)
7. Період проведення клінічного випробування	З 1995 по 1996
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Польща
9. Кількість досліджуваних	n <sub>tot</sub> = 152 Вибірка рандомізованих пацієнтів n = 149 На групу лікування n = 75 (CH) або n = 74 (CN)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Доказ більш сприятливого співвідношення користь/ризик вищої дози циміцифуги порівняно з нижчою дозою, яка відповідає вимогам монографії
11. Дизайн клінічного випробування	Мультицентрове, подвійне сліпе, з блочною рандомізацією, з 2 паралельними групами; доза-відповідь
12. Основні критерії включення	• Діагноз: Нейровегетативні та психічні розлади клімактеричного походження • Індекс менопаузи Куппермана > 20
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	кореневище циміцифуги 31,83 мг/табл.; 2 x 2 табл./день добова доза: 127 мг препарату/ізопропанолового екстракту
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	кореневище циміцифуги 9,75 мг/табл.; 2 x 2 табл./день добова доза: 39 мг препарату/ізопропанолового екстракту
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	Основний об'єктивний критерій: Різниця менопаузального індексу Куппермана між нейровегетативних розладів клімактеричного періоду на 2, 4 та 8 тижні (візити 3, 4 та 5) у порівнянні з вихідним рівнем. Вторинний об'єктивний критерій: • Шкала для самооцінки депресії Зунга (SDS Zung)



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• загальна оцінка дослідником ефективності</li> <li>• загальна оцінка дослідником переносимості</li> <li>• вагінальна цитологія</li> <li>• гормональний статус; ЛГ, ФСГ, Е2, Пролактин, ГСПГ</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• клімактеричні аномальні кровотечі (візит 1 і 6)</li> <li>• органічні зміни (візит 1 і 6)</li> <li>• побічні явища (візити 3, 4, 5 і 6)</li> <li>• артеріальний тиск і частота серцевих скорочень (візит 1 і 6)</li> <li>• клінічна хімія, гематологія, аналіз сечі (візит 1 і 6)</li> </ul>
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• одночасний тест різниці з базовим рівнем між 2, 4, 8 тижнями згідно з процедурою Wei-Lachin</li> <li>• однофакторний тест Вілкоксона-Манна-Уїтні</li> <li>• тест на односторонню перевагу вищої дози з <math>\alpha = 0,05</math></li> </ul>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки, вік: від 42 до 60 років
20. Результати ефективності	<p>В обох групах лікування індекс менопаузи знизився клінічно значущо із середнього значення 31,0 (висока доза) або 30,5 (низька доза) до 7,0 (висока доза) або 8,0 (низька доза). Не було відмінностей у групах лікування (<math>p_{\text{Wei-Lachin}} = 0,7171</math>). Це означає, що помірні симптоми (25-30-35 балів) на початку повністю зникли після лікування (&lt;15 балів). У групі СН симптоми нормалізувалися наприкінці лікування в 72% випадків (&lt;15 балів), а в групі CN це стосувалося 70,3% випадків.</p> <p>Стосовно шкали SDS та вагінальної цитології, а також гормональних аналізів обидві дози були однаковими. В обох групах терапії значення SDS знизилися клінічно значущо, від легкої депресії на початку терапії до «відсутності» депресії в кінці терапії. Протягом періоду лікування досліджуваний препарат не впливав на вагінальну цитологію та гормони, що свідчить про неестрогеноподібну дію екстракту циміцифуги.</p> <p>Загальна оцінка ефективності дослідником показала однаково хорошу ефективність обох досліджуваних препаратів.</p>
21. Результати безпеки	<p>Стосовно критеріїв переносимості між групами не було істотних відмінностей. Комбінований аналіз несприятливих супутніх явищ, а також загальна оцінка переносимості показують, що вища доза тривіально має тенденцію до непереважності, завдяки чому відповідні відмінності можна виключити за допомогою довірчого інтервалу.</p> <p>Кількість побічних явищ (<math>N = 18</math>; 24,0 %) та кількість пацієнтів з впливом (<math>N = 11</math>; 14,7 %) рівні у обидвох терапевтичних групах. Частота побічних явищ в обох групах низька, ступінь тяжкості переважно легкий та середній. Жодних серйозних побічних явищ або смертей не відбулося в жодній групі терапії. У клінічному дослідженні було визначено 14 лабораторних параметрів, які детально описані в остаточному звіті про дослідження. Загалом не було жодного негативного впливу на ці параметри в жодній групі лікування.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>В обох групах лікування було продемонстровано ефективність із хорошою переносимістю і, отже, хорошим співвідношенням користь/ризик. Для практичних цілей можна з достатньою впевненістю виключити відповідні групові</p>



	відмінності як щодо критеріїв ефективності, так і щодо критеріїв переносимості. На основі представлених даних неможлива жодна рекомендація на користь того чи іншого досліджуваного продукту. Виходячи із загального припущення, що максимальне співвідношення користь/ризик має бути досягнуто з найменшими можливими витратами, у щоденній практиці слід застосовувати меншу дозу.
--	--

Заявник: Шапер & Брюммер ГмБХ & Ко. КГ

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання



Annex 30  
to the Examination Procedure of  
registration materials for medical  
products submitted to the state  
registration (re-registration), as  
well as examination of materials  
on making changes to registration  
materials during the validity of the  
registration certificate  
(clause 4 of the section VII)


**REPORT № 5**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0295 – ext</b> Controlled double-blind study on the efficacy and safety of Cimicifuga tablets with an IPA Cimicifuga extract of different dosages for neurovegetative and psychic disorders due to the climacteric (SB-FEM 0295-Ext.; Extension, month 4 - 6)
6. Clinical trial phase	IV (III)
7. Clinical trial period	1995 - 1996
8. Countries where the clinical trial was conducted	Poland
9. Number of patients	Extension $n_{tot} = 116$ high dosage (CH): $n = 59$ low dosage (CN): $n = 57$
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Proof of a more favourable benefit-risk-relation of a higher Cimicifuga dosage vs. the lower monograph-compliant dosage
11. Clinical trial design	Multicentric, double-blind, block-randomized, with 2 parallel groups; dose-response
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosis: Neurovegetative and psychical disorders of climacteric origin</li> <li>• Kupperman-Menopause-Index &gt; 20</li> </ul>
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Cimicifuga rhiz. 31.83 mg/tbl.; 2 x 2 tbl./daily daily dose: 127 mg drug/isopropanolic extract
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	Cimicifuga rhiz. 9.75 mg/tbl.; 2 x 2 tbl./daily daily dose: 39 mg drug/isopropanolic extract
15. Concomitant therapy	/

16. Efficacy evaluation criteria	<p>Main objective criterion: Difference of the Kupperman menopause index for neurovegetative disorders of the climacteric in weeks 16, 20, 24 (visits 7, 8, and 9) in comparison to the baseline.</p> <p>Secondary objective criterion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SDS scale according to Zung</li> <li>• global assessment of the efficacy by the investigator</li> <li>• vaginal cytology</li> <li>• Karyopyknotic index, Acidophilic index, proliferation degree</li> <li>• hormone status; LH, FSH, E2, Prolactin, SHBG</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• climacteric bleeding anomalies</li> <li>• organic changes</li> <li>• adverse events</li> <li>• blood pressure and heart rate</li> <li>• clinical chemistry, haematology, urinalysis</li> <li>• duration of treatment</li> <li>• global assessment of the tolerability by the investigator</li> <li>• inner concomitant diseases</li> <li>• physical examination</li> <li>• blood pressure, heart rate and EKG</li> </ul>
18. Statistical methods	<ul style="list-style-type: none"> <li>• simultaneous test of the difference to baseline between week 2, 4, 8 as per the Wei-Lachin procedure</li> <li>• univariate Wilcoxon-Mann-Whitney-Test</li> <li>• test for one-sided superiority of the higher dose with <math>\alpha = 0.05</math></li> </ul>
19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	Women, CH age 50.1 +/- 4.39, CN age 50.4 +/- 4.59 years
20. Efficacy results	<p>In both treatment groups the median of the menopause index decreases by the end of the extension study clearly from initially (V1) 32.0 (high dose) or 31.0 (low dose), resp., to 6.0 (high dose) or 5.0 (low dose). The difference between the two treatment groups in regard to the main criterion (simultaneous test of the differences to the baseline for week 16, 20, and 24) is statistically insignificant (<math>P_{\text{wei-Lachin}} = 0.2194</math>). The Mann-Whitney parameter is at 0.5385 above the equivalence line 0.5 and thus shows a trivial superiority of the higher dose in the extension study. The lower limit of the one-sided 95% confidence interval for the Mann-Whitney parameter ("worst case") is at 0.4567, within the range of trivial differences (0.44 to 0.56).</p> <p>The analysis of the per-protocol collective matches with the results of the intention-to-treat collective (<math>P_{\text{wei-Lachin}} = 0.2194</math>, <math>MW = 0.5294</math>).</p> <p>In regard to the self-evaluation depression scale (SOS scale) exploratorily there was the trend of a superiority of the higher dose, although in the intention-to-treat collective (<math>P_{\text{wei-Lachin}} = 0.0675</math>, <math>MW = 0.5725</math>) as well as in the per-protocol collective (<math>P_{\text{wei-Lachin}} = 0.0144</math>, <math>MW = 0.6618</math>) there</p>

	<p>were no differences found in the subgroup postmenopause. Regarding the criteria of the vaginal cytology as well as the global assessment of the efficacy by the investigator no significant group differences were found. The confidence intervals allow the conclusion of a sufficiently high precision of the study.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>In regard to the tolerability criteria there were no significant differences between the groups.</p> <p>In the course of the extension study five adverse events occurred under the high dose and four adverse events under the low dose. All adverse events were "not serious" and "expected". In no case was there a connection with the investigational or reference product in the opinion of the investigators.</p> <p>An analysis of the benefit/risk relation by means of the combined monthly global assessments of the investigators in regard to efficacy and tolerability shows an almost perfect equivalency of the two treatment groups both in the intention-to-treat collective (<math>P_{\text{wei-Lachin}} = 0.4306</math>, <math>MW = 0.5049</math>) as well as in the per-protocol collective (<math>P_{\text{wei-Lachin}} = 0.4611</math>, <math>MW = 0.5033</math>).</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>In both treatment groups a good efficacy was shown with a good tolerability and thus a good benefit-risk relation. For practical purposes relevant group differences can be excluded both regarding the efficacy criteria as well as in regard to the tolerability criteria with sufficient certainty - an exception being the SOS scale in patients in premenopause with a clear - to be assessed exploratorily - superiority of the higher dose.</p> <p>Based on the presented data no recommendation in favor of one or the other investigational product is possible. Based on the general assumption that a maximum benefit-risk relation is to be achieved with the lowest possible expenditure, the lower dose should be applied in daily practice.</p>

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG

  
\_\_\_\_\_  
(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager

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 VII)

### ЗВІТ № 5 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SB-FEM 0295 – ext Контрольоване подвійне сліпе дослідження ефективності та безпеки таблеток циміцифуги з екстрактом IPA Cimicifuga в різних дозах при нейровегетативних і психічних розладах, спричинених клімактеричним періодом (SB-FEM 0295-Ext.; Розширення, 4-6 місяців)
6. Фаза клінічного випробування	IV (III)
7. Період проведення клінічного випробування	1995 - 1996
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Польща
9. Кількість досліджуваних	Розширення n <sub>tot</sub> = 116 висока доза (CH): n = 59 низька доза (CN): n = 57
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Доказ більш сприятливого співвідношення користь/ризик вищої дози циміцифуги порівняно з нижчою дозою, яка відповідає вимогам монографії
11. Дизайн клінічного випробування	Мультицентрове, подвійне сліпе, з блочною рандомізацією, з 2 паралельними групами; доза-відповідь
12. Основні критерії включення	•Діагноз: Нейровегетативні та психічні розлади клімактеричного походження •Індекс менопаузи Куппермана > 20
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	циміцифуги кор. 31,83 мг/табл.; 2 x 2 табл./день добова доза: 127 мг препарату/ізопропанольного екстракту
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	циміцифуги кор. 9,75 мг/табл.; 2 x 2 табл./день добова доза: 39 мг препарату/ізопропанолового екстракту
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	Основний об'єктивний критерій: Різниця індексу менопаузи Куппермана для нейровегетативних розладів клімактеричного періоду на 16, 20, 24 тижнях (візити 7, 8 і 9) у порівнянні з вихідним рівнем. Вторинний об'єктивний критерій:



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Шкала для самооцінки депресії Зунга (SDS Zung)</li> <li>• загальна оцінка дослідником ефективності</li> <li>• вагінальна цитологія</li> <li>• Каріопікнотичний індекс, ацидофільний індекс, ступінь проліферації</li> <li>• гормональний статус; ЛГ, ФСГ, Е2, Пролактин, ГСПГ</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• клімактеричні аномальні кровотечі</li> <li>• органічні зміни</li> <li>• побічні явища</li> <li>• артеріальний тиск і пульс</li> <li>• клінічна хімія, гематологія, аналіз сечі</li> <li>• тривалість лікування</li> <li>• загальна оцінка дослідником переносимості</li> <li>• супутні захворювання внутрішніх органів</li> <li>• медичний огляд</li> <li>• артеріальний тиск, ЧСС і ЕКГ</li> </ul>
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• одночасний тест різниці з базовим рівнем між 2, 4, 8 тижнями згідно з процедурою Wei-Lachin</li> <li>• однофакторний тест Вілкоксона-Манна-Уїтні</li> <li>• тест на односторонню перевагу вищої дози з <math>\alpha = 0,05</math></li> </ul>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки, СН вік 50,1 +/- 4,39, CN вік 50,4 +/- 4,59 років
20. Результати ефективності	<p>В обох групах лікування медіана індексу менопаузи чітко зменшується до кінця розширеного дослідження з початкових (V1) 32,0 (висока доза) або 31,0 (низька доза), відповідно, до 6,0 (висока доза) або 5,0 (низька доза). Різниця між двома групами лікування щодо основного критерію (одночасний тест на відмінності від базового рівня для 16, 20 і 24 тижнів) є статистично незначущою (<math>P_{\text{wei-Lachin}} = 0,2194</math>). Параметр Манна-Уїтні знаходиться на 0,5385 вище лінії еквівалентності 0,5 і, таким чином, показує тривіальну перевагу вищої дози в розширеному дослідженні. Нижня межа одностороннього 95% довірчого інтервалу для MannWhitney параметр («найгірший випадок») становить 0,4567, у межах тривіальних відмінностей (від 0,44 до 0,56).</p> <p>Аналіз групи за протоколом (per-protocol collective) збігається з результатами вибірки рандомізованих пацієнтів (intention-to-treat collective) (<math>P_{\text{wei-Lachin}} = 0,2194</math>, <math>MW = 0,5294</math>).</p> <p>Стосовно шкали самооцінки депресії (шкала SOS) експериментально спостерігалася тенденція до переваги вищої дози, хоча в групі вибірки рандомізованих пацієнтів (<math>P_{\text{wei-Lachin}} = 0,0675</math>, <math>MW = 0,5725</math>), а також у групі за протоколом (<math>P_{\text{wei-Lachin}} = 0,0144</math>, <math>MW = 0,6618</math>) не виявлено відмінностей у підгрупі постменопаузи.</p> <p>Що стосується критеріїв вагінальної цитології, а також загальної оцінки ефективності дослідником, значущих групових відмінностей виявлено не було. Довірчі інтервали дозволяють зробити висновок про досить високу точність дослідження.</p>
21. Результати безпеки	<p>Стосовно критеріїв переносимості між групами не було істотних відмінностей.</p> <p>У ході розширеного дослідження п'ять побічних явищ виникли при застосуванні високої дози та чотири побічні явища під час</p>





	<p>застосування низької дози. Усі побічні явища були «несерйозними» та «очікуваними». На думку дослідників, у жодному випадку не було зв'язку з досліджуваним або референтним препаратами.</p> <p>Аналіз співвідношення користь/ризик за допомогою комбінованих щомісячних глобальних оцінок дослідників щодо ефективності та переносимості показує майже ідеальну еквівалентність двох груп лікування в обох групах: в групі вибірки рандомізованих пацієнтів (<math>P_{\text{wei-Lachin}} = 0,4306</math>, <math>MW = 0,5049</math>), та у групі за протоколом (<math>P_{\text{wei-Lachin}} = 0,4611</math>, <math>MW = 0,5033</math>).</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>В обох групах лікування було продемонстровано хорошу ефективність із хорошою переносимістю і, отже, хорошим співвідношенням користь/ризик. Для практичних цілей відповідні групові відмінності можна виключити як щодо критеріїв ефективності, так і щодо критеріїв переносимості з достатньою впевненістю. Винятком є шкала SOS у пацієток у пременопаузі з чіткою, для дослідницької оцінки, перевагою вищої дози.</p> <p>На основі представлених даних неможлива жодна рекомендація на користь того чи іншого досліджуваного препарату. Виходячи із загального припущення, що максимальне співвідношення користь/ризик має бути досягнуто з найменшими можливими витратами, у щоденній практиці слід застосовувати меншу дозу.</p>

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

(підпис)

Доктор Петра Нікен  
 Науково-медичний експерт  
 / менеджер з регулювання



Annex 30  
to the Examination Procedure of registration materials for medical products submitted to the state registration (re-registration), as well as examination of materials on making changes to registration materials during the validity of the registration certificate (clause 4 of the section VII)

**REPORT № 6**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0401</b> Multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled study on the efficacy and tolerability of Remifemin <sup>®</sup> vs. Tibolone in patients with menopausal symptoms
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	2004 - 2005
8. Countries where the clinical trial was conducted	China
9. Number of patients	N = 244 N = 122 Black Cohosh N = 122 Tibolone
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	To prove that the efficacy-safety balance of Cimicifuga racemosa is not inferior to Tibolone in Chinese peri- and postmenopausal women with climacteric complaints
11. Clinical trial design	Multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled
12. Main inclusion criteria	Peri- and postmenopausal patients with menopausal complaints for at least 4 weeks and with a Kupperman Index $\geq 15$ Sub-group analysis in patients uterine myomas
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin <sup>®</sup> tablets, 2 x 1 tbl/day, oral
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	Tibolone tablet 2.5mg (Zi Zhu Awei <sup>®</sup> ), 1 tablet/day, oral
15. Concomitant therapy	/
16. Efficacy evaluation criteria	Efficacy-safety-composite variable (combination of the Mann-Whitney values (MWV) of the KMI and the frequency

	of AEs) KMI-score, CGI 1, 2, 3.1
17. Safety evaluation criteria	Adverse events
18. Statistical methods	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wilcoxon rank sum test</li> <li>• 95 % CI of Mann-Whitney value</li> <li>• Wei-Lachin-Mann-Whitney-U-test</li> <li>• Fisher's exact test</li> <li>• Pearson's Chi-square test</li> <li>• Cochran-Mangel-Haenszel (CMH)</li> </ul>
19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	women TP: 51.28 years (41.66 - 60.29) RP: 51.61 years (41.27 - 59.9) Chinese
20. Efficacy results	<p>From the results of analysis on primary endpoint, benefit-risk-balance, a composite of Kupperman Menopause Index and frequency of adverse events, it is concluded that the efficacy-safety balance of Remifemin® 20 mg bid is non-inferior and even superior to Tibolone 2.5 mg QD. This indicates that a randomly selected patient given Remifemin® responds better at 57% probability than a randomly selected patient given Tibolone in terms of benefit-risk balance.</p> <p>The results of analysis on secondary efficacy endpoints, at the interim evaluation of week 4 and the end of treatment after week 12 show a remarkable reduction in total score of KMI in each group. There are no significant differences between the two groups at each timepoint, and non-inferiority is significant. The analyses of individual items of KMI including hot flush, profuse sweating, insomnia, nervousness, depressive mood, vertigo, weakness and fatigue, joint pain, headache and palpitation, at the interim evaluation of week 4 and the end of treatment of week 12 show remarkable reductions in each group. Except for significant differences in the insomnia item score between the two groups at baseline, there are no significant differences of other individual items between the two groups at each timepoint, and non-inferiority is significant. There is no significant difference but significant non-inferiority in the KMI responder rate (very much improved, much improved, improved, and no change) between the groups.</p>
21. Safety results	<p>The safety results show, that both Remifemin® and Tibolone have good safety and tolerability. However, there are significant differences in the incidence of all adverse events (P&lt;0.0001), and trial drug related adverse events (P&lt;0.0001). The incidences of vaginal bleeding (P&lt;0.0001), breast pain (P = 0.015), leukorrhea (P = 0.005), abdominal pain (P = 0.006) in the Remifemin® group were all significantly lower than those in the Tibolone group. In the Remifemin group, all subjects experiencing bleeding were at perimenopausal period, whereas 17 Tibolone cases (= 61%) experienced bleeding despite their postmenopausal status. In contrast to Tibolone, there were only very few subjects (5) in the</p>

	<p>Remifemin® group who experienced spotting. No matter peri- or post-menopausal subjects, the incidence or risk of vaginal bleeding or spotting in Remifemin® group was significantly lower than that in Tibolone group (P&lt;0.0001). In both groups at week 12, the BMI increased slightly (Remifemin 0.2 kg and Tibolone 0.4 kg). The increase in BMI was possibly related with seasonal change and regular body mass increase of menopausal women. Although the endometrial thickness increased slightly, it was still within the physiological range of 5 mm for postmenopausal women, and therefore the corresponding statistical significance is clinically irrelevant. In this trial, there were 2 serious adverse events. Both occurred in the Tibolone group. One of which was related to the trial drug, because endometrial biopsy indicated an endometrial hyperplasia and unblinding revealed that the patient had been allocated to the Tibolone group. No clinical significant findings were found from the results of hematology, blood chemistry and physical examinations. The above results indicate that the safety of Remifemin® is superior to Tibolone.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>The results of this trial demonstrate that the phytomedicine Remifemin® which contains the isopropanolic extract of 20 mg per tablet and is taken orally twice daily(40mg/day), can improve the menopausal climacteric complaints effectively and safely. Its efficacy-safety balance is non-inferior and even superior to Tibolone in Chinese women with peri- and postmenopausal climacteric complaints.</p>

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG



(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager

38

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 VII)

### ЗВІТ № 6 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SB-FEM 0401 Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, паралельно контрольоване дослідження ефективності та переносимості Реміфеміну <sup>®</sup> порівняно з Тиболоном у пацієток із симптомами менопаузи
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	2004 - 2005
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	N = 244 N = 122 Реміфемін <sup>®</sup> N = 122 Тиболон
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Довести, що баланс ефективності та безпеки циміцифуги ( <i>Cimicifuga racemosa</i> ) не поступається Тиболону у китайських жінок у пери- та постменопаузі з клімактеричними скаргами
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, паралельно контрольоване
12. Основні критерії включення	Пацієтки в пери- та постменопаузі зі скаргами на менопаузу протягом щонайменше 4 тижнів та з індексом Куппермана $\geq 15$ Аналіз підгруп пацієток з міомою матки
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Реміфемін <sup>®</sup> таблетки, 2 x 1 табл./добу, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Тиболон таблетки 2,5 мг (Zi Zhu Awei <sup>®</sup> ), 1 таблетка на добу, перорально
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	Композитна змінна ефективність-безпека (комбінація значень Манна-Уїтні (MWV) КМІ та частоти ПЯ) КМІ-показник, Шкала загального клінічного враження CGI 1, 2, 3, 1
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища (ПЯ)
18. Статистичні методи	• Критерій суми рангів Вілкоксона



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 95 % СІ значення Манна-Уїтні</li> <li>• U-тест Вей-Лакіна-Манна-Уїтні</li> <li>• Точний критерій Фішера</li> <li>• Тест Хі-квадрат Пірсона</li> <li>• тест Кохрана-Мантеля-Ханцеля</li> </ul>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Китайські жінки          TP: 51,28 років (41,66 - 60,29)          PP: 51,61 років (41,27 - 59,9)</p>
20. Результати ефективності	<p>За результатами аналізу первинної кінцевої точки, співвідношення користь/ризик, сукупності індексу менопаузи Куппермана та частоти побічних ефектів зроблено висновок, що баланс ефективності та безпеки Реміфеміну® 20 мг 2 рази на добу не поступається і навіть переверщує Тиболон 2,5 мг 1 раз на добу. Це вказує на те, що випадково відібрана пацієнтка, яка отримувала Реміфемін®, з імовірністю 57% відповідає краще, ніж випадково відібрана пацієнтка, що отримувала Тиболон, з точки зору співвідношення користі та ризику.</p> <p>Результати аналізу вторинних кінцевих точок ефективності під час проміжної оцінки на 4-му тижні та в кінці лікування після 12-го тижня показують значне зниження загального балу КМІ у кожній групі. Немає істотних відмінностей між двома групами в кожній часовій точці, і неповноцінність є значною. Аналіз окремих показників КМІ, включаючи припливи, рясне потовиділення, безсоння, нервозність, депресивний настрій, запаморочення, слабкість і втому, біль у суглобах, головний біль і серцебиття, під час проміжної оцінки на 4-му тижні та в кінці лікування на 12-му тижні показує, що є помітні скорочення в кожній групі.</p> <p>За винятком суттєвих відмінностей у показниках безсоння між двома групами на початковому етапі, немає суттєвих відмінностей інших окремих елементів між двома групами в кожній часовій точці, і не менша ефективність є значущою. Немає значущої різниці, але наявна значуща не менша ефективність в показниках відповідей за КМІ (дуже значно покращився, значно покращився, покращився та без змін) між групами.</p>
21. Результати безпеки	<p>Результати безпеки показують, що і Реміфемін® і Тиболон мають хорошу безпеку та переносимість. Проте існують суттєві відмінності у частоті всіх побічних явищ (<math>P &lt; 0,0001</math>) і побічних явищ, пов'язаних з досліджуваним препаратом (<math>P &lt; 0,0001</math>). Частота вагінальних кровотеч (<math>P &lt; 0,0001</math>), болю в грудях (<math>P = 0,015</math>), лейкореї (<math>P = 0,005</math>), болю в животі (<math>P = 0,006</math>) у групі Реміфеміну® була значно нижчою, ніж у групі Тиболону.</p> <p>У групі Реміфеміну® всі суб'єкти, у яких спостерігалися кровотечі, були в перименопаузальному періоді, тоді як у 17 пацієнток, які отримували Тиболон (= 61%), кровотеча була незважаючи на їхній постменопаузальний статус. На відміну від Тиболону, кількість суб'єктів, які мали мажучі виділення була дуже малою (5) у групі Реміфеміну®. Незалежно від суб'єктів пери- або постменопаузи, частота або ризик вагінальної кровотечі або кров'янистих виділень у групі Реміфеміну® була значно нижчою, ніж у групі Тиболону (<math>P &lt; 0,0001</math>). В обох групах на 12-му тижні ІМТ значно збільшився (Реміфемін 0,2 кг і Тиболон 0,4 кг).</p>



	<p>Збільшення ІМТ, можливо, було пов'язане з сезонними змінами та регулярним збільшенням маси тіла жінок у менопаузі. Хоча товщина ендометрія трохи збільшилася, вона все ще була в межах фізіологічного діапазону 5 мм для жінок у постменопаузі, і тому відповідна статистична значущість не є клінічно значущою. У цьому дослідженні було 2 серйозні побічні явища. Обидва відбулися в групі Тиболону. Одне з них було пов'язане з досліджуваним препаратом, оскільки біопсія ендометрія вказала на гіперплазію ендометрію, а розкриття показало, що пацієнтку було віднесено до групи Тиболону. За результатами гематології, біохімії крові та фізикального обстеження не виявлено жодних клінічно значущих знахідок. Наведені вище результати свідчать про те, що безпека Реміфеміну® переверщує Тиболон.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати цього випробування демонструють, що фітопрепарат Реміфемін®, який містить 20 мг ізопропанолового екстракту на таблетку та приймається перорально двічі на день (40 мг/день), може ефективно та безпечно полегшити клімактеричні скарги під час менопаузи. Його баланс ефективності та безпеки не поступається і навіть переверщує Тиболон у китайських жінок із пери- та постменопаузальними клімактеричними скаргами.</p>

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

(підпис)

Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання



40

Annex 30  
to the Examination Procedure of  
registration materials for medical  
products submitted to the state  
registration (re-registration), as  
well as examination of materials  
on making changes to registration  
materials during the validity of the  
registration certificate  
(clause 4 of the section VII)

**REPORT № 7**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0186</b> Clinical and endocrinological studies on the therapy of ovarian deficiencies after hysterectomy with maintenance of adnexes
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	1975 to 1984
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of patients	ntot = 60, randomized distribution on 4 groups n = 15 for each group
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Therapy of ovarian deficiencies after hysterectomy with Cimicifuga in comparison to hormone replacement therapy
11. Clinical trial design	open reference-controlled study
12. Main inclusion criteria	Women, age < 40 years, hysterectomized with at least one remaining ovar but ovarian deficiencies, and Climacteric complaints with the leading symptoms of hot flushes and sweats
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin <sup>®</sup> tablets 2 x 2 /daily each 2 mg extract,
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	Group 2: estriol 1 x 1 tbl./day each 1 mg Group 3: conj. estrogens 1 x 1 tbl./day each 1.25 mg Group 4: estrogen-progestogen combination 1 x 1 tbl/day each 2 mg estradiol + 1 mg noresthisteronacetate
15. Concomitant therapy	/
16. Efficacy evaluation criteria	change of the modified Kupperman menopause index including trophic disorders of the genitals,



	serum hormone values
17. Safety evaluation criteria	Adverse events
18. Statistical methods	<ul style="list-style-type: none"> <li>• normal distribution</li> <li>• Bartlett test for unequal variants (<math>p = 1 \%</math>)</li> <li>• variance analysis</li> <li>• if difference in variance analysis, group test by Scheffé test</li> <li>• 5 % significance level</li> </ul>
19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	Women < 40 years, hysterectomized
20. Efficacy results	<p>The before/after comparison showed that the differences in the modified Kupperman index were statistically significant (<math>p = 1 \%</math>) and clinically relevant in the estriol and the conjugated estrogen groups after 8, 12 and 24 weeks. The same applies to the estrogen-progestogen and the Remifemin® groups, however, here already after week 4 in comparison to baseline, i.e. in all 4 therapy schemes, the menopause score was reduced. An internal group comparison between the individual groups yielded no statistical differences.</p> <p>In regard to the LH and FSH serum levels all 4 groups showed no influence on the 5 % significance level for the therapeutical period of 6 months.</p>
21. Safety results	There were no reports of adverse events/drug reactions.
22. Conclusion	The ovarian deficiencies were severe in all groups (1/5 of the patients) and moderate (4/5 of the patients). After 24 weeks of therapy 67 % of the patients in the Cimicifuga group were free of complaints and only 33 % still reported mild complaints. This study proves the comparability and good efficacy of a phytotherapy with a hormone therapy for the treatment of surgically induced ovarian ("climacteric") deficiencies.

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG



(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager

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 VII)

**ЗВІТ № 7**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SB-FEM 0186 Клінічні та ендокринологічні дослідження терапії недостатності яєчників після гістеректомії зі збереженням придатків
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	З 1975 по 1984
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	$n_{tot} = 60$ , рандомізований розподіл на 4 групи $n = 15$ для кожної групи
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Лікування недостатності яєчників після гістеректомії циміцифугою порівняно із замісною гормональною терапією
11. Дизайн клінічного випробування	відкрите референс-контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	Жінки віком < 40 років, гістеректомія з принаймні одним яєчником, що залишився, але недостатністю яєчників, і клімактеричні скарги з основними симптомами припливів і пітливості
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Таблетки Реміфемін <sup>®</sup> 2 x 2 /день кожна по 2 мг екстракту,
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	2 група: естріол 1 x 1 табл./добу по 1 мг 3 група: кон'юговані естрогени 1 x 1 табл./добу по 1,25 мг Група 4: комбінація естроген-прогестаген 1 x 1 таблетка на добу кожна 2 мг естрадіолу + 1 мг норестистерон ацетату
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	зміна модифікованого індексу менопаузи Куппермана, включаючи трофічні розлади статевих органів, показники гормонів у сироватці крові
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища
18. Статистичні методи	• нормальний розподіл



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тест Бартлетта для нерівних варіантів (<math>p = 1\%</math>)</li> <li>• дисперсійний аналіз</li> <li>• якщо наявна різниця в дисперсійному аналізі, груповий тест за критерієм Шеффе</li> <li>• 5% рівень значущості</li> </ul>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки < 40 років, гістеректомовані
20. Результати ефективності	Порівняння до/після показало, що відмінності в модифікованому індексі Куппермана були статистично значущими ( $p = 1\%$ ) і клінічно значущими в групах естріолу та кон'югованого естрогену через 8, 12 і 24 тижні. Те саме стосується естроген-гестагенової групи та групи Реміфеміну®, однак тут уже після 4 тижня порівняно з вихідним рівнем, тобто у всіх 4 схемах терапії, показник менопаузи був знижений. Внутрішнє групове порівняння між окремими групами не виявило статистичних відмінностей. Що стосується рівнів ЛГ і ФСГ у сироватці крові, усі 4 групи не показали впливу при 5% рівні значущості протягом терапевтичного періоду 6 місяців.
21. Результати безпеки	Повідомлень про побічні явища/реакції на ліки не надходило.
22. Висновок (заклучення)	Дефіцит яєчників був важким у всіх групах (1/5 пацієток) і помірним (4/5 пацієток). Після 24 тижнів терапії 67% пацієток у групі циміцифуги не мали жодних скарг і лише 33% все ще повідомляли про легкі скарги. Це дослідження доводить порівнянність і хорошу ефективність фітотерапії з гормональною терапією для лікування хірургічно спричиненої («клімактеричної») недостатності функції яєчників.

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

(підпис)

Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання




Annex 30  
to the Examination Procedure of registration materials for medical products submitted to the state registration (re-registration), as well as examination of materials on making changes to registration materials during the validity of the registration certificate (clause 4 of the section VII)

**REPORT № 8**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0282</b> Efficacy of the hormone-free preparation Remifemin <sup>®</sup> solution for the treatment of climacteric complaints compared to HT and a psychopharmaceutical
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	1982 - 1983
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of patients	n <sub>tot</sub> = 60 Remifemin <sup>®</sup> n = 20 psychopharmaceutical n = 20 hormone n = 20
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Efficacy of the hormone-free preparation Remifemin <sup>®</sup> solution for the treatment of climacteric complaints compared to HT and a psychopharmaceutical
11. Clinical trial design	Reference-controlled, open
12. Main inclusion criteria	climacteric complaints, age 45 - 60 years, hormone treatment-free period of time at least 3 months before the beginning
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin <sup>®</sup> solution, 2 x 40 drops/day (ethanolic extract)
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	hormones, oral: conj. estrogen 0.625 mg/day psychopharmaceutical oral: Diazepam 2 mg /day
15. Concomitant therapy	/
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kupperman menopause index (mod.)</li> <li>• Self-evaluation scale (SDS)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamilton Anxiety Scale (HAMA)</li> <li>• Clinical Global Impression (CGI)</li> <li>• vaginal functional cytology</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	Adverse events
18. Statistical methods	Mean value and standard deviation, test for normal distribution, t-test (paired/unpaired), U-test (paired/unpaired)
19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	Women 45-60 years
20. Efficacy results	<p>Neurovegetative and psychical findings:          In all three treatment groups the therapeutic efficacy for these symptoms was good. A statistically significant reduction in the before/after comparison was found for the modified menopause index (<math>p &lt; 0.05</math>). The severity of the disorder changed clinically relevant from severe at the beginning of the therapy to moderate - mild at the end of the therapy. In the treatment group "conj. estrogens" the HAMA index was not significantly reduced.</p> <p>Somatic findings:          After 4 and 12 weeks of therapy with Remifemin® solution and conj. estrogen a clear increase in the vaginal cell picture was found, however, not under the diazepam therapy.          Based on the CGI-scale in all 3 therapy groups after treatment a very much better condition was documented as compared to the beginning.</p>
21. Safety results	No adverse events/side effects were observed.
22. Conclusion	In the therapy of climacteric neurovegetative complaints Remifemin® shows a good therapeutic efficacy comparable to a low-dosed hormone with a good tolerability. Therefore the therapeutical use of Cimicifuga extract is sensible and generally justified, since this is a low-risk therapy with proven clinical efficacy.

Applicant:  
 Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG

  
 \_\_\_\_\_  
 (signature)

Dr. Petra Nicken  
 Scientific & Medical Expert /  
 Regulatory Manager

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 VII)

**ЗВІТ № 8  
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SB-FEM 0282 Ефективність безгормонального препарату Реміфемін <sup>®</sup> розчин для лікування клімактеричних скарг порівняно з ГТ та психофармацевтичним засобом
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	1982 - 1983
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	n <sub>tot</sub> = 60 Реміфемін <sup>®</sup> n = 20 Психофармацевтичний засіб n = 20 Гормон n = 20
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ефективність безгормонального препарату Реміфемін <sup>®</sup> розчин для лікування клімактеричних скарг порівняно з ГТ та психофармацевтичним засобом
11. Дизайн клінічного випробування	Референтно-контрольоване, відкрите
12. Основні критерії включення	Клімактеричні скарги, вік 45 - 60 років, період без гормонального лікування не менше 3 місяців до початку
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Реміфемін <sup>®</sup> розчин, 2 x 40 крапель на добу (спиртовий екстракт)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	гормон, оральний: кон'югований естроген 0,625 мг/добу Психофармацевтичний пероральний засіб: діазепам 2 мг/добу
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Індекс менопаузи Куппермана (мод.)</li> <li>• Шкала самооцінки (SDS)</li> <li>• Шкала тривожності Гамільтона (HAMA)</li> <li>• Шкала загального клінічного враження (CGI)</li> <li>• функціональна цитологія піхви</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища



18. Статистичні методи	Середнє значення та стандартне відхилення, тест на нормальний розподіл, t-тест (парний/непарний), U-тест (парний/непарний)
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки 45-60 років
20. Результати ефективності	<p>Нейровегетативні та психічні дані: У всіх трьох групах лікування терапевтична ефективність цих симптомів була хорошою. Було виявлено статистично значуще зниження у порівнянні до/після модифікованого індексу менопаузи (<math>p &lt; 0,05</math>). Тяжкість розладу змінювалася клінічно значущим від важкого на початку терапії до помірного - легкого в кінці терапії. У групі лікування кон'югованим естрогеном індекс НАМА не був істотно знижений.</p> <p>Соматичні дані: Через 4 та 12 тижнів терапії розчином Реміфеміну® та кон'югованим естрогеном було виявлено явне збільшення вагінальної клітинної картини, однак не під час терапії діазепамом. На основі шкали CGI у всіх 3 групах терапії після лікування було задокументовано набагато кращий стан порівняно з початком.</p>
21. Результати безпеки	Жодних побічних явищ / побічних ефектів не спостерігалось.
22. Висновок (заключення)	У терапії клімактеричних нейровегетативних захворювань Реміфемін® демонструє хорошу терапевтичну ефективність, порівнянну з низькими дозами гормону з хорошою переносимістю. Тому терапевтичне застосування екстракту циміцифуги є раціональним і загалом виправданим, оскільки це терапія з низьким ризиком і доведеною клінічною ефективністю.

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

(підпис)

Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання



Annex 30  
to the Examination Procedure of registration materials for medical products submitted to the state registration (re-registration), as well as examination of materials on making changes to registration materials during the validity of the registration certificate (clause 4 of the section VII)

**REPORT № 9**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0701</b> An open clinical study of the drug safety of Remifemin <sup>®</sup> on breast epithelial cell proliferation and mammographic breast density in postmenopausal women
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	March 2003 to May 2004
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of patients	N <sub>tot</sub> = 75
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	The primary objectives were to study the safety of Remifemin therapy on mammographic breast density and breast epithelial proliferation in healthy, naturally postmenopausal women with climacteric symptoms. The secondary objectives were to study the safety of Remifemin therapy by adverse event (AE) reporting, laboratory assessments and gynaecological assessments including vaginal ultrasound endometrial measurement in healthy naturally postmenopausal women with climacteric symptoms.
11. Clinical trial design	Open (observer-blinded), uncontrolled, drug safety study
12. Main inclusion criteria	Healthy, naturally postmenopausal women with climacteric symptoms, 50 - 70 years on age, not taking HT for the past 3 months and not previously exposed to Remifemin <sup>®</sup>
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin <sup>®</sup> tablets, 40 mg drug/day, oral
14. Reference drug, dose, method of	NA




application, strength of action	
15. Concomitant therapy	/
16. Efficacy evaluation criteria	No efficacy assessments were performed.
17. Safety evaluation criteria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fine needle biopsy from the upper lateral quadrant of the left breast with immuno-cytochemical analysis of epithelial cell proliferation was performed at baseline and after six months of treatment (24-26 weeks).</li> <li>2. Mammographic density of the mediolateral oblique view of the left breast classified according to Wolfe and according to a percentage scale was performed at baseline and after six months of treatment (24-26 weeks);</li> <li>3. Abnormalities on mammography of both breasts were evaluated at baseline and after six months of treatment (24-26 weeks);</li> <li>4. Gynaecological examinations including vaginal ultrasound for measurement of endometrial thickness were performed at baseline and after 6 months of treatment (24-26 weeks).</li> <li>5. Laboratory blood assessments (Estradiol 17<math>\beta</math>, SHBG, IGF-I, lipids) were performed at baseline and after six months of treatment (24-26 weeks).</li> <li>6. During treatment the subjects recorded subjective AEs on a diary card. Elicited reports of AEs were recorded at two interim visits and one endof- treatment visit. A follow-up telephone contact was performed where the subject was asked for any AEs occurred within 14 days after stopping study treatment.</li> </ol>
18. Statistical methods	<p>The null hypothesis that at least 45% of the subjects having an increased breast density at end of treatment was tested against the alternative hypothesis by means of the Binomial test, using both the classification according to Wolfe and the categorised per cent amount of dense breast parenchyma classification.</p> <p>The null hypothesis of no change in breast density from baseline to end of treatment was tested against the alternative hypothesis using the Wilcoxon Signed-Rank Test. The null hypothesis of no change in proportion of Ki-67 positive cells from baseline to end of treatment was tested against the alternative hypothesis using the Wilcoxon Signed-Rank Test and the two-sided 95% confidence interval has been calculated.</p> <p>The hypothesis of no change in each laboratory parameter has been tested using the Wilcoxon Signed Rank Test. Two-sided 95% confidence intervals based on the t-distribution are given.</p> <p>The adverse events are presented both by summary data and by subject and the listings include detailed information of the events according to the evaluations collected and stored in the database.</p> <p>Descriptive statistics are provided for all data collected.</p>
19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race,	

etc.)	
20. Efficacy results	Not applicable.
21. Safety results	<p>None of the 65 subjects treated with daily doses of Remifemin® for six months showed any increase of breast density categories according to the Wolfe classification or according to the categorized per cent amount of dense breast parenchyma.</p> <p>An exact, two-sided 95 % confidence interval for the increase proportion extends to 0.045 using the classification according to Wolfe and the categorised per cent amount of dense breast parenchyma respectively. The null hypothesis of at least 45 % of the subjects having an increased breast density at end of treatment was rejected at a significance level of <math>p &lt; 0.001</math>.</p> <p>The p-value for test of the null hypothesis of no change in breast density from baseline to end of treatment was 1.0000 when using the Wolfe classification and the percentage classification respectively. This second null hypothesis could not be rejected. None of the mammography results are indicating that there is a change from baseline until end of therapy in breast density.</p> <p>The mean change <math>\pm</math> std in proportion of Ki-67 positive cells in the FNA samples was <math>-0.5 \pm 2,4</math> % (median 0.0) when only samples from subjects with valid FNA results at baseline and at the end of study treatment were included in the analysis. The p-value for test of the null hypothesis of no change from baseline to end of treatment of 0.9479 and the two sided 95 % confidence interval was (-1.32; 0.34). When the same analysis was performed including all subjects with valid results at any time point with imputation of missing values the mean change was <math>-0.3 \pm 1.9</math> % (median 0.0), the p-value for test of the null hypothesis was 0.7864 and the two-sided 95 % confidence interval was (-0.80; 0.13). None of the results are indicating that there is a change from baseline until end of therapy in proportion of Ki-67 positive cells as a measurement of breast tissue proliferation.</p> <p>Two of the subjects in the safety population had some abnormal finding at the gynecological examination, not present at baseline. These findings were cervical cyst and lichen sclerosis. The incidence of these events is within the expected spontaneous range in this population of postmenopausal women. The mean of endometrial thickness was similar before and after study treatment. The mean change <math>\pm</math> std was <math>0.0 \pm 0.9</math> mm (median 0.0).</p> <p>Twenty-one of the subjects (28.4%) treated with Remifemin® experienced at least one AE assessed as at least possibly related to the study medication. None of the AEs reported were classified as serious.</p> <p>No major changes from baseline to end of treatment were seen for any of the laboratory parameters analysed (IGF-1, SHBG, total cholesterol, triglycerides).</p> <p>For four of the subjects completed, the abnormal findings at</p>

	<p>the physical examination reported at baseline were not present at the end of study treatment. No new findings were reported at end of treatment. No major changes from baseline to end of treatment were found regarding vital signs.</p>
22. Conclusion	<p>Seventy-four women were treated with Remifemin® at the recommended dose of 20 mg twice daily for the period of six months. Sixty-five women completed the study according to the protocol. Individual end-of-treatment status was compared with baseline. There were no signs of increased breast density or increased proportion of Ki-67 positive cells in fine needle biopsies. There were a modest number of possibly treatment related adverse events but none of these was serious. The findings suggest that Remifemin® is safe at the breast tissue. They do not give rise to any endometrial or general safety concerns regarding Remifemin® treatment of postmenopausal women at the recommended daily dose of 2 x 20 mg crude drug.</p>

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG

  
\_\_\_\_\_  
(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager

12

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 VII)

### ЗВІТ № 9 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	SB-FEM 0701 Відкрите клінічне дослідження безпеки лікарського засобу Реміфемін <sup>®</sup> щодо проліферації епітеліальних клітин молочної залози та мамографічної щільності грудей у жінок у постменопаузі
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	3 березня 2003 по травень 2004
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість досліджуваних	N <sub>tot</sub> = 75
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основними цілями було вивчити безпеку терапії Реміфеміном на мамографічній щільності грудей і проліферації епітелію грудей у здорових жінок у постменопаузі з клімактеричними симптомами. Другорядними цілями було вивчити безпеку терапії Реміфеміном шляхом звітування про побічні явища (ПЯ), лабораторна та гінекологічна оцінка, включаючи вагінальне ультразвукове вимірювання ендометрію у здорових жінок у постменопаузі з клімактеричними симптомами.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите (сліпі спостерігачі), неконтрольоване дослідження безпеки препарату.
12. Основні критерії включення	Здорові жінки в природній постменопаузі з клімактеричними симптомами, віком 50 - 70 років, які не приймали ГТ протягом останніх 3 місяців і раніше не отримували Реміфемін <sup>®</sup> .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Реміфемін <sup>®</sup> таблетки, 40 мг препарату на добу, перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувалися
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінки ефективності не проводились.
17. Критерії оцінки безпеки	1. Тонкогілкова біопсія з верхнього латерального квадранта лівої молочної залози з імуноцитохімічним аналізом проліферації



	<p>епітеліальних клітин була виконана на початку та через 6 місяців лікування (24-26 тижнів).</p> <p>2. Мамографічне визначення щільності медіолатеральної косої проєкції лівої молочної залози, класифіковане за Вулфом і за відсотковою шкалою, проводилося на початку дослідження та після шести місяців лікування (24-26 тижнів).</p> <p>3. Аномалії на мамографії обох молочних залоз оцінювали на початку та через 6 місяців лікування (24-26 тижнів).</p> <p>4. Гінекологічні огляди, включаючи вагінальне ультразвукове дослідження для вимірювання товщини ендометрію, проводили на початку та через 6 місяців лікування (24-26 тижнів).</p> <p>5. Лабораторні аналізи крові (естрадіол 17<math>\beta</math>, ГЗПГ (SHBG), ІФР-I (IGF-I), ліпіди) проводили на початку та через 6 місяців лікування (24-26 тижнів).</p> <p>6. Під час лікування обстежувані записували суб'єктивні ПЯ у щоденник. Виявлені повідомлення про побічні явища були зареєстровані під час двох проміжних візитів і одного візиту в кінці лікування. Було здійснено подальший телефонний контакт, під час якого суб'єкта запитували про будь-які побічні ефекти, які виникли протягом 14 днів після припинення прийому дослідного препарату.</p>
18. Статистичні методи	<p>Нульову гіпотезу про те, що принаймні 45% суб'єктів, які мають підвищену щільність грудей наприкінці лікування, перевіряли на альтернативну гіпотезу за допомогою біноміального тесту, використовуючи як класифікацію за Вулфом, так і класифікацію за категоризованою відсотковою кількістю щільної паренхіми молочної залози.</p> <p>Нульову гіпотезу про відсутність змін у щільності грудей від початкового рівня до кінця лікування перевіряли проти альтернативної гіпотези за допомогою тесту рангових знаків Вілкоксону (Wilcoxon Signed-Rank). Нульову гіпотезу про відсутність змін у частці позитивних клітин Ki-67 від вихідного рівня до кінця лікування перевіряли проти альтернативної гіпотези за допомогою тесту рангових знаків Вілкоксону (Wilcoxon Signed-Rank) і розраховували двосторонній 95% довірчий інтервал.</p> <p>Гіпотезу про відсутність змін у кожному лабораторному параметрі було перевірено за допомогою тесту рангових знаків Вілкоксону (Wilcoxon Signed-Rank). Наведено двосторонні 95% довірчі інтервали на основі t-розподілу. Побічні явища представлені як зведеними даними, так і за суб'єктами, а списки містять детальну інформацію про явища відповідно до оцінок, зібраних і збережених у базі даних. Для всіх зібраних даних надається описова статистика.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	
20. Результати ефективності	Не застосовувалася.
21. Результати безпеки	<p>Жоден із 65 суб'єктів, які отримували добові дози Реміфеміну протягом шести місяців, не продемонстрував жодного збільшення категорій щільності грудей згідно з класифікацією Вулфа чи відповідно до категоризованої відсоткової кількості щільної паренхіми молочної залози.</p>



Точний, двосторонній 95% довірчий інтервал для частки збільшення розширюється до 0,045, використовуючи класифікацію за Вулфом і категоризовану відсоткову кількість щільної паренхіми молочної залози відповідно. Нульова гіпотеза про те, що щонайменше 45 % суб'єктів мали підвищену щільність грудей наприкінці лікування, була відхилена на рівні значущості  $p < 0,001$ .

P-значення для перевірки нульової гіпотези про відсутність змін у щільності грудей від вихідного рівня до кінця лікування становило 1,0000 при використанні класифікації Вулфа та класифікації у відсотках відповідно. Цю другу нульову гіпотезу не можна було відхилити. Жоден із результатів мамографії не вказує на зміну щільності грудей від вихідного рівня до закінчення терапії.

Середня зміна  $\pm$  середнє відхилення у частці позитивних клітин Ki-67 у зразках FNA становила  $-0,5 \pm 2,4$  % (медіана 0,0), коли лише зразки суб'єктів із дійсними результатами FNA на початковому етапі та в кінці досліджуваного лікування були включені до аналізу. P-значення для перевірки нульової гіпотези про відсутність змін від вихідного рівня до кінця лікування становило 0,9479, а двобічний 95% довірчий інтервал був  $(-1,32; 0,34)$ .

Коли був проведений той самий аналіз, включаючи всіх суб'єктів із дійсними результатами в будь-який момент часу, із врахуванням відсутніх значень, середня зміна становила  $-0,3 \pm 1,9$  % (медіана 0,0), p-значення для перевірки нульової гіпотези становило 0,7864, а двобічний 95% довірчий інтервал був  $(-0,80; 0,13)$ . Жоден із результатів не вказує на те, що є зміна від вихідного рівня до кінця терапії у частці позитивних клітин Ki-67 як вимірювання проліферації тканин молочної залози.

Двоє суб'єктів у досліджуваній популяції мали деякі відхилення від норми під час гінекологічного огляду, яких не було на початку дослідження. Ці знахідки були кістою шийки матки та склерозний лишай. Частота цих подій знаходиться в межах очікуваного спонтанного діапазону в цій популяції жінок у постменопаузі. Середнє значення товщини ендометрія було подібним до та після дослідного лікування. Середня зміна  $\pm$  середнє відхилення становила  $0,0 \pm 0,9$  мм (медіана 0,0).

У двадцяти одного суб'єкта (28,4%), які отримували Реміфемін<sup>®</sup>, спостерігалось принаймні одне побічне явище, оцінене як принаймні ймовірно пов'язане із досліджуваним препаратом. Жодне із повідомлених побічних явищ не було класифіковане як серйозне.

Жодних серйозних змін від початкового рівня до кінця лікування не спостерігалось для жодного з аналізованих лабораторних параметрів (ІФР-I (IGF-I), ГЗПГ (SHBG), загальний холестерин, тригліцериди).

Для чотирьох суб'єктів, що завершили дослідження, зафіксовано відхилення від норми при медичному обстеженні на початку, що не було зафіксовано наприкінці прийому дослідного препарату. Наприкінці лікування не було повідомлено про нові знахідки.

Жодних істотних змін щодо показників життєдіяльності від вихідного рівня до кінця лікування не виявлено.



22. Висновок (заключення)	Сімдесят чотири жінки отримували Реміфемін® у рекомендованій дозі 20 мг двічі на день протягом шести місяців. Шістдесят п'ять жінок завершили дослідження згідно з протоколом. Індивідуальний статус наприкінці лікування порівнювали з вихідним рівнем. Не було жодних ознак збільшення щільності грудей або збільшення частки позитивних клітин Ki-67 при тонкогілковій біопсії. Відмічено помірну кількість побічних явищ, які могли бути пов'язані з лікуванням, але жодне з них не було серйозним. Отримані дані свідчать про те, що Реміфемін® безпечний для тканин молочної залози. Вони не викликають жодних проблем з ендометрієм або загальною безпекою щодо лікування Реміфеміном® жінок у постменопаузі в рекомендованій добовій дозі 2 x 20 мг необробленого препарату.
---------------------------	--

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання



Annex 30  
to the Examination Procedure of  
registration materials for medical  
products submitted to the state  
registration (re-registration), as  
well as examination of materials  
on making changes to registration  
materials during the validity of the  
registration certificate  
(clause 4 of the section VII)


**REPORT № 10**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>Pethö</b> Is it possible to switch from HT to an herbal gynecological preparation?
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	No data
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of patients	n <sub>tot</sub> = 50 patients
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Is it possible to successfully switch from HT for climacteric complaints to a herbal preparation?
11. Clinical trial design	open, uncontrolled study
12. Main inclusion criteria	patients with climacteric complaints who had been treated with a minimum of 1 - 2 hormone injections prior to the study
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin <sup>®</sup> tablets 2 x 2 /daily, isopropanolic-aqueous extract
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	No additional therapy
15. Concomitant therapy	hormone injection: estradiolvalerate 4 mg, prasteronenantat 200 mg
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• determination of the number of hormone injections</li> <li>• Kupperman menopause index</li> <li>• condition as indicated by the patient</li> <li>• assessment of the therapeutical success by the investigator</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	Adverse events, drop-outs



18. Statistical methods	mean value with standard deviation
19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	Women: 46.5 years (test group), 45.7 years (control group)
20. Efficacy results	28 (56%) of 50 patients required only the Remifemin® therapy, i.e. no addition hormone injection, while 21 (44 %) of the patients requested one additional hormone injection, whereby 1 patient received 2 injections / 6 months. The menopause index decreased from 17.6 (SD ± 5.3) at the beginning of the therapy to 9.2 (SD ± 5.3) at the end of the treatment after 6 months (p < 0.001). Already after 2 months of treatment with Remifemin® the score was below 15, i.e. a "favorable" therapeutical result had been achieved. 41 (82 %) of the patients considered the therapeutical success under Remifemin® as "good" to "very good". Only 9 patients still suffered from ailments ("slight improvement"), so that further treatment was required.
21. Safety results	There were no reports of adverse events / drug reactions under the Remifemin® therapy. There were no therapy drop-outs.
22. Conclusion	Phytotherapeutic measures in patients with climacteric complaints are effective, so that in most cases the switch from a hormone preparation to Cimicifuga is accepted in regard to efficacy and tolerability and is sensible in light of the good tolerability of herbal pharmaceuticals.

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG

  
\_\_\_\_\_  
(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager

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 VII)

**ЗВІТ № 10**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Pethö Чи можливо перейти з ГТ на рослинний гінекологічний препарат?
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	Дані відсутні
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	n <sub>tot</sub> = 50 пацієнток
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Чи можливий успішний перехід з ГТ при клімактеричних скаргах на рослинний препарат?
11. Дизайн клінічного випробування	відкрите, неконтрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	пацієнтки з клімактеричними скаргами, які отримували мінімум 1-2 ін'єкції гормонів до дослідження
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Таблетки Реміфемін <sup>®</sup> 2 x 2 на добу, ізопропанольно-водний екстракт
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Без додаткової терапії
15. Супутня терапія	ін'єкції гормонів: естрадіолу валерат 4 мг, прастерон енантат 200 мг.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• визначення кількості ін'єкцій гормону</li> <li>• індекс менопаузи Куппермана</li> <li>• стан за показаннями пацієнта</li> <li>• оцінка терапевтичного успіху дослідником</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, вибування
18. Статистичні методи	середнє значення зі стандартним відхиленням



19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки: 46,5 років (дослідна група), 45,7 років (контрольна група)
20. Результати ефективності	28 (56%) із 50 пацієнок потребували лише терапії Реміфеміном <sup>®</sup> , тобто без додаткової гормональної ін'єкції, тоді як 21 (44%) пацієнок попросили одну додаткову ін'єкцію гормону, таким чином 1 пацієнтка отримав 2 ін'єкції за 6 місяців. Менопаузальний індекс знизився з 17,6 (SD ± 5,3) на початку терапії до 9,2 (SD ± 5,3) наприкінці лікування через 6 місяців (p < 0,001). Вже через 2 місяці лікування Реміфеміном <sup>®</sup> оцінка була нижче 15, тобто було досягнуто «сприятливого» терапевтичного результату. 41 (82 %) пацієнок оцінили терапевтичний успіх Реміфеміну <sup>®</sup> як «хороший» або «дуже хороший». Лише у 9 хворих залишалися ознаки нездужання («незначне покращення»), тому було потрібно подальше лікування.
21. Результати безпеки	Повідомлень про побічні явища/реакції на препарат при лікуванні Реміфеміном <sup>®</sup> не надходило. Відмов від терапії не було.
22. Висновок (заклучення)	Фітотерапевтичні заходи у пацієнтів із клімактеричними скаргами є ефективними, тому в більшості випадків перехід від гормонального препарату до циміцифуги прийнятний з огляду на ефективність і переносимість і є доцільним у світлі доброї переносимості рослинних лікарських засобів.

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

(підпис)

Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання



Annex 30  
to the Examination Procedure of registration materials for medical products submitted to the state registration (re-registration), as well as examination of materials on making changes to registration materials during the validity of the registration certificate (clause 4 of the section VII)

**REPORT № 11**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0182</b> Therapy of climacteric complaints
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	1982 - 1983
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of patients	n= 50
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Efficacy of the hormone-free preparation Remifemin <sup>®</sup> for the treatment of climacteric complaints in patients with contraindications against HT
11. Clinical trial design	open, uncontrolled
12. Main inclusion criteria	climacteric symptoms such as hot flushes, nervousness, depressions, sleeping problems, tachycardias etc.; age 45 - 60 years
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin <sup>®</sup> solution 2 x 40 drops/daily (ethanolic extract)
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	NA
15. Concomitant therapy	/
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kupperman menopause index</li> <li>• Profile of Mood States (POMS)</li> <li>• Clinical Global Impression (CGI)</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	Adverse events
18. Statistical methods	Mean values, standard deviations, t-test (paired), U-test (paired)

19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	Women aged 46 – 60 years
20. Efficacy results	<p>The Kupperman menopause index showed a significant reduction for the treatment period (<math>p &lt; 0.001</math>), which already was detectable after 4 weeks of treatment. After 4 and 12 weeks of treatment the assessment of the POMS scale (record of the current mood profile) showed a significantly positive change of the mood profile (<math>p &lt; 0.001</math>) which also needs to be considered clinically relevant.</p> <p>The therapy result was a clear improvement of the clinical picture in the 4th and 12th week (CGI).</p>
21. Safety results	<p>4 patients reported mild gastrointestinal complaints and 1 patient reported mild premenopausal irregular bleedings.</p> <p>A causality evaluation for ADRs was not performed.</p>
22. Conclusion	<p>The statistical evaluation of the treatment results in the before/after comparison with Remifemin<sup>®</sup> solution for the climacteric syndrome of the woman showed a significant improvement of the symptoms, which is to be assessed as clinically relevant.</p>

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG



(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager

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 VII)

**ЗВІТ № 11**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SB-FEM 0182 Лікування клімактеричних скарг
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	1982 - 1983
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	n= 50
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ефективність безгормонального препарату Реміфемін <sup>®</sup> для лікування клімактеричних розладів у пацієнок із протипоказаннями до ГТ.
11. Дизайн клінічного випробування	відкритий, неконтрольований
12. Основні критерії включення	клімактеричні симптоми, такі як припливи, нервозність, депресія, проблеми зі сном, тахікардія тощо; вік 45-60 років
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Розчин Реміфемін <sup>®</sup> 2 x 40 крапель на добу (спиртовий екстракт)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутні
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	• Індекс менопаузи Куппермана • Профіль емоційних станів (POMS) • Шкала загального клінічного враження (CGI)
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища
18. Статистичні методи	Середні значення, стандартні відхилення, t-тест (парний), U-тест (парний)
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки 46-60 років



20. Результати ефективності	Індекс менопаузи Куппермана продемонстрував значуще зниження протягом періоду лікування ( $p < 0,001$ ), яке було виявлено вже через 4 тижні лікування. Після 4 і 12 тижнів лікування оцінка шкали POMS (запис поточного профілю настрою) показала суттєво позитивну зміну профілю настрою ( $p < 0,001$ ), що також слід вважати клінічно значущим. Результатом терапії було явне покращення клінічної картини на 4-му та 12-му тижнях (CGI).
21. Результати безпеки	4 пацієнтки повідомили про легкі шлунково-кишкові скарги, а 1 пацієнтка повідомила про легкі нерегулярні кровотечі в пременопаузі. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку для побічних реакцій не проводилась.
22. Висновок (заключення)	Порівняння статистичної оцінки результатів лікування до/після розчином Реміфеміну® клімактеричного синдрому у жінок показала значне покращення симптомів, яке слід оцінювати як клінічно значуще.

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання



Annex 30  
 to the Examination Procedure of  
 registration materials for medical  
 products submitted to the state  
 registration (re-registration), as  
 well as examination of materials  
 on making changes to registration  
 materials during the validity of the  
 registration certificate  
 (clause 4 of the section VII)

**REPORT № 12**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin® , 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0382</b> Therapy of climacteric complaints
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	1982 - spring 1983
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of patients	n = 36
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Efficacy of the hormone-free preparation Remifemin® for the treatment of climacteric complaints in patients with contraindications to HT
11. Clinical trial design	open, uncontrolled
12. Main inclusion criteria	Climacteric symptoms; contraindication to hormone therapy, wish of the patients to be treated with Remifemin®; age 45 - 62 years
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin® solution, 2 x 40 drops/daily (ethanolic extract)
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	NA
15. Concomitant therapy	/
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kupperman menopause index</li> <li>• Clinical Global Impression (CGI)</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	Adverse events
18. Statistical methods	Mean values, standard deviation, test for normal distribution, t-test (paired), Wilcoxon test



19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	Women, average age 52 years, average weight 69 kg.
20. Efficacy results	Under the Remifemin® therapy a clear and clinically relevant decrease in the most frequent neurovegetative climacteric symptoms was observed. The Kupperman menopause index was significantly reduced ( $p < 0.001$ ) after 12 weeks as compared to baseline. Also based on the CGI scale a very much better condition of the syndrome was documented after the therapy as compared to the beginning.
21. Safety results	In one patient "dry skin" was observed and "hair loss" in one other. A causality evaluation for ADRs was not performed
22. Conclusion	The Cimicifuga showed a high efficacy with a good to very good tolerability for the treatment of neurovegetative climacteric complaints.

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG



(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager

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 VII)

**ЗВІТ № 12**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SB-FEM 0382 Лікування клімактеричних скарг
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	1982 - весна 1983
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	n = 36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ефективність безгормонального препарату Реміфемін <sup>®</sup> для лікування клімактеричних розладів у пацієнок з протипоказаннями до ГТ.
11. Дизайн клінічного випробування	відкритий, неконтрольований
12. Основні критерії включення	Клімактеричні симптоми; протипоказання до гормональної терапії, бажання пацієнок лікуватися препаратом Реміфемін <sup>®</sup> ; вік 45-62 роки.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Розчин Реміфемін <sup>®</sup> , 2 x 40 крапель на добу (етанольний екстракт)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувалися
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	• Індекс менопаузи Куппермана • Шкала загального клінічного враження (CGI)
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища
18. Статистичні методи	Середні значення, стандартне відхилення, критерій нормального розподілу, t-критерій (парний), критерій Вілкоксона



19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки, середній вік 52 роки, середня вага 69 кг.
20. Результати ефективності	Під час терапії Реміфеміном® спостерігалось чітке та клінічно значуще зменшення найбільш частих нейровегетативних клімактеричних симптомів. Індекс менопаузи Куппермана значно знизився ( $p < 0,001$ ) через 12 тижнів порівняно з вихідним рівнем. Також на основі шкали CGI було задокументовано значне покращення стану після терапії порівняно з початком.
21. Результати безпеки	В однієї пацієнтки спостерігалися «сухість шкіри», а в іншій «випадіння волосся». Оцінка причинно-наслідкового зв'язку для побічних явищ не проводилась
22. Висновок (заключення)	Циміціфуга показала високу ефективність із хорошою або дуже хорошою переносимістю для лікування нейровегетативних клімактеричних скарг.

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

(підпис)

Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання



Annex 30  
to the Examination Procedure of  
registration materials for medical  
products submitted to the state  
registration (re-registration), as  
well as examination of materials  
on making changes to registration  
materials during the validity of the  
registration certificate  
(clause 4 of the section VII)

**REPORT № 13**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 1400</b> Pharmacoepidemiological cohort study regarding the application of Remifemin <sup>®</sup> / Remifemin <sup>®</sup> plus in patients with a breast cancer history, including hormone-receptor positive tumours (comparative data-based cohort study)
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	1992-2003
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of patients	N <sub>tot</sub> = 18,861 N = 1,102 Black Cohosh resp. Black Cohosh plus St. John's Wort; N = 17,759 control group
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Safety of Remifemin <sup>®</sup> /Remifemin <sup>®</sup> plus
11. Clinical trial design	Data-base analysis
12. Main inclusion criteria	Diagnosis breast cancer during the period from 01.07.1992 bis 31.12.2003
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin <sup>®</sup> tablets, 40 mg drug/day, oral and Remifemin <sup>®</sup> plus coated tablets, (Black Cohosh, iCR, corresponding to 1 mg triterpene glycosides plus St. John's Wort, standardized to 0.25 mg total hypericin per coated tablet), oral.
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	NA
15. Concomitant therapy	protocolled
16. Efficacy evaluation criteria	No efficacy assessments were performed.
17. Safety evaluation criteria	Tumour-free survival time after the breast cancer diagnosis

18. Statistical methods	Hazard-Ratio, Cox Regression Model, Kaplan-Meier Plots
19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	Women, mean age at diagnosis was 61.4 years (range 26 – 103, median 62), with 50% of patients between 52 and 72 years of age
20. Efficacy results	Not applicable.
21. Safety results	<p>Overall and in all age classes, the direct group comparison rather showed lower rates of recurrences in Remifemin® / Remifemin® plus-patients. While 14% of the women in the control group had developed a recurrence already two years after first diagnosis, this rate of recurrences was reached in the Remifemin® / Remifemin® plus-group only after 6.5 years.</p> <p>The effect on the rate of recurrences, indicated as Hazard Rate Ratio, was 0.83 (95% confidence interval 0.69 - 0.99). In comparison to the control group, there was a 17% smaller risk for a recurrence under Remifemin® / Remifemin® plus. This effect was consistent in all subgroup analyses.</p>
22. Conclusion	<p>The hypothesis that there might be a relevant increase in the recurrence risk for women under/after Remifemin® / Remifemin® plus treatment in comparison to women not treated with Remifemin, can be excluded on the basis of the achieved results. Compared with the control group, a 17 % lower risk for a relapse was shown under Remifemin. The effect of Remifemin® could be demonstrated consistently across all subgroup analyses.</p>

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG



(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager



18. Статистичні методи	Коефіцієнт ризику, регресійна модель Кокса, графіки Каплана-Мейєра
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік жінок на момент встановлення діагнозу становив 61,4 року (діапазон 26–103, медіана 62), 50% пацієток віком від 52 до 72 років.
20. Результати ефективності	Не застосовується.
21. Результати безпеки	Загалом і в усіх вікових групах пряме групове порівняння показало нижчу частоту рецидивів у пацієнтів Реміфемін® / Реміфемін® плус. Тоді як у 14% жінок у контрольній групі рецидив розвинувся вже через два роки після першого діагнозу, цей рівень рецидивів був досягнутий у групі Реміфемін® / Реміфемін® плус лише через 6,5 років. Вплив на частоту рецидивів, позначений як коефіцієнт ризику, становив 0,83 (95% довірчий інтервал 0,69 - 0,99). У порівнянні з контрольною групою ризик рецидиву при застосуванні Реміфемін® / Реміфемін® плус був на 17% менший. Цей ефект був послідовним у всіх аналізах підгруп.
22. Висновок (заклучення)	Гіпотезу про значне збільшення ризику рецидиву у жінок під час/після лікування Реміфемін® / Реміфемін® плус порівняно з жінками, які не отримували Реміфемін®, можна виключити на основі досягнутих результатів. Порівняно з контрольною групою при застосуванні Реміфеміну® було показано зниження ризику рецидиву на 17 %. Ефект Реміфеміну® можна продемонструвати послідовно в усіх аналізах підгруп.

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

(підпис)

Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання



Annex 30  
to the Examination Procedure of  
registration materials for medical  
products submitted to the state  
registration (re-registration), as  
well as examination of materials  
on making changes to registration  
materials during the validity of the  
registration certificate  
(clause 4 of the section VII)

**REPORT № 14**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0201</b> Non-interventional trial for explorative evaluation of efficacy and safety data of Remifemin <sup>®</sup> and Remifemin <sup>®</sup> plus during long-term therapy in women with climacteric complaints
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	2002-2004
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of patients	N <sub>tot</sub> = 6,141 N = 3,027 Black Cohosh; N = 3,114 Black Cohosh plus St. John's Wort
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Investigation of long-term drug safety and efficacy of Remifemin <sup>®</sup> and Remifemin <sup>®</sup> plus in a large number of patients with climacteric complaints in routine medical care.
11. Clinical trial design	non-interventional, open
12. Main inclusion criteria	Climacteric complaints, no pretreatment with Remifemin <sup>®</sup> or Remifemin <sup>®</sup> plus during the last 6 months, no treatment or pretreatment with HT during the last 4 weeks.
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin <sup>®</sup> tablets, 40 mg drug/day, oral and Remifemin <sup>®</sup> plus coated tablets, (Black Cohosh, iCR, corresponding to 1 mg triterpene glycosides plus St. John's Wort, standardized to 0.25 mg total hypericin per coated tablet), oral.
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	NA
15. Concomitant therapy	/
16. Efficacy evaluation criteria	Main objective criterion: Descriptive statistics of the Menopause Rating Scale (MRS)



	<p>I) after 12 months and in the time course.</p> <p>Secondary objective criterion: All subscales of the Menopause Rating Scale, change of condition by physician's judgement according to Clinical Global Impressions (CGI 2). Safety and tolerability: Frequency of adverse events and assessment of tolerability after 12 months.</p>
17. Safety evaluation criteria	Frequency of adverse events and tolerability assessment
18. Statistical methods	Descriptive-statistical values, group comparisons according to Mann-Whitney-U-test, descriptive covariance analyses.
19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	Women, mean age 52 years
20. Efficacy results	<p>Both Remifemin<sup>®</sup> plus and Remifemin<sup>®</sup> result in a significant and relevant decrease in menopausal symptoms on the MRS scale. The two preparations are used in a differentiated manner in daily medical practice: Remifemin<sup>®</sup> for neurovegetative complaints; Remifemin<sup>®</sup> plus for additional psychological complaints.</p> <p>This proves to be correct, because the combination product is superior to the monopreparation in the improvement of psychological complaints.</p> <p>The baseline and confounder-adjusted group difference is 0.018 MRS score points. This is half more than in placebo-controlled trials for HRT or the Cimicifuga monoproduct Remifemin<sup>®</sup> alone was found. In the subgroup of patients with initially severe psychological complaints, this difference was even more pronounced with 0.038 MRS score points. Furthermore, the benefit of the combination product occurred primarily in the symptom group, which was symptom group that could be expected for St. John's wort. All in all this represents a clear indication of the usefulness of the combination.</p>
21. Safety results	<p>The rate of adverse events is relatively low for both preparations despite the long observation period of 6 months. An influence of the dosage could not be determined. With regard to the side effects specified in the SPC, more gastrointestinal disturbances were documented with Remifemin<sup>®</sup>, whereas more allergic reactions were documented with Remifemin<sup>®</sup> plus. Laboratory value changes, especially liver value increases or adverse events associated with liver diseases were not reported. The rate of adverse drug reactions for both products was 1 and 2 ‰, respectively. Both Remifemin<sup>®</sup> plus and Remifemin<sup>®</sup> are therefore well-tolerated and safe medicinal products.</p>
22. Conclusion	<p>For both products, efficacy is proven by placebo-controlled randomised trials. The two preparations are used in a differentiated way. Remifemin<sup>®</sup> plus is superior to the monopreparation Remifemin<sup>®</sup> in improving psychological complaints. Side effects are very rare. The risk-benefit ratio</p>



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 VII)

### ЗВІТ № 14 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмБХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмБХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SB-FEM 0201 Неінтервенційне випробування для дослідницької оцінки даних про ефективність і безпеку препаратів Реміфемін <sup>®</sup> і Реміфемін <sup>®</sup> плюс під час тривалої терапії у жінок із клімактеричними скаргами.
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	2002-2004
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	N <sub>tot</sub> = 6,141; N = 3,027 Реміфемін <sup>®</sup> (циміцифуга); N = 3,114 Реміфемін <sup>®</sup> плюс (циміцифуга плюс звіробій).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження тривалої безпеки та ефективності препаратів Реміфемін <sup>®</sup> і Реміфемін <sup>®</sup> плюс у великій кількості пацієток із клімактеричними скаргами при звичайній медичній допомозі.
11. Дизайн клінічного випробування	неінтервенційне, відкрите
12. Основні критерії включення	Клімактеричні скарги, відсутність попереднього лікування препаратами Реміфемін <sup>®</sup> або Реміфемін <sup>®</sup> плюс протягом останніх 6 місяців, відсутність лікування або попереднє лікування ГТ протягом останніх 4 тижнів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Реміфемін <sup>®</sup> таблетки, 40 мг препарату на день, перорально та Реміфемін <sup>®</sup> плюс таблетки, вкриті оболонкою, (циміцифуга (Black Cohosh, iCR), що відповідає 1 мг тритерпенових глікозидів та звіробій (St. John's Wort), що стандартизовано до 0,25 мг загального гіперіцину на таблетку, вкриту оболонкою), перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	Основний об'єктивний критерій: Описова статистика оціночної шкали менопаузи (MRS-1) через 12 місяців і протягом часу курсу. Вторинний об'єктивний критерій:



	Усі підшкали оціночної шкали менопаузи, зміна стану за оцінкою лікаря відповідно до шкали загального клінічного враження (CGI 2). Безпека і переносимість: Частота побічних явищ та оцінка переносимості через 12 місяців.
17. Критерії оцінки безпеки	Частота побічних явищ і оцінка переносимості.
18. Статистичні методи	Описово-статистичні значення, групові порівняння за U-критерієм Манна-Уїтні, описовий коваріаційний аналіз.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки, середній вік 52 роки
20. Результати ефективності	Як Реміфемін® плюс, так і Реміфемін® призводять до значного та істотного зменшення симптомів менопаузи за шкалою модифікованою шкалою оцінки менопаузи (MRS). У щоденній медичній практиці диференційовано використовуються два препарати: Реміфемін® при нейровегетативних захворюваннях; Реміфемін® плюс при додаткових психологічних скаргах. Це виявляється правильним, оскільки комбінований продукт перевершує монопрепарат у покращенні психологічних розладів. Базова і групова різниця, скоригована на змішування, становить 0,018 балів за модифікованою шкалою оцінки менопаузи (MRS). Це вдвічі більше, ніж у плацебо-контрольованих дослідженнях ЗГТ або монопродукту циміцифуги Реміфеміну® окремо. У підгрупі пацієнтів із початково важкими психологічними скаргами ця різниця була ще більш вираженою біля 0,038 бала за модифікованою шкалою оцінки менопаузи (MRS). Крім того, переваги комбінованого продукту спостерігалися в основному в групі симптомів, характерних для лікування звіробоем. Загалом це є чітким свідченням користі поєднання.
21. Результати безпеки	Рівень побічних ефектів відносно низький для обох препаратів, незважаючи на тривалий період спостереження 6 місяців. Вплив дозування визначити не вдалося. Щодо побічних ефектів, зазначених у короткій характеристиці (SPC), більше шлунково-кишкових розладів було задокументовано при застосуванні Реміфеміну®, тоді як при застосуванні Реміфеміну® плюс було задокументовано більше алергічних реакцій. Змін лабораторних показників, особливо збільшення показників печінкових ферментів або побічних явищ, пов'язаних із захворюваннями печінки, не повідомлялося. Частота побічних реакцій для обох препаратів становила 1 і 2 % відповідно. Таким чином, Реміфемін® плюс і Реміфемін® є безпечними лікарськими засобами, які добре переносяться.
22. Висновок (заклучення)	Для обох продуктів ефективність доведена плацебо-контрольованими рандомізованими дослідженнями. Обидва препарати застосовуються диференційовано. Реміфемін® плюс перевершує монопрепарат Реміфемін® у зменшенні психологічних розладів. Побічні ефекти виникають дуже рідко. Співвідношення ризик-користь для обох продуктів можна класифікувати як дуже добре.

Заявник: Шапер & Брюммер ГмБХ & Ко. КГ

\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання



Annex 30  
to the Examination Procedure of  
registration materials for medical  
products submitted to the state  
registration (re-registration), as  
well as examination of materials  
on making changes to registration  
materials during the validity of the  
registration certificate  
(clause 4 of the section VII)

**REPORT № 15**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin®</b> , 2,5 mg tablets
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> if no, justify
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0301</b> Non-interventional trial with Remifemin® tablets in breast cancer patients with climacteric complaints under therapy with tamoxifen
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	2001-2003
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of patients	N <sub>tot</sub> = 47
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Efficacy and Safety of Remifemin® in breast cancer patients with climacteric complaints under anti-estrogenic therapy with tamoxifen
11. Clinical trial design	Non-interventional, open
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menopausal complaints under therapy with tamoxifen</li> <li>• no pre-treatment with Cimicifuga racemosa products during the last 3 months</li> <li>• no further hormone therapy besides tamoxifen</li> <li>• no current/planned chemo- or radio-therapy</li> </ul>
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin® tablets, 40 mg drug/day, oral
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	NA
15. Concomitant therapy	/
16. Efficacy evaluation criteria	Menopause Rating Scale (MRS II), adverse events, self-assessment by the patient

17. Safety evaluation criteria	6-level scale of self-evaluation on tolerability Adverse events
18. Statistical methods	Descriptive statistics, Wilcoxin-test, comparison of patients with or without therapy dropout (Chi <sup>2</sup> -test, u-test)
19. Demographic indicators of the studied population (gender, age, race, etc.)	Women, mean age 55,79 years
20. Efficacy results	<p>47 of 50 patients who were included in the non-interventional trial could be evaluated within the scope of the efficacy analysis. One patient violated the inclusion and exclusion criteria, 2 discontinued the treatment prior to the first control date. Tamoxifen therapy started approx. 4 months after first diagnosis of tumour and 4 months prior to start of Remifemin<sup>®</sup> treatment. At the beginning of the treatment with Remifemin<sup>®</sup> moderately pronounced hot flushes and sweating were the predominating symptoms, followed by sleeping disorders as well as physical mental exhaustion of moderate symptoms. The psychic symptoms (depressive moods, irritation, anxiety) were mildly pronounced. Approx. two third of the patients showed "severe symptoms" in the MRS sum score. The efficacy of Remifemin<sup>®</sup> is assessed as "good" to "satisfactory" by most patients. After one month and as last assessment (LOCF) a responder rate 1 (very good/good efficacy) of 31.9 % resp. a responder rate 2 (very good/good/satisfactory efficacy) of 68.1 % after one month and of 70.2 % as last assessment (LOCF) (n = 47) results. The MRS II sum score is decreased in the course of the Remifemin<sup>®</sup> treatment by 4 points (t1: 17.6; t2: 14.0; t3: 14.2; t4: 13.8; last value: 13.6). In the Wilcoxon-test all differences between the date t1 and the control dates and the last value respectively are significant (two-sided; p&lt;0.001). The same applies to the subscores "vegetative-somatic complaints" and "psychic complaints". There were no change regarding the subscore "urogenital complaints" The items 1 and 3 (hot flushes/sweating and sleep disorders) are of special importance within the subscore "vegetative-somatic complaints", as item 2 (cardiac disorders) and 11 (joint and muscle complaints) were only slightly pronounced at therapy start. When further separating the subscores "vegetative-somatic complaints" in vegetative complaints (hot flushes and sleep disorders) and somatic complaints (cardiac disorders and joint and muscle complaints), the differences between the control dates or the last value and the date t1, respectively, were significant only with regard to the vegetative complaints in the Wilcoxon test (p&lt;0.001 each), whereas the somatic complaints showed no differences. Drop-out patients and non-drop-out patients do not significantly differ in the subjective assessment of the efficacy. The effect of Remifemin<sup>®</sup> in the reduction of the MRS sum score is slightly lower in drop-out patients, as these showed on average a lower score value than the other patients. The value at the end of therapy is, however, hardly different in both groups.</p>

21. Safety results	12 of 47 women discontinued the treatment and the documentation, respectively, during the course of 6 months. 22 patients report an adverse event. 4 of these prematurely discontinued the therapy, for the other 18 no drop-out was registered. The occurrence of an adverse event is not significantly connected to discontinuation of the Remifemin® treatment (Chi²-test: p=0.146). The initial daily dosage of 2 x 2 tablet Remifemin® was maintained for 25 women between date 2 and date 3 and for 20 women between the dates 3 and 4. During the mentioned periods the dosage was increased to 2 x 2 tablets/day for 15 and 11 patients, respectively. A few women received 1 and 2 tablets per day, respectively. The tolerability of Remifemin® was in no case assessed as bad, but by 90 % of the patients as "very good/good". Totally 36 adverse events occurred in 22 patients. A causal relationship between adverse event and the intake of Remifemin® was in no case assessed by the physicians.
22. Conclusion	In the special group of women treated with an antiestrogen Remifemin® can clearly improve the massively occurring climacteric symptoms, especially neurovegetative symptoms like hot flushes and psychic after-effects like depressive moods, even though it cannot completely remedy them. Some patients do not sufficiently respond (despite dose variation) to the treatment - 20 - 30 % therapy failures should be anticipated. As other alternatives, e.g. a hormone replacement therapy, lack, this Cimicifuga extract represents an effective treatment possibility with few side effects in mamma carcinoma patients with Tamoxifen-induced climacteric complaints.

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG



(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager

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 VII)

### ЗВІТ № 15 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SB-FEM 0301 Неінтервенційне дослідження з таблетками Реміфемін <sup>®</sup> у пацієнок з раком молочної залози з клімактеричними скаргами під час терапії тамоксифеном
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	2001-2003
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	N <sub>tot</sub> = 47
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Ефективність і безпека Реміфеміну <sup>®</sup> у хворих на рак молочної залози з клімактеричними скаргами при антиестрогенній терапії тамоксифеном
11. Дизайн клінічного випробування	неінтервенційне, відкрите
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Скарги в менопаузі при лікуванні тамоксифеном.</li> <li>• Відсутність попереднього лікування препаратами циміцифуги протягом останніх 3 місяців.</li> <li>• Відсутність подальшої гормональної терапії, крім тамоксифену.</li> <li>• Відсутність поточної/запланованої хіміо- або променевої терапії</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Реміфемін <sup>®</sup> таблетки, 40 мг препарату на добу, перорально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	/
16. Критерії оцінки ефективності	Шкала оцінки менопаузи (MRS II), побічні явища, Самооцінка пацієнок.
17. Критерії оцінки безпеки	6-ступенева шкала самооцінки переносимості. Побічні явища.





18. Статистичні методи	Описова статистика, критерій Вілкоксона, порівняння пацієнтів з відмовою від терапії або без неї (тест Хі-квадрат, U-тест).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки, середній вік 55,79 років.
20. Результати ефективності	<p>47 із 50 пацієнок, які були включені в неінтервенційне дослідження, можна було оцінити в рамках аналізу ефективності. Одна пацієнтка порушила критерії включення та невключення, 2 припинили лікування до першої контрольної дати. Терапію тамоксифеном розпочато приблизно через 4 місяці після першого діагнозу пухлини та 4 місяці до початку лікування Реміфеміном®. На початку лікування препаратом Реміфемін® переважали помірно виражені припливи та пітливість, потім розлади сну та фізичне психічне виснаження з помірними симптомами. Психічні ознаки (депресивні настрої, роздратування, тривога) виражені незначно. Приблизно дві третини пацієнтів показали «важкі симптоми» в сумарному балі MRS.</p> <p>Більшість пацієнтів оцінюють ефективність Реміфеміну® від «добре» до «задовільно». Через один місяць і в якості останньої оцінки (LOCF) рівень відповіді 1 (дуже добра/добра ефективність) становить 31,9 % відповідно. Рівень відповіді 2 (дуже добра/добра/задовільна ефективність) становить 68,1 % через один місяць і 70,2 % за результатами останньої оцінки (LOCF) (n = 47). Сумарна оцінка MRS II знижується в процесі лікування Реміфеміном® на 4 бали (t1: 17,6; t2: 14,0; t3: 14,2; t4: 13,8; останнє значення: 13,6).</p> <p>У тесті Вілкоксона всі відмінності між датою t1 і контрольними датами та останнім значенням відповідно є достовірними (p&lt;0,001). Це ж стосується і суббалів «вегето-соматичні скарги» та «психічні скарги». За суббалом «урогенітальні скарги» змін не відбулося. У суббалі «вегето-соматичні скарги» особливе значення мають пункти 1 і 3 (припливи/розлади потовиділення та розлади сну), як пункт 2 (серцеві розлади) і 11 (суглоби). і м'язові скарги) були лише незначно виражені на початку терапії.</p> <p>При подальшому розділенні суббалів «вегето-соматичні скарги» у вегетативних скаргах (припливи та розлади сну) та соматичних скаргах (розлади серця та суглобово-м'язові скарги) відмінності між контрольними датами або останнім значенням та датою t1 відповідно, були значущими лише щодо вегетативних скарг у тесті Вілкоксона (p&lt;0,001 кожен), тоді як соматичні скарги не показали відмінностей. Суб'єктивна оцінка ефективності пацієнтів, які вибули, та пацієнтів, які не вибули, істотно не відрізняється. Ефект Реміфеміну® щодо зниження сумарного балу MRS дещо нижчий у пацієнтів, які вибули, оскільки вони показали в середньому нижче значення балу, ніж інші пацієнти. Однак значення в кінці терапії майже не відрізняється в обох групах.</p>
21. Результати безпеки	<p>У 12 із 47 жінок було припинене лікування та документування відповідно, протягом 6 місяців. 22 пацієнтки повідомляють про побічну реакцію. 4 з них передчасно припинили терапію, для інших 18 вибуття не було зареєстровано. Виникнення небажаних явищ суттєво не пов'язане з припиненням лікування Реміфеміном® (Хі-</p>



	<p>квадрат тест: <math>p=0,146</math>). Початкову добову дозу 2 x 2 таблетки Реміфеміну® було збережено для 25 жінок між датою 2 і датою 3 і для 20 жінок між датою 3 і 4. Протягом згаданих періодів дозу збільшували до 2 x 2 таблеток на день 15 та 11 пацієнткам відповідно. Кілька жінок отримували 1 та 2 таблетки на день відповідно. Переносимість Реміфеміну® ні в якому випадку не оцінювалася як погана, 90 % пацієток оцінювали її як «дуже добру/добру». Загалом у 22 пацієток виникло 36 побічних явищ. Причинно-наслідковий зв'язок між побічним явищем та прийомом Реміфеміну® лікарями жодного разу не оцінювався.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>В особливій групі жінок, які отримували антиестроген, Реміфемін® може явно полегшити масові клімактеричні симптоми, особливо нейровегетативні симптоми, такі як припливи та психічні симптоми, такі як депресивний настрій, навіть якщо він не може повністю їх усунути. Деякі пацієнти недостатньо реагують (незважаючи на варіацію дози) на лікування – слід очікувати невдачі 20–30 % терапії. Як інші альтернативи, наприклад за відсутності замісної гормональної терапії, екстракту циміцифуги представляє ефективну можливість лікування з невеликими побічними явищами у пацієток з карциномою молочної залози з клімактеричними скаргами, спричиненими тамоксифеном.</p>

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання



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 VII)

**ЗВІТ № 16**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Реміфемін <sup>®</sup> , 2,5 мг таблетки
2. Заявник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
3. Виробник	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Рослинний лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SB-FEM 0281 Лікування клімактеричних скарг
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	1980 - 1981
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	n <sub>tot</sub> = 704 оцінено n = 629
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Рослинний гінекологічний засіб як альтернатива ГТ
11. Дизайн клінічного випробування	Постмаркетинговий нагляд, неінтервенційне, відкрите
12. Основні критерії включення	Скарги в менопаузі
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Розчин Реміфеміну <sup>®</sup> , 2 x 40 крапель на добу (етанольний екстракт)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Необхідна допоміжна терапія, особливо психофармацевтичні засоби
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка дослідником і пацієнтом нейровегетативних і психічних скарг за 4-ступінчастою шкалою (0 = зникло до 3 = погіршилося)
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища
18. Статистичні методи	Середні значення та стандартне відхилення



19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки, середній вік 51,0 рік.
20. Результати ефективності	У 75% випадків симптоми покращилися (зникли або покращилися) вже після 4 тижнів терапії, через 6-8 тижнів приблизно 80% зазнали сприятливий вплив. У 72% випадків дослідники побачили переваги порівняно з попередньою ГТ і в 54% випадків переваги порівняно з попередньою психофармацевтичною терапією.
21. Результати безпеки	У 7% (n = 44 пацієнтів) випадків спостерігалися неспецифічні супутні симптоми, які були минушими і не зумовлювали припинення терапії. Нудота 9 разів, збільшення ваги 6 разів, посилення скарг 5 разів, головний біль 4 рази, сухий і пекучий язик 3 рази, кровотечі 3 рази, біль у животі 2 рази, проблеми зі сном 2 рази, кожен по 1 разу: набряклість грудей, відсутність менструальної кровотечі, проблеми з травленням, втома, печія, мастодинія, першіння в горлі, інше 8. Причинно-наслідковий зв'язок для побічних явищ не оцінювався.
22. Висновок (заключення)	Реміфемін®/екстракт циміцифуги є альтернативою для лікування клімактеричних захворювань, особливо у жінок, які мають протипоказання до гормональної або психофармацевтичної терапії через ризики або побічні ефекти. Екстракт циміцифуги відрізняється хорошою терапевтичною ефективністю при хорошій переносимості. У монографії циміцифуги (1989) як побічний ефект зазначено: «випадкові шлункові розлади».

Заявник: Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко. КГ

(підпис)

Доктор Петра Нікен  
Науково-медичний експерт  
/ менеджер з регулювання



Annex 30  
to the Examination Procedure of  
registration materials for medical  
products submitted to the state  
registration (re-registration), as  
well as examination of materials  
on making changes to registration  
materials during the validity of the  
registration certificate  
(clause 4 of the section VII)

**REPORT № 16**  
**on clinical trials**

1. Name of the medicinal product (if available – marketing authorization number):	<b>Remifemin<sup>®</sup>, 2,5 mg tablets</b>
2. Applicant	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
3. Manufacturer	<b>Schaper &amp; Brümmer GmbH &amp; Co KG</b>
4. Conducted investigations:	<b>yes X no <input type="checkbox"/> if no, justify</b>
Type of medicinal product for which registration was or is planned	<b>Herbal medicinal product with well-established use</b>
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	<b>SB-FEM 0281</b> Therapy of climacteric complaints
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial period	1980 - 1981
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of patients	n <sub>tot</sub> = 704 evaluated n = 629
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Herbal gynecological agent as alternative to HT
11. Clinical trial design	Postmarketing Surveillance, non-interventional, open
12. Main inclusion criteria	Menopausal complaints
13. Investigational medicinal product, method of application, strength of action	Remifemin <sup>®</sup> solution, 2 x 40 drops/daily (ethanolic extract)
14. Reference drug, dose, method of application, strength of action	NA
15. Concomitant therapy	necessary adjunctive therapy, especially psychopharmaceuticals
16. Efficacy evaluation criteria	Investigator and patient assessment of the neurovegetative and psychological complaints based on a 4-step scale (0 = disappeared to 3 = deteriorated)
17. Safety evaluation criteria	Adverse events
18. Statistical methods	mean values and standard deviation
19. Demographic indicators of the	Women, mean age 51.0 years

studied population (gender, age, race, etc.)	
20. Efficacy results	<p>In 75% of the cases the symptoms had ameliorated (disappeared or improved) already after 4 weeks of therapy, after 6 - 8 weeks approximately 80% had been favorably influenced.</p> <p>In 72% of the cases the investigators saw advantages versus previous HT and in 54 % of the cases advantages versus a previous psychopharmaceutical therapy.</p>
21. Safety results	<p>In 7% (n = 44 patients) of the cases unspecific concomitant symptoms were observed which were transitory and did not cause a discontinuation of the therapy. Nausea 9 x, weight gain 6 x , increasing complaints 5 x, headache 4 x, dry and burning tongue 3 x, bleedings 3 x, stomach ache 2 x, sleeping problems 2 x, each 1 x: swollen breasts, no menstrual bleeding, digestive problems, fatigue, heartburn, mastodynia, scratchy throat, other 8 x. The causality for ADRs was not evaluated</p>
22. Conclusion	<p>Remifemin® /Cimicifuga extract is an alternative for the treatment of climacteric complaints especially in those women with contraindication against a hormone or psychopharmaceutical therapy due to the inherent risks or side effects. Cimicifuga extract distinguishes itself by a good therapeutical efficacy with a good tolerability. The Cimicifuga monograph (1989) lists as side effect: "occasional gastric disorders".</p>

Applicant:  
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG



(signature)

Dr. Petra Nicken  
Scientific & Medical Expert /  
Regulatory Manager