



Milan, 30 November 2021

TO WHOM IT MAY CONCERN

We, Scharper S.p.A., with legal seat at Viale Ortles nr 12, 20139 Milano, the marketing authorization holder of :

- SPASMOVAX ORO, tablets

agree with publication of the report of pre-clinical and clinical trials.

SCHARPER S.P.A

Dr. Benedetto Della Beffa

Legal Representative





SCHARPER

Appendix 29

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

**REPORT
about pre-clinical trials**

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

1

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

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

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



SCHARPER

	<p>contractions. In vivo, phloroglucinol reduces pressure in biliary duct. No effect on vessel smooth muscle and blood pressure is observed (Cahen, 1962D).</p>
2) SECONDARY PHARMACOLOGY	<p>Anti-inflammatory and analgesic effects of phloroglucinol have been evaluated on zymosan-induced paw edema in rat after single oral administration (CERB Report, 2009).</p> <p>Oral phloroglucinol at doses between 50 and 500 mg/kg induced a dose-dependent anti-inflammatory and an analgesic effect, with no effect on prostaglandins (PGs) levels. At the same doses, its metabolite - trimethoxybenzene - induced an anti-inflammatory analgesic effect. In combination, the two compounds induced an anti-inflammatory effect, which was similar to the additional effects for test drug (CERB Report, 2009).</p> <p>A second study has investigated the anti-inflammatory and analgesic effects of oral phloroglucinol and 1,3,5-trimethoxybenzene - in combination and at different doses - in the zymosan-induced paw edema in rat. Phloroglucinol and 1,3,5-trimethoxybenzene - both given at 300 to 500 mg/kg - led to an anti-inflammatory effect and statistically significant reduction in paw edema. An analgesic effect was also observed through a statistically significant increase in pain threshold. No effect on PGs level was observed.</p> <p>In conclusion, combined phloroglucinol and 1,3,5-trimethoxybenzene exerted an anti-inflammatory and analgesic effect since 300 mg/kg. The lack of any effect on PGs suggests that these activities are independent from PGs synthesis.</p> <p>Under the same conditions, oral piroxicam (10 mg/kg) induced an analgesic effect (statistically significant decrease in pain threshold) and a near complete inhibition of PGs synthesis (CERB Report, 2010B).</p>
3) SAFETY PHARMACOLOGY	<p>Safety pharmacology study was been carried out after intraduodenal (100-200 mg/kg) and i.v. (10-20 mg/kg) administration.</p>
4) PHARMACODYNAMIC INTERACTIONS	<p>No pharmacodynamic drug interaction has been inves-</p>

2

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

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

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



SCHARPER

	tigated
3. PHARMACOKINETICS: studies were carried out in rats and mice using tritiated phloroglucinol after intravenous administration	
1) ANALYTICAL METHODS AND THEIR VALIDATION REPORTS	studies were carried out in rats and mice using tritiated phloroglucinol after intravenous administration
2) ABSORPTION	studies were carried out in rats and mice using tritiated phloroglucinol after intravenous administration
3) DISTRIBUTION	studies were carried out in rats and mice using tritiated phloroglucinol after intravenous administration
4) METABOLISM	studies were carried out in rats and mice using tritiated phloroglucinol after intravenous administration
5) ELIMINATION	studies were carried out in rats and mice using tritiated phloroglucinol after intravenous administration
6) PHARMACOKINETIC INTERACTIONS (PRE-CLINICAL)	No data available.
7) OTHER PHARMACOKINETIC TRIALS	None
4. TOXICOLOGY: toxicology studies and relative results are found in published literature for phloroglucinol. Moreover, a summary of the studies of toxicology performed on phloroglucinol in Italy is available (Roussel Maestretti, 1984), describing experiments and conclusions with a summary of results and original data (Cattabeni F. Relazione farmacotossicologica- Università di Urbino, 19 December 1984).	
1) SINGLE DOSE TOXICITY	<p>In rats, phloroglucinol showed the following lethal doses at 50% (LD₅₀): oral 5,200 mg/kg; i.p. 3,180 mg/kg, and s.c. 4,850 mg/kg. In mice, the LD₅₀ were: oral 4,550 mg/kg; i.p. 4,050 mg/kg, and s.c. 991 mg/kg (CIR, 1995).</p> <p>The LD₅₀ in mice and rats by oral, s.c. and i.p. administration were closed to 4,000 mg/kg. I.v. injection of 250 mg/kg was not lethal in dog (EMEA_MRL, 1995).</p> <p>Acute toxicity data of phloroglucinol in different animal species were also retrieved from ChemID plus lite database from the National Library of Medicine's (Phloroglucinol, 2012).</p>

3

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

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

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



SCHARPER

	<p>A ratio higher than 250 between LD₅₀ and therapeutic dose is confirmed. Data retrieved from the same database for trimethoxybenzene showed a higher toxicity with respect to phloroglucinol. Ratio between LD₅₀ and therapeutic oral dose is around 240 (Trimethoxybenzene, 2012).</p>
2) REPEATED DOSE TOXICITY	<p>Four groups of 8 dogs have been treated with a 50:50% mixture of phloroglucinol and trimethylphloroglucinol at doses between 20 and 125 mg/kg for 6 months. No toxicological effects were observed at the clinical examinations in any of the treated groups. No alteration in haematology, blood biochemistry or urine biochemistry parameters were attributable to the treatment. NOAEL was 125 mg/kg (EMEA_MRL, 1995).</p>
3) GENOTOXICITY: IN VITRO	<p>Mutagenesis on <i>Salmonella typhimurium</i>, gene conversion on <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4, and <i>S. pombe</i> P1 were evaluated. Using <i>S. cerevisiae</i> the urinary assay and the host mediated assay were also tested (100 to 400 mg/kg/day for 5 days). In vitro DNA repair assay on human diploid cells and in vivo micronucleus test (100 to 400 mg/kg/day for 2 days) were also carried out. In all in vitro assays the products were tested at the concentrations of 500 – 1,000 – 5,000 µg/ml.</p> <p>At pH 7, 3.0 mg/ml phloroglucinol induced 2.3 Trp+ convertants per 105 survivors in a mitotic gene conversion using <i>S. cerevisiae</i>. At pH 10, the same amount of phloroglucinol induced 4.0 convertants per 105 survivors. The increase in the rate of conversion was considered to be significantly different from the conversion frequency of the control cultures which had 1.3 convertants/105 survivors at pH 7 and 1.4 convertants/105 survivors at pH 10. Conclusions were drawn that trihydroxylated phenols become increasingly convertogenic in alkaline environments.</p> <p>Phloroglucinol 3.0 mg/ml without S9 mixture (Cu²⁺ and Mn²⁺), induced 0.03 chromatid breaks/cell, 0.21 chromatid exchanges/cell, and chromosomal aberrations in 10.1% of the metaphases in Chinese hamster ovary cells. At a concentration of 3.0 mg/ml with S9 activation, phloroglucinol induced 0.01 chromatid</p>

4

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

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

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



SCHARPER

	<p>breaks/cell, 0.02 chromatid exchanges/cell, and chromosomal aberrations in 1.5% of the metaphases. Phloroglucinol was considered clastogenic (CIR, 1995).</p> <p>It is reported that polyphenols having two meta hydroxyl groups in the benzene ring, such as phloroglucinol, did not produce a significant amount of hydrogen peroxide and superoxide anion radicals and were devoid of mutagenicity in the Ames test. Moreover, in chromosome aberrations on CHO cells phloroglucinol was negative (EMEA_MRL,1995).</p> <p>From a search on the Genetic Toxicology (GENETOX) database from the National Library of Medicine's (Genetox, 2012), phloroglucinol showed a positive, dose-related effect on a chromosomal aberration test on the common onion (<i>Allium cepa</i>), a test for chromosomal aberrations detection (Grant, 2012). No information is available for 1,3,5-trimethoxybenzene.</p>
IN VIVO (INCLUDING ADDITIONAL TOXICO-KINETIC EVALUATION)	None
4) CANCEROGENIC POTENTIAL:	Carcinogenicity studies are required for products to be used for six months or longer periods of time; this is not the case for phloroglucinol. As a matter of fact, no carcinogenicity study is required for the applied medicinal product. It should be mentioned any way that phloroglucinol is not mutagenic and there is no background to suspect that the compound could have any carcinogenic potential
LONG-TERM TRIALS	None
SHORT-TERM OR MEDIUM-TERM TRIALS	None
ADDITIONAL TRIALS	None
5) REPRODUCTIVE AND FETAL TOXICITY:	
FERTILITY AND EARLY EMBRYONAL DEVELOPMENT EFFECTS	Four groups of 20 pregnant female rats were treated between Day 7 and 15 of gestation with phloroglucinol / trimethylphloroglucinol (1/1) at doses ranging between 0 and 400 mg/kg. The macroscopic and micro-

5

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

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

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



SCHARPER

	<p>scopic examinations revealed no deleterious effect on rat offspring. Phloroglucinol was not teratogenic (NOEL: 400 mg/kg b.w.) (EMEA_MRL, 1995).</p> <p>Four groups of 15 pregnant female rabbits were treated between Day 6 and 14 of gestation with phloroglucinol / trimethylphloroglucinol at the doses ranging between 0 and 800 mg/kg b.w. Phloroglucinol had no adverse effects on rabbit fetuses (NOEL: 800 mg/kg b.w.) (EMEA_MRL, 1995).</p>
EMBRYOTOXICITY	<p>From surveys (Autret-Leca, 2011; Beyens, 2003) it results that phloroglucinol is frequently prescribed during pregnancy. An epidemiologic study investigating the potential teratogenic risk of phloroglucinol in pregnancy (Lacroix, 2011) did not support evidence of a teratogenic risk for phloroglucinol in humans. Phloroglucinol is widely used also by breastfeeding women (Lacroix, 2005). According to the EMEA guideline on mixed data applications, investigations of embryo-fetal toxicity and peri/post-natal development are not necessary if sufficient data from exposures in pregnant women and neonates are available: this is the case of phloroglucinol, considering published surveys.</p>
PRENATAL AND POSTNATAL TOXICITY	<p>Phloroglucinol was administered in a three generations study in male and female rats. Four groups of 20 rats have been treated at the dose levels of 0.15%, 0.31% or 0.62% of phloroglucinol (no information about the corresponded dose of phloroglucinol expressed in mg/kg b.w.) in feed for 221 days (first generation), 105 days (second generation) and 115 days (third generation). Phloroglucinol induced no macroscopic lesions or histologic alteration of organs or endocrine glands. The anatomopathological examinations of fetuses revealed no alteration (EMEA_MRL, 1995).</p>
INVESTIGATIONS OF THE OFFSPRING OUTCOMES (JUVENILE ANIMALS) AND/OR REMOTE EFFECT EVALUATION	None
6) LOCAL INTOLERABILITY	<p>The skin sensitization potential of phloroglucinol was evaluated on Hartley guinea pigs. On each of three consecutive days, 0.1-ml volumes, containing either 0.05 or 0.01 M of phloroglucinol in solution with NaCl</p>

6

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

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

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



SCHARPER

	<p>and a complete adjuvant, were injected s.c. into the feet of 30 guinea pigs. During the same week, a fourth injection was made at a site near the neck. Test solutions were also injected s.c. 4 weeks after the first injection.</p> <p>Positive reactions were observed in 6 of 15 exposed to 0.05 M phloroglucinol, and in 2 of 15 to 0.01 M. The remaining 16 guinea pigs (two groups of 8) were injected subcutaneously with either 0.1 or 0.01 M phloroglucinol using the same induction procedure. However, in these 16 animals the challenge phase consisted of sealed cloth applications of test solutions. Positive responses were observed in 1 of 8 exposed to 0.1 M and 3 of 8 exposed to 0.01 M. No explanation was offered as to why a greater response was observed in the lower exposure group (CIR, 1995).</p>
7) ADDITIONAL TOXICITY TRIALS:	
ANTIGENICITY (ANTIBODIES FORMATION)	None
IMMUNOTOXICITY	None
INVESTIGATIONS OF THE MECHANISMS OF ACTIONS	<p>The mechanism of action was ascribed to inhibition of COMT.</p> <p>The effects of hydroxybenzenes and related compounds on the activity of rat liver COMT have been investigated in vitro by Hattori (1969). DI-Phenylethanolamine, phenol and resorcinol were without effects. Hydroxyphenylethanolamines and hydroquinone inhibited the enzyme activity only at a high concentration of 10^{-3} M. Pyrogallol and 1,2,4-trihydroxybenzene showed the strongest inhibition of the enzyme. The effects of pyrocatechol, phloroglucinol and 1,3,5-trimethoxybenzene were intermediate.</p> <p>A correlation between spasmolytic actions and COMT inhibition of hydroxybenzenes has been found. It has been already suggested that trihydroxybenzenes exert the spasmolytic effect due to the inhibition of tissue COMT activity with a subsequent increase of sympathetic tone. The COMT is an enzyme which contributes to the breakdown of monoamine metabolites such as 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC)</p>

7

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

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

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



SCHARPER

	<p>and 3,4-dihydroxymandelic acid (DOMA) (Hattori, 1969).</p> <p>The mechanism of action of phloroglucinol and 1,3,5-trimethoxybenzene has been investigated in a recent GLP-driven study, which was aimed at evaluating any possible interactions between phloroglucinol and trimethoxybenzene, and neurotransmitters (acetylcholine, histamine and serotonin) and barium chloride on isolated guinea pig ileum, each test item separately and in combination (CERB Report, 2007).</p>
MEDICAL ADDICTION	None
METABOLITE TOXICITY	None
IMPURITIES TOXICITY	None
OTHER	
5. CONCLUSIONS ABOUT PRE-CLINICAL STUDY	<p>Spasmex has been developed in the '60s, when regulatory requirements for marketing authorization of medicinal products were less stringent than now. As stated by the EMEA guideline on mixed data dossier, <i>“a number of medicinal products already in use in humans for a long time contain active substance(s) for which there is limited or no non-clinical information. In order to obtain a better understanding of the inherent risks of such products and to avoid blind repetition of animal experiments, the minimum requirements for non-clinical studies are described in this guideline. A combination of limited nonclinical and/or clinical studies and of literature references from published pharmacotoxicological information including scientifically accepted monographs and clinical trials, as well as results of post marketing experience gained by widespread clinical use in man constitute the body of knowledge for such products. Non-clinical investigations are normally not required when there is sufficient well-documented clinical experience to establish all aspects of clinical efficacy and safety. Non-clinical investigations may be needed if a safety concern is recognized or suspected based on the pharmacological class or the clinical experience with the product. The</i></p>



SCHARPER

	<p><i>lack of some specific non-clinical studies particularly reproductive toxicity, genotoxicity or carcinogenicity may also pose a safety concern. Therefore, non-clinical investigations may be necessary to study such effects that are difficult or even impossible to detect clinically”</i></p> <p>Even if nonclinical toxicological data are not compliant with current requirements for new medicinal products, safety of phloroglucinol and of 1,3,5-methoxybenzene can be derived by their widespread clinical use, showing a great safety of the products (see 2.5 Clinical overview).</p>
--	--

Applicant (marketing authorization holder)

(signature)

Dr. Benedetto Della Beffa

(name and surname)

SCHARPER S.p.A.

Viale Ortles, 12

20139 MILANO

Partita IVA n. 10771570156

Codice Fiscale n. 09098120158



«ШАРПЕР»

Додаток 29

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

ЗВІТ
про доклінічні випробування

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

«Шарпер С.п.А.» - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 - факс 02.240.1180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10771670156 - податковий номер, реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

Управління та координація відповідно до ст. 2497 ЦК та наст.: «ІДБ Холдинг С.п.А. ідентифікаційний код 3669494»





«ШАРПЕР»

12

	<p>In vivo флороглуцин знижує тиск у жовчних протоках. Вплив на гладку мускулатуру судин та артеріальний тиск не спостерігається (Cahen, 1962D).</p>
2) ВТОРИННІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ	<p>Протизапальну та знеболюючу дію флороглуцину оцінювали на набряк лап у щурів, спричинений зимозаном, після одноразового перорального прийому (CERB Report, 2009).</p> <p>Пероральний флороглуцин у дозах від 50 до 500 мг/кг індукував дозозалежний протизапальний та знеболюючий ефект, не впливаючи на рівень простагландинів (ПГ). У тих же дозах його метаболіт - триметоксибензол - індукував протизапальний знеболюючий ефект. У поєднанні ці дві сполуки індукували протизапальну дію, яка була подібною до додаткових ефектів для досліджуваного препарату (CERB Report, 2009).</p> <p>Друге дослідження досліджувало протизапальну та знеболювальну дію перорального флороглуцину та 1,3,5-триметоксибензолу - у комбінації та у різних дозах - при набряку лап у щурів, спричиненого зимозаном. Флороглуцин та 1,3,5-триметоксибензол, які отримували по 300-500 мг/кг, призвели до протизапального ефекту та статистично значущого зменшення набряку лапи. Знеболюючий ефект також спостерігався через статистично значуще збільшення больового порогу. Вплив на рівень ПГ не спостерігався.</p> <p>На закінчення комбінований флороглуцин та 1,3,5-триметоксибензол індукували протизапальну та знеболюючу дію з дозою 300 мг/кг. Відсутність будь-якого впливу на ПГ свідчить про те, що ця дія не залежить від синтезу ПГ.</p> <p>За тих самих умов пероральний піроксикам (10 мг/кг) індукував знеболюючий ефект (статистично значуще зниження больового порогу) та майже повне пригнічення синтезу ПГ (CERB Report, 2010B).</p>
3) ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З БЕЗПЕКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ	<p>Фармакологічне дослідження безпеки проводили після інтрадуоденального (100-200 мг/кг) та внутрішньовенного (в/в) (10-20 мг/кг) введення.</p>
4) ФАРМАКОДИНАМІЧНА ВЗАЄМОДІЯ	<p>Фармакодинамічна взаємодія засобів не</p>





«ШАРПЕР»

13

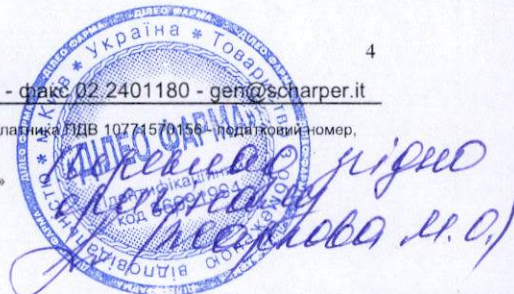
	досліджувалася
3. ФАРМАКОКІНЕТИКА: дослідження проводили на щурах та мишах із використанням тритованого флороглуцину	
1) АНАЛІТИЧНІ МЕТОДИ ТА ЗВІТИ ПРО ЇХНЮ ВАЛІДАЦІЮ	дослідження проводили на щурах та мишах із використанням тритованого флороглуцину після внутрішньовенного введення
2) АБСОРБЦІЯ	дослідження проводили на щурах та мишах із використанням тритованого флороглуцину після внутрішньовенного введення
3) РОЗПОДІЛ	дослідження проводили на щурах та мишах із використанням тритованого флороглуцину після внутрішньовенного введення
4) МЕТАБОЛІЗМ	дослідження проводили на щурах та мишах із використанням тритованого флороглуцину після внутрішньовенного введення
5) ВИВЕДЕННЯ	дослідження проводили на щурах та мишах із використанням тритованого флороглуцину після внутрішньовенного введення
6) ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ВЗАЄМОДІЇ (ДОКЛІНІЧНІ)	Даних немає.
7) ІНШІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	Даних немає
4. ТОКСИКОЛОГІЯ: токсикологічні дослідження та відносні результати представлені в опублікованій літературі стосовно флороглуцину. Більше того, доступний короткий опис токсикологічних досліджень, проведених з флороглуцином в Італії (Roussel Maestretti, 1984), що описують експерименти та висновки з підсумковими результатами та вихідними даними (Cattabeni F. Relazione farmacotossicologica - Università di Urbino, 19 December 1984).	
1) ТОКСИЧНА ДІЯ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ	<p>Дослідження флороглуцину на щурах показало такі смертельні дози LD₅₀: перорально 5200 мг/кг; і/п 3180 мг/кг та п/ш 4850 мг/кг. У мишей LD₅₀ становив: перорально 4550 мг/кг; і/п 4050 мг/кг і п/ш 991 мг/кг (CIR, 1995).</p> <p>LD₅₀ у мишей та щурів при пероральному, п/ш та і/п введенні дорівнювала 4000 мг/кг. В/в ін'єкція дозою 250 мг/кг не призводила до летальних результатів у собаки (EMEA_MRL, 1995).</p> <p>Дані про гостру токсичність флороглуцину для різних видів тварин також були отримані з баз даних ChemID та Національної медичної бібліотеки (Phloroglucinol, 2012).</p>





«ШАРПЕР»

	<p>Підтверджено співвідношення між LD₅₀ та терапевтичною дозою (вище 250). Дані, отримані з тієї самої бази даних щодо триметоксибензолу, показали більш високу токсичність порівняно з флороглуцином. Співвідношення між LD₅₀ та терапевтичною пероральною дозою становить близько 240 (Trimethoxybenzene, 2012).</p>
2) ТОКСИЧНІСТЬ ПРИ БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ	<p>Чотири групи з 8 собак протягом 6 місяців отримували суміш флороглуцину та триметилфлороглуцину у співвідношенні 50:50% у дозах від 20 до 125 мг/кг. Жодного токсикологічного ефекту не спостерігалось під час клінічних досліджень в жодній з груп, що отримували лікування. Жодні зміни у гематологічному аналізі крові, біохімії крові чи біохімії сечі не були пов'язані з лікуванням. NOAEL (максимальна нетоксична доза) становила 125 мг/кг (EMEA_MRL, 1995).</p>
3) ГЕНОТОКСИЧНІСТЬ: IN VITRO	<p>Оцінювали мутагенез на <i>Salmonella typhimurium</i>, перетворення генів на <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4 та S-PI. За допомогою <i>S. cerevisiae</i> аналіз сечі та метаболічна активація in vivo також тестувалися (від 100 до 400 мг/кг/день протягом 5 днів). Крім того, проводили аналіз репарації ДНК in vitro на диплоїдних клітинах людини та мікроядерний тест in vivo (від 100 до 400 мг/кг/день протягом 2 днів). У всіх аналізах in vitro засоби випробовували в концентраціях 500 - 1000 - 5000 мкг/мл.</p> <p>При рН 7 3,0 мг/мл флороглуцину індукували 2,3 Тгр + конвертантів на 105 реконвалесцентів при конверсії мітотичного гена за допомогою <i>S. cerevisiae</i>. При рН 10 така ж кількість флороглуцину індукувала 4,0 конвертантів на 105 реконвалесцентів. Вважалося, що збільшення швидкості конверсії суттєво відрізняється від частоти конверсії контрольних культур, які мали 1,3 конвертанта/105 реконвалесцентів при рН 7 та 1,4 конвертанта/105 реконвалесцентів при рН 10. Були зроблені висновки відносно того, що тригідроксильовані феноли стають дедалі конвертогеннішими в лужному середовищі.</p> <p>Флороглуцин 3,0 мг/мл без суміші S9 (Cu²⁺ + i Mn²⁺) індукував 0,03 розриву хроматиди/клітину, 0,21 обмін хроматидами/клітину та хромосомні аберації в 10,1% метафаз у клітинах яєчників китайського хом'ячка. При концентрації 3,0 мг/мл з активацією S9 флороглуцин індукував 0,01 розривів</p>





«ШАРПЕР»

	<p>хроматиди/клітину, 0,02 обмінів хроматидами/клітину та хромосомні аберації в 1,5% метафаз. Флороглюцин вважався кластогенним (CIR, 1995).</p> <p>Повідомляється, що поліфеноли, що мають дві метагідроксильні групи в бензольному кільці, такі як флороглюцин, не виробляли значної кількості радикалів перекису водню та супероксиду і не були мутагенними згідно тесту Еймса. Більше того, при абераціях хромосом на клітинах ЯКХ (ячника китайського хом'ячка) флороглюцин був негативним (EMEA_MRL, 1995).</p> <p>Під час пошуку в базі даних генетичної токсикології (GENETOX) Національної медичної бібліотеки (Genetox, 2012) флороглюцин показав позитивний ефект, що залежить від дози, на тест на хромосомні аберації на звичайній цибулі (<i>Allium cepa</i>), тест на виявлення хромосомних аберацій (Grant, 2012). Інформація щодо 1,3,5-триметоксибензолу відсутня.</p>
IN VIVO (У Т.Ч. ДОДАТКОВА ТОКСИКО-КІНЕТИЧНА ОЦІНКА)	Даних немає
4) КАНЦЕРОГЕННИЙ ПОТЕНЦІАЛ:	Дослідження канцерогенності необхідні для засобів, що використовуються протягом шести місяців або протягом довшого періоду часу; це не стосується флороглюцину. По суті, для застосовуваного лікарського засобу не потрібно вивчати канцерогенність. Слід зазначити, що флороглюцин не є мутагенним, і немає підстав підозрювати, що сполука може мати будь-який канцерогенний потенціал
Довготривалі випробування	Даних немає
Короткочасні випробування або випробування середньої тривалості	Даних немає
Додаткові випробування	Даних немає
5) репродуктивна та плодова токсичність:	
Вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	Чотири групи з 20 вагітних самок щурів отримували лікування між 7 і 15 днем вагітності флороглюцином/триметилфлороглюцинолом (1/1) у дозах від 0 до 400 мг/кг. Макроскопічні та





«ШАРПЕР»

	<p>мікроскопічні дослідження не виявили шкідливого впливу на потомство шурів. Флороглюцин не був тератогенним (NOEL («не має вираженої дії»): 400 мг/кг маси тіла) (EMEA_MRL, 1995).</p> <p>Чотири групи з 15 вагітних самок шурів отримували лікування між 6 і 14 днем вагітності флороглюцином/триметилфлороглюцинолом у дозах від 0 до 800 мг/кг. Флороглюцин не мав негативних наслідків для плодів кроликів (NOEL: 800 мг/кг маси тіла) (EMEA_MRL, 1995).</p>
ЕМБРІОНАЛЬНА ТОКСИЧНІСТЬ	<p>Опитування (Autret-Leca, 2011; Beyens, 2003) показують, що флороглюцин часто призначають під час вагітності. Епідеміологічне дослідження, що вивчало потенційний тератогенний ризик флороглюцину під час вагітності (Lacroix, 2011), не підтвердило доказів тератогенного ризику флороглюцину у людей. Флороглюцин широко використовується також жінками, що годують груддю (Lacroix, 2005). Згідно з керівництвом ЕМЕА щодо застосування змішаних даних, дослідження ембріофетотоксичності та перинатального/постнатального розвитку не є необхідними, якщо доступні достатні дані щодо об'єму споживання лікарського засобу вагітними жінками та новонародженими: враховуючи опубліковані опитування, це стосується флороглюцину.</p>
Пренатальна та постнатальна токсичність	<p>Флороглюцин вводили в дослідженні трьох поколінь на самцях і самках шурів. Чотири групи з 20 шурів отримували лікування в дозах 0,15%, 0,31% або 0,62% флороглюцином (відсутні дані про відповідну дозу флороглюцину, виражену в мг/кг маси тіла) у кормах протягом 221 днів (перше покоління), 105 днів (друге покоління) та 115 днів (третє покоління). Флороглюцин не викликав макроскопічних уражень або гістологічних змін органів чи залоз внутрішньої секреції. При анатомопатологічних дослідженнях плодів змін не виявлено (EMEA_MRL, 1995).</p>
Дослідження потомства (молодих тварин) та/або ОЦІНКА віддаленого ЕФЕКТУ	Даних немає
6) МІСЦЕВА НЕПЕРЕНОСИМІСТЬ	<p>Потенціал чутливості шкіри під час прийому флороглюцину оцінювали на морських свинках Хартлі. Три дні поспіль вводили 0,1 мл об'єму, що містить 0,05 або 0,01 М флороглюцину в розчині з NaCl</p>





«ШАРПЕР»

17

	<p>та повним ад'ювантом, п/ш у ногу 30 морських свинок. Того ж тижня було зроблено четверту ін'єкцію в місці біля шиї. Досліджувані розчини також вводили п/ш через 4 тижні після першої ін'єкції.</p> <p>Позитивні реакції спостерігались у 6 з 15 свинок, яким ввели 0,05 М флороглюцину, та у 2 з 15, яким ввели 0,01 М. Решті 16 морським свинкам (дві групи по 8) вводили підшкірно 0,1 або 0,01 М флороглюцину, використовуючи ту саму процедуру індукції. Однак у цих 16 тварин фаза випробовування складалася з герметичного нанесення досліджуваних розчинів. Позитивні відповіді спостерігались у 1 з 8 свинок, яким ввели 0,1 М, та у 3 з 8, яким ввели 0,01 М. Не було надано жодного пояснення, чому більша реакція спостерігалась у групах з меншим введенням (CIR, 1995).</p>
7) ДОДАТКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ:	
ІМУНОГЕННІСТЬ (ФОРМУВАННЯ АНТИТІЛ)	Даних немає
ІМУНОТОКСИЧНІСТЬ	Даних немає
ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ДІЙ	<p>Механізм дії приписували інгібуванню КОМТ.</p> <p>Hattori (1969) досліджував вплив гідроксибензолу та споріднених сполук на дію КОМТ печінки щурів in vitro. D1-фенілетаноламін, фенол та резорцин не мали ефектів. Гідроксифенілетаноламіни та гідрохінон пригнічували дію ферменту лише при високій концентрації 10^{-3} М. Пірогалол та 1,2,4-тригідроксибензол показували найсильніше пригнічення ферменту. Ефекти пірокатехолу, флороглюцину та 1,3,5-триметоксибензолу були середніми.</p> <p>Виявлено кореляцію між спазмолітичними діями та інгібуванням гідроксибензолів КОМТ. Вже висловлювалося припущення, що тригідроксибензоли мають спазмолітичну дію внаслідок пригнічення активності КОМТ тканин з подальшим підвищенням симпатичного тону. КОМТ - це фермент, який сприяє розщепленню метаболітів моноамінів, таких як 3,4-дигідроксифенілоцтова кислота (DOPAC)</p>

«Шарпер С.п.А.» - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.262916.1 факс 02.2401180 - тел@sharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10774570156 - податковий номер, реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

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



7



«ШАРПЕР»

	<p>та 3,4-дигідроксиманделева кислота (DOMA) (Hattori, 1969).</p> <p>Механізм дії флороглуцину та 1,3,5-триметоксибензолу був нещодавно досліджений в дослідженні, що керується GLP, яке було спрямоване на оцінку будь-яких можливих взаємодій між флороглуцином та триметоксибензолом та нейромедіаторами (ацетилхолін, гістамін та серотонін) та хлоридом барію на ізольованій клубовій кишці морської свинки, кожен досліджуваний об'єкт окремо та в поєднанні (CERB Report, 2007).</p>
Медична залежність	Даних немає
Токсичність метаболітів	Даних немає
Токсичність домішок	Даних немає
Інше	
5. Висновки щодо доклінічного дослідження	<p>Спазмекс було створено в 60-ті роки, коли нормативні вимоги щодо Реєстраційного посвідчення лікарських засобів були менш жорсткими, у порівнянні з теперішніми. Як зазначено в керівництві ЕМЕА щодо досьє зі змішаними даними, «ряд лікарських засобів, які вже використовуються у людей протягом тривалого часу, містять діючу речовину (речовини), про яку існує обмежена доклінічна інформація або ж така інформація відсутня зовсім. Для того, щоб краще зрозуміти властиві ризики таких засобів та уникнути сліпого повторення експериментів на тваринах, у цьому керівництві описані мінімальні вимоги до доклінічних досліджень. Сукупність обмежених доклінічних та/або клінічних досліджень та посилань на літературу з опублікованої фармакотоксикологічної інформації, у т.ч. науково прийняті монографії та клінічні випробування, а також результати постмаркетингового досвіду, набутого в результаті широкого клінічного використання у людини, становлять сукупність знань щодо таких засобів. Доклінічні дослідження зазвичай не потрібні, якщо є достатньо задокументований клінічний досвід для встановлення всіх аспектів клінічної ефективності та безпеки. Доклінічні дослідження можуть знадобитися, якщо визнано загрозу стосовно безпеки або підозрюється така загроза на основі фармакологічного класу або клінічного досвіду із застосуванням лікарського засобу. Відсутність</p>

8

«Шарпер С.п.А.» - 20139, Мілан, Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12 20139, Milan) - тел. 02.26291611, факс 02.2401180 - gen@scharper.it

Номер в Економіко-адміністративному реєстрі (R.E.A.) 1270560 - Статутний капітал € 1 769 000,00 повністю сплачений - номер платника ПДВ 10171971150 - податковий номер, реєстраційний номер у торговому реєстрі Мілана: 09098120158

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





«ШАРПЕР»

	<p><i>деяких специфічних неклінічних досліджень, зокрема репродуктивної токсичності, генотоксичності або канцерогенності, також може становити загрозу безпеці. Тому можуть бути необхідні доклінічні дослідження для вивчення таких наслідків, які важко або навіть неможливо виявити клінічно»</i></p> <p>Навіть якщо доклінічні токсикологічні дані не відповідають сучасним вимогам до нових лікарських засобів, безпека флороглуцину та 1,3,5-метоксибензолу може бути отримана шляхом їх широкого клінічного використання, що свідчить про велику безпеку засобів (див. розділ 2.5 Клінічний огляд).</p>
--	--

Заявник (власник
Реєстраційного
посвідчення)

/підпис/
(підпис)

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

/підпис/
(ПІБ)

Штамп: «Шарпер С.п.А.»
 Віале Ортлес 12 (Viale Ortles, 12)
 20139 МІЛАН
 Номер платника ПДВ 10771570156
 Індивідуальний податковий номер №09098120158

І.І. Маркова е.п.о.



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

**REPORT No.1
about clinical trial "CRO-PK-06-177"**

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

1

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

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





SCHARPER

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

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

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

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Тор Н.В.





SCHARPER

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

3

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

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

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





SCHARPER

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

ЗГІДНО З ОРМ

Тор Н.В.



SCHARPER

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)

[Handwritten Signature]

(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.

Viale Ortles, 12
20139 MILANO
Partita IVA n. 10771570156
Codice Fiscale n. 09098120158

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

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

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

ТОВ «ІДБ»

ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 36691994

[Handwritten signature]

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

ЗВІТ № 1
про клінічне випробування "CRO-PK-06-177"

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	СПАЗМОВАКС ОРО, таблетки.		
2. ЗАЯВНИК	Шарпер С.п.А. (Scharper S.p.A.) (Італія)		
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтіці С.р.л., Італія		
4. ПРОВЕДЕНІ ДОСЛІДЖЕННЯ:	<input checked="" type="checkbox"/> так	<input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗА ЯКИМ ПРОВОДИЛАСЯ АБО ПЛАНУЄТЬСЯ РЕЄСТРАЦІЯ	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє), відома діюча речовина		
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОДОВАНИЙ НОМЕР КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Дослідження CRO-PK-06-177. Одноразова доза, один центр, відкрите, рандомізоване, перехресне, фармакокінетичне дослідження		
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	I		
7. ПЕРІОД ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	з 02 квітня 2007 року по 31 травня 2007 року		
8. КРАЇНИ, ДЕ ПРОВОДИЛОСЯ КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ	Швейцарія		
9. КІЛЬКІСТЬ ДОСЛІДЖУВАНИХ	заплановано: 16 фактично: 16		

Пермаф
ЗГІДНО З БРИГІНАЛОМ
Гор Н.В.

ІЛІЕО ФАРМА
Ідентифікаційний код 36691994
ТОВ "ІЛІЕО ФАРМА" * Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю

10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЦІЛІ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінити фармакокінетичний профіль 1,3,5-тригідроксибензолу після введення одноразової дози Спазмексу і.в. (1,3,5-тригідроксибензол, 40 мг) і як 1,3,5-тригідроксибензолу, так і 1,3,5-триметоксибензолу після разової дози препарату Спазмекс для прийому всередину (1,3,5-тригідроксибензол 160 мг плюс 1,3,5-триметоксибензол 160 мг, 2 таблетки).
11. ДИЗАЙН КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Одноразова доза, один центр, відкрите, рандомізоване, перехресне, фармакокінетичне дослідження.
12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі, 18-45 років включно; $18 \leq \text{ІМТ} \leq 30$ кг/м ² ; АТС 100-139 мм рт.ст., ДАТ 50-89 мм рт.ст., частота пульсу 50-90 уд./хв, вимірюється через 5 хв у спокої (сидяче положення); відсутність клінічно значущих відхилень на ЕКГ (12 відведень); відсутність клінічно значущих аномальних фізичних даних; відсутність клінічно значущих патологічних лабораторних показників, що свідчать про фізичні захворювання; відсутність встановленої або передбачуваної гіперчутливості до діючої речовини та/або інгредієнтів у складі; відсутність анафілаксії до ліків або алергічних реакцій загалом; відсутність відповідних ниркових, печінкових, серцево-судинних, дихальних, шкірних, гематологічних, ендокринних чи неврологічних захворювань, які можуть перешкоджати меті дослідження.
13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ, СИЛА ДІЇ	<p>Тест А: Спазмекс® і.в. флакони: флороглуцинол (1,3,5 тригідроксибензол) 40мг/4мл, Шарпер С.п.А.», Італія. Партія N. 05022R Термін придатності 08 листопада.</p> <p>Тест Б: Таблетки Спазмекс®: флороглуцинол (1,3,5 тригідроксибензол) 80 мг плюс 1,3,5 триметоксибензол 80 мг, Шарпер С.п.А.», Італія. Партія N. 05008R Термін придатності 10 грудня.</p> <p>Один флакон з тесту А (40 мг 1,3,5 тригідроксибензолу) і 2 таблетки з тесту В (1,3,5 тригідроксибензол + 1,3,5 триметоксибензол, 160 мг) вводили згідно з переліком рандомізації та перехресною схемою протягом двох послідовних періодів. Два введення були розділені вимиванням принаймні протягом 5 днів</p>
14. ПРЕПАРАТ ПОРІВНЯННЯ, ДОЗА, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ СИЛА ДІЇ	Не застосовується
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Не застосовується

Т.Фрема
 ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 Тоз Н.В.



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

Тереклар
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

For M.O. [Signature]



	Протягом усього дослідження не повідомлялося про випадки неінфекційних захворювань, пов'язаних із лікуванням. Виникла одна тяжка побічна реакція, що не була пов'язана з лікуванням. Жодного значущого впливу препаратів тесту А та тесту В на життєві показники, ЕКГ чи лабораторні параметри не спостерігалось
22. ВИСНОВОК (ЗАКЛЮЧЕННЯ)	<p>Після внутрішньовенного введення (40 мг) концентрації флороглуцинолу (C₀) у плазмі екстраполювались і відповідали $1607,20 \pm 375,23$ нг/мл. Потім спостерігався очевидний моноекспоненціальний розпад, і препарат виводився з періодом напіввиведення ($t_{1/2}$) $1,28 \pm 0,18$ год. Середній час реакції становив $1,53 \pm 0,22$ год. Значення AUC_{0-t} та AUC_{0-∞} були дуже близькими, тобто $385,41 \pm 104,34$ та $398,79 \pm 104,51$ нг/мл×год відповідно. Загальне виведення з тіла (C_l / BW) та видимий об'єм розподілу (V_d / BW) становили $0,22 \pm 0,11$ л/год/кг та $0,39 \pm 0,16$ л/кг.</p> <p>При пероральному застосуванні (160 мг) 1,3,5 тригідроксибензол швидко зазнав абсорбції: пік концентрації $384,25 \pm 125,14$ нг/мл був досягнутий за $0,75 \pm 0,37$ год і супроводжувався моноекспоненціальним виведенням, період напіввиведення близько 1,3 год.</p> <p>Після перорального прийому (160 мг) показники C_{max} і T_{max} 1,3-триметоксибензолу становили $172,29 \pm 167,57$ нг/мл та $1,47 \pm 0,40$ год відповідно. Період напіввиведення становив $3,63 \pm 1,84$ години.</p> <p>Результати цього дослідження продемонстрували, що 1,3,5 тригідроксибензол швидко виводиться з центрального компартменту через нирки після кон'югації глюкуронової кислоти та/або сульфату в печінці. Основним метаболітом метаболізму 1,3,5 триметоксибензолу є 3,5-диметоксифенол, тоді як подальше деметилування до 5-метоксиресорцинолу, ймовірно, відбувається, але є кількісно незначним. Хоча перетворення 1,3,5 триметоксибензолу в 1,3,5-тригідроксибензол є можливим, воно не може бути доведеним, і, якщо воно відбудеться, ймовірно буде незначним. Отже, вплив метаболізму 1,3,5-триметоксибензолу на біодоступність 1,3,5 тригідроксибензолу можна з великою ймовірністю визнати терапевтично нерелевантним.</p> <p>Дані безпеки підтверджують сприятливий профіль переносимості для Смазмексу® i.v. та препаратів для прийому всередину Спазмекс® у дозах цього дослідження</p>

Переміг
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Тор Н.В.



Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della Beffa)

Штамп:

ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139

Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

Переклад
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Гор Н.В.





11

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

**REPORT No. 2
about clinical trial "FRASCHINI"**

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

1

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

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

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Тол. Н.В.





SCHARPER

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

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)

(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.

Viale Ortles, 12
20139 MILANO

Partita IVA n. 10771570156
Codice Fiscale n. 09098120158

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

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



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
For H.O.

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

ЗВІТ № 2
про клінічне випробування "FRASCHINI"

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс ОРО, таблетки.		
2. ЗАЯВНИК	Шарпер С.п.А. (Scharper S.p.A.) (Італія)		
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтиці С.р.л., Італія		
4. ПРОВЕДЕНІ ДОСЛІДЖЕННЯ:	<input checked="" type="checkbox"/> так	<input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗА ЯКИМ ПРОВОДИЛАСЯ АБО ПЛАНУЄТЬСЯ РЕЄСТРАЦІЯ	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє), відома діюча речовина		
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОДОВАНИЙ НОМЕР КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Fraschini (1984)		
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	I		
7. ПЕРІОД ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1984		
8. КРАЇНИ, ДЕ ПРОВОДИЛОСЬ КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ	Італія		
9. КІЛЬКІСТЬ ДОСЛІДЖУВАНИХ	9 здорових добровольців (Ч 6 / Ж 3). Вік 20 - 43 роки		
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЦІЛІ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінка ФК Спазмексу		
11. ДИЗАЙН КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Одноразова доза, один центр, відкрите, ФК дослідження.		

Переклад
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

For H.O.



12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Здорові добровольці.
13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ, СИЛА ДІЇ	Флакони, таблетки та супозиторії Спазмекс
14. ПРЕПАРАТ ПОРІВНЯННЯ, ДОЗА, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ, СИЛА ДІЇ	Жоден
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Жоден
16. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Параметри ФК
17. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ БЕЗПЕКИ	Побічні ефекти
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	Описова статистика.
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ ДОСЛІДЖУВАНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	9 здорових добровольців (Ч 6 / Ж 3). Вік 20 - 43 роки
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Флороглуцинол швидко всмоктується після перорального та ректального введення, тоді як 1,3,5-триметоксибензол має пік через 3 години з часом виведення значно вищим, ніж у флороглуцинолу.
21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕКИ	Без побічних ефектів.
22. ВИСНОВОК (ЗАКЛЮЧЕННЯ)	Жоден

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп:

ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139

Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

Державний
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

For J.B.





SCHARPER

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

REPORT No. 3
about clinical trial "VETTORI"

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT (MARKETING AUTHORIZATION NO., IF APPLI- CABLE):	SPASMOVAX ORO, tablets.		
2. APPLICANT	Scharper S.p.A. (Italy)		
3. MANUFACTURER	Doppel Farmaceutici S.r.l., Italy		
4. TRIALS PERFORMED:	X yes	<input type="checkbox"/> no	If no, justify
1) TYPE OF THE MEDICINAL PRODUCT REGIS- TERED OR PLANNED FOR REGISTRATION	Medicinal product according complete dossier (stand-alone dossier), known active substance		
5. FULL NAME OF THE CLINICAL TRIAL, TRIAL CODE NUMBER	Vettori (1984).		
6. CLINICAL TRIAL PHASE	III		
7. CLINICAL TRIAL PERIOD	1984		
8. COUNTRIES WHERE THE CLINICAL TRIAL WAS PERFORMED	Italy		
9. NUMBER OF PARTICIPANTS	Patients with gastrointestinal spastic disorders. Total: 20 pa- tients (M 14 / F 6). Age 14 – 87 years.		
10. AIM AND SECONDARY OBJECTIVES OF	Assess the spasmolytic activities and safety.		

1

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

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

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

ЗГІАНО З ОРІГІНАЛОМ

Тор Н.В.





SCHARPER

THE CLINICAL TRIAL	
11. CLINICAL TRIAL DESIGN	Double-blind parallel group vs. Buscopan.
12. MAIN INCLUSION CRITERIA	Patients with gastrointestinal spastic disorders.
13. STUDY DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	Spasmex 3 tablets daily.
14. REFERENCE DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	Buscopan 3 tablets daily
15. CONCOMITANT THERAPY	None
16. EFFICACY ENDPOINTS	Pain
17. SAFETY ENDPOINTS	Adverse events
18. STATISTICAL METHODS	Descriptive statistics.
19. DEMOGRAPHIC PARAMETERS OF THE STUDIED POPULATION (SEX, AGE, RACE ETC.)	Total: 20 patients (M 14 / F 6). Age 14 – 87 years.
20. EFFECTIVENESS RESULTS	Spasmex has been found quickly effective after oral administration (18 minutes) and rectal administration (30 minutes) with a long-lasting analgesic effect which was longer than that of the reference medication.
21. SAFETY RESULTS	No patient needed to interrupt the treatment because of lack of effects. No abnormal lab findings in the laboratory tests was observed. No other adverse event was observed.
22. CONCLUSION (FINAL CONCLUSIONS)	Spasmex has been confirmed to have a high efficacy and easy use, which are superior to those of the reference medication.

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)

[Handwritten Signature]

(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.

Viale Ortles, 12
20139 MILANO

Partita IVA n. 10771570156
Codice Fiscale n. 09098120158

ЗГІАНО З ОРИГІНАЛОМ

Тор. Н.В.

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

ЗВІТ № 3
про клінічне випробування «VETTORI»

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс ОРО, таблетки.	
2. Заявник	Шарпер С.п.А. (Scharper S.p.A.) (Італія)	
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтіці С.р.л., Італія	
4. ПРОВЕДЕНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	X так <input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗА ЯКИМ ПРОВІДИЛАСЯ АБО ПЛАНУЄТЬСЯ РЕЄСТРАЦІЯ	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє), відома діюча речовина	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Vettori (1984).	
6. Фаза клінічного випробування	III	
7. ПЕРІОД ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1984	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія	
9. КІЛЬКІСТЬ ДОСЛІДЖУВАНИХ	Пацієнти із шлунково-кишковими спастичними розладами. Загальна кількість: 20 здорових добровольців (Ч 14 / Ж 6). Вік 14 - 87 роки.	
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЦІЛІ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінити спазмолітичну діяльність та безпечність.	
11. ДИЗАЙН КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Подвійна сліпа паралельна група проти Бускопану.	

Терешар
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Тог Н.В.



12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Пацієнти із шлунково-кишковими спастичними розладами.
13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ, СИЛА ДІЇ	3 таблетки Спазмексу щоденно.
14. ПРЕПАРАТ ПОРІВНЯННЯ, ДОЗА, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ, СИЛА ДІЇ	3 таблетки Бускопану щоденно
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Жоден
16. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Біль
17. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ БЕЗПЕКИ	Побічні ефекти
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	Описова статистика.
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ ДОСЛІДЖУВАНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	Загальна кількість: 20 здорових добровольців (Ч 14 / Ж 6). Вік 14 - 87 роки.
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Спазмекс було визнано швидко ефективним після перорального прийому (18 хвилин) та ректального введення (30 хвилин) із тривалим знеболюючим ефектом, який був довшим, ніж у референтного препарату.
21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕКИ	Жодному пацієнту не довелося переривати лікування через відсутність ефекту. Жодних аномалій лабораторних досліджень у лабораторних дослідженнях не спостерігалось. Жодної іншої побічної дії не
22. ВИСНОВОК (ЗАКЛЮЧЕННЯ)	Підтверджено, що Спазмекс має високу ефективність та зручність використання, які перевершують ефективність референтного препарату.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп:

ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139

Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

Терешмар
ЗГІДНО з ОРИГІНАЛОМ

Тот Н.В.





SCHARPER

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

**REPORT No. 4
about clinical trial "GERONIMO"**

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

1

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

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

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Тор Н.В.





SCHARPER

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

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)

(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.

Viale Ortles, 12

20139 MILANO

Partita IVA n. 10771570156

Codice Fiscale n. 09098120158

2

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

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

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

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Тор. Н. В.



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

ЗВІТ № 4
про клінічне випробування «GERONIMO»

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс ОРО, таблетки.		
2. ЗАЯВНИК	Шарпер С.п.А. (Scharper S.p.A.) (Італія)		
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтіці С.р.л., Італія		
4. ПРОВЕДЕНІ ДОСЛІДЖЕННЯ:	X так	<input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗА ЯКИМ ПРОВОДИЛАСЯ АБО ПЛАНУЄТЬСЯ РЕЄСТРАЦІЯ	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє), відома діюча речовина		
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОДОВАНИЙ НОМЕР КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Geronimo (1984)		
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	III		
7. ПЕРІОД ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1984		
8. КРАЇНИ, ДЕ ПРОВОДИЛОСЬ КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ	Італія		
9. КІЛЬКІСТЬ ДОСЛІДЖУВАНИХ	30 пацієнтів з нирковою колікою.		
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЦІЛІ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінити спазмолітичну діяльність та безпечність		
11. ДИЗАЙН КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Рандомізоване одиничне сліпе, контрольоване клінічне випробування проти Генурину (флавоксату).		

Перемисл
ЗГІДНО з ОРИГІНАЛОМ

Тор Н.В.



12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Пацієнт з нирковою колікою.
13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ, СИЛА ДІЇ	Спазмекс 2-3 флакони, потім Спазмекс 3-4 таблетки/щодня.
14. ПРЕПАРАТ ПОРІВНЯННЯ, ДОЗА, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ, СИЛА ДІЇ	Генурін 2-3 флакони, потім 3-4 таблетки/щодня.
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Жоден
16. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Спонтанний біль через 30, 60, 120 і 240 хвилин з моменту введення препарату; частота хворобливих епізодів; рятувальний прийом ліків.
17. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ БЕЗПЕКИ	Загальна переносимість (побічні ефекти)
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	Описова статистика.
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ ДОСЛІДЖУВАНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	30 дорослих добровольців (Ч 17+ Ж 13). Вік: 14 -87 років.
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	І.в. або і.м. ін'єкція Спазмексу спричинила швидкий контроль больових симптомів у значної частини пацієнтів, значно вищий, ніж той, що спостерігався при використанні референтного препарату. Швидкий контроль болю дозволив дуже швидко перейти на пероральний прийом.
21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕКИ	Переносимість Спазмексу була чудовою.
22. ВИСНОВОК (ЗАКЛЮЧЕННЯ)	Спазмекс продемонстрував дуже хорошу ефективність та переносимість, представляючи таким чином діючий засіб у руках лікарів.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп:

ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139

Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158





SCHARPER

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

**REPORT No. 5
about clinical trial "LARIZZA"**

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

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Тор. у.в.





SCHARPER

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



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Тор Н.В.



SCHARPER

lasting effect of its derivative (trimethoxybenzene).

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)

[Handwritten signature]

(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.

Viale Ortles, 12
20139 MILANO

Partita IVA n. 10771570156
Codice Fiscale n. 09098120158

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Tor H.B.



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

ЗВІТ № 5
про клінічне випробування «LARIZZA»

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс ОРО, таблетки.		
2. ЗАЯВНИК	Шарпер С.п.А. (Scharper S.p.A.) (Італія)		
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтіці С.р.л., Італія		
4. ПРОВЕДЕНІ ДОСЛІДЖЕННЯ:	X так	<input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗА ЯКИМ ПРОВОДИЛАСЯ АБО ПЛАНУЄТЬСЯ РЕЄСТРАЦІЯ	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє), відома діюча речовина		
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОДОВАНИЙ НОМЕР КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Larizza (1964)		
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	III		
7. ПЕРІОД ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1964		
8. КРАЇНИ, ДЕ ПРОВОДИЛОСЬ КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ	Італія.		
9. КІЛЬКІСТЬ ДОСЛІДЖУВАНИХ	37 пацієнтів хворих на жовчні коліки.		
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЦІЛІ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінити спазмолітичну діяльність та безпечність		
11. ДИЗАЙН КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Неконтрольоване, відкрите дослідження		

Тереклар
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Тор Н.В.



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

Лерендар
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

ТОВ Н.В.

Флор



Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп:

ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139

Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

Терешка
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Тор Н.В.





SCHARPER

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

**REPORT No. 6
about clinical trial "VAGLIO"**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT (MARKETING AUTHORIZATION NO., IF APPLICABLE):	SPASMOVAX ORO, tablets		
2. APPLICANT	Scharper S.p.A. (Italy)		
3. MANUFACTURER	Doppel Farmaceutici S.r.l., Italy		
4. TRIALS PERFORMED:	X yes	<input type="checkbox"/> no	If no, justify
1) TYPE OF THE MEDICINAL PRODUCT REGISTERED OR PLANNED FOR REGISTRATION	Medicinal product according complete dossier (stand-alone dossier), known active substance		
5. FULL NAME OF THE CLINICAL TRIAL, TRIAL CODE NUMBER	Vaglio (1965)		
6. CLINICAL TRIAL PHASE	III		
7. CLINICAL TRIAL PERIOD	1965		
8. COUNTRIES WHERE THE CLINICAL TRIAL WAS PERFORMED	Italy		
9. NUMBER OF PARTICIPANTS	30 patients with dynamic dystocia.		
10. AIM AND SECONDARY OBJECTIVES OF THE CLINICAL TRIAL	Assessment of efficacy and safety.		

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Тор А.В.





SCHARPER

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

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Тор І.В.





SCHARPER

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)

[Handwritten signature]

(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SURNAME)

SCHARPER S.p.A.

Viale Ortles, 12

20139 MILANO

Partita IVA n. 10771570156

Codice Fiscale n. 09098120158

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

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

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



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Тол. Н.В.

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

ЗВІТ № 6
про клінічне випробування "VAGLIO"

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс ОРО, таблетки.		
2. ЗАЯВНИК	Шарпер С.п.А. (Scharper S.p.A.) (Італія)		
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтіці С.р.л., Італія		
4. ПРОВЕДЕНІ ДОСЛІДЖЕННЯ:	X так	<input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗА ЯКИМ ПРОВОДИЛАСЯ АБО ПЛАНУЄТЬСЯ РЕЄСТРАЦІЯ	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє), відома діюча речовина		
5. ПОВНА НАЗВА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ, КОДОВАНИЙ НОМЕР КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Vaglio (1965)		
6. ФАЗА КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	III		
7. ПЕРІОД ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1965		
8. КРАЇНИ, ДЕ ПРОВОДИЛОСЬ КЛІНІЧНЕ ВИПРОБУВАННЯ	Італія		
9. КІЛЬКІСТЬ ДОСЛІДЖУВАНИХ	30 пацієнтів з динамічною дистонією.		
10. МЕТА ТА ВТОРИННІ ЦІЛІ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Оцінити ефективність та безпеку.		

Теренас
ЗГІДНО з ОРИГІНАЛОМ

Тоз Н.В.



11. ДИЗАЙН КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	Неконтрольоване, відкрите дослідження.
12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Пологи з динамічною дистосією.
13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ, СИЛА ДІЇ	А) і.м. / і.в. флакон, що містить: флороглуцинолу 40 мг; 1,3,5-триметоксибензолу 0,04 мг. Б) 0,59 г таблеток, що містять: флороглуцинолу 80 мг; 1,3,5-триметоксибензолу 80 мг.
14. ПРЕПАРАТ ПОРІВНЯННЯ, ДОЗА, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ, СИЛА ДІЇ	Жоден
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Жоден
16. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Біль
17. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ БЕЗПЕКИ	Побічні ефекти
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	Описова статистика.
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ ДОСЛІДЖУВАНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	30 жінок у віці від 18 до 32 років.
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	У випадках динамічної дистосії та/або набряку шийки матки з двадцяти пролікованих пацієнтів у 15 випадках (75%) був чітко позитивний результат: у решти 25% аномалія під час пологів не регресувала після лікування і (як правило, унаслідок виникнення стану дистресу плода з розривом мембрани) необхідно було зробити кесарів розтин.
21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕКИ	Жодної іншої побічної дії не спостерігалось.
22. ВИСНОВОК (ЗАКЛЮЧЕННЯ)	Спазмекс, при введенні у формі таблеток, а в одному випадку у формі флаконів, пацієнтам, які страждають від хворобливих станів статевих органів (на спастичній чи ймовірно спастичній підставі), дав хороші або справедливі результати лише в половині випадків; дуже рідкісні або взагалі відсутні у решті 40% випадків.

Теремар

ЗГІДНО з ОРИГІНАЛОМ

Тоз Н.В.



Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп:

ШАРПЕР С.п.А.
Віале Орглес, 12
Мілан 20139

Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

Тереклар
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Лор Н. В. Звяд



35

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

**REPORT No. 7
about clinical trial "FOTI"**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT (MARKETING AUTHORIZATION NO., IF APPLICABLE):	SPASMOVAX ORO, tablets		
2. APPLICANT	Scharper S.p.A. (Italy)		
3. MANUFACTURER	Doppel Farmaceutici S.r.l., Italy		
4. TRIALS PERFORMED:	X yes	<input type="checkbox"/> no	If no, justify
1) TYPE OF THE MEDICINAL PRODUCT REGISTERED OR PLANNED FOR REGISTRATION	Medicinal product according complete dossier (stand-alone dossier), known active substance		
5. FULL NAME OF THE CLINICAL TRIAL, TRIAL CODE NUMBER	Foti (1971)		
6. CLINICAL TRIAL PHASE	III		
7. CLINICAL TRIAL PERIOD	1971		
8. COUNTRIES WHERE THE CLINICAL TRIAL WAS PERFORMED	Italy		
9. NUMBER OF PARTICIPANTS	106 pregnant women.		
10. AIM AND SECONDARY OBJECTIVES OF THE CLINICAL TRIAL	Assessment of efficacy and safety.		

ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ

Tor H.B.





11. CLINICAL TRIAL DESIGN	Uncontrolled, open study.
12. MAIN INCLUSION CRITERIA	Pregnant women.
13. STUDY DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	Spasmex suppositories Spasmex tablets The tablets (1-2 80 mg tablets of phloroglucinol and 80 mg of trimethoxy benzene at intervals of 1-1/2 hour between them) were administered to 30 patients; suppositories (2 suppositories of 150 mg of phloroglucinol and 150 mg of trimethoxy benzene at intervals of one hour between them) to 16 patients.
14. REFERENCE DRUG, DOSE, METHOD OF ADMINISTRATION, STRENGTH	None
15. CONCOMITANT THERAPY	None
16. EFFICACY ENDPOINTS	Pain
17. SAFETY ENDPOINTS	Adverse events
18. STATISTICAL METHODS	Descriptive statistics.
19. DEMOGRAPHIC PARAMETERS OF THE STUDIED POPULATION (SEX, AGE, RACE ETC.)	Pregnant women aged between 18 and 32.
20. EFFECTIVENESS RESULTS	The average time of the overall duration of the labor (period of dilation + completion of delivery) both in the pluriparae and in the primiparae, was far longer compared with a control group which were not given any or a different antispastic treatment, similarly to that observed by other authors. Moreover, satisfactory results were obtained with the use of the drug in threatened abortion and in threatened premature labor; in these latter cases the administration of Spasmex at the doses referred to and for a sufficiently long period of treatment, did not give rise to signs of intolerance, even when combined with other drugs (analeptics, cardiorespiratory agents, chemotherapy agents, antiemetics, energetic disintoxicants) or used alternatively to replace other antispastic preparations not tolerated by the patients.
21. SAFETY RESULTS	No side-effects were observed in either the mother or the fe-

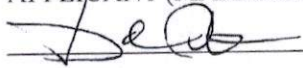
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ ФАРМА
 Тор Н.В.
 Ідентифікаційний код 36691994



SCHARPER

	tus.
22. CONCLUSION (FINAL CONCLUSIONS)	The case histories described allow to conclude that, at the doses and via the routes referred to, Spasmex exhibits marked spasmolytic action, suitable for promoting the dilation of the neck of the uterus both during normal and pathological labor (especially in total or partial dyskinesia). In labor guided or induced with oxytocin, the results were good in direct relation to the stage of dilation of the neck of the uterus in which the drug was administered.

APPLICANT (MARKETING AUTHORIZATION HOLDER)



(SIGNATURE)

DR. BENEDETTO DELLA BEFFA

(NAME AND SUNAME)

SCHARPER S.p.A.

Viale Ortles, 12

20139 MILANO

Partita IVA n. 10771570156

Codice Fiscale n. 09098120158

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

For H.B.



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

ЗВІТ № 7
про клінічне випробування "FOTI"

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ):	Спазмовакс ОРО, таблетки.		
2. Заявник	Шарпер С.п.А. (Scharper S.p.A.) (Італія)		
3. ВИРОБНИК	Доппель Фармацевтіці С.р.л., Італія		
4. ПРОВЕДЕНІ ДОСЛІДЖЕННЯ:	<input checked="" type="checkbox"/> так	<input type="checkbox"/> ні	Якщо ні, обґрунтуйте
1) ТИП ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗА ЯКИМ ПРОВІДИЛАСЯ АБО ПЛАНУЄТЬСЯ РЕЄСТРАЦІЯ	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє), відома діюча речовина		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Foti (1971)		
6. Фаза клінічного випробування	III		
7. ПЕРІОД ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ	1971		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія		
9. Кількість досліджуваних	106 вагітних жінок.		
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити ефективність та безпеку.		
11. Дизайн клінічного випробування	Неконтрольоване, відкрите дослідження.		

Терешак
ЗГІДНО з ОРИГІНАЛОМ
Тор Н.В.

12. ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ	Вагітні жінки.
13. ДОСЛІДЖУВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ, СИЛА ДІЇ	Супозиторії Спазмекс Таблетки Спазмекс Таблетки (1-2 таблетки 80 мг флороглуцинолу та 80 мг триметоксибензолу з інтервалом 1-1/2 години між ними) вводили 30 пацієнтам; супозиторіїв (2 супозиторії по 150 мг флороглуцинолу та 150 мг триметоксибензолу з інтервалом в одну годину між ними) 16 пацієнтам.
14. ПРЕПАРАТ ПОРІВНЯННЯ, ДОЗА, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ, СИЛА ДІЇ	Жоден
15. СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ	Жоден
16. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Біль
17. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ БЕЗПЕКИ	Побічні ефекти
18. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ	Описова статистика.
19. ДЕМОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ ДОСЛІДЖУВАНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ (СТАТЬ, ВІК, РАСА ТОЩО)	Вагітні жінки у віці від 18 до 32 років.
20. РЕЗУЛЬТАТИ ЕФЕКТИВНОСТІ	Середній час загальної тривалості пологів (період розкриття + завершення пологів) як у тих, хто вже народжував, так і у тих, хто народжує вперше, був набагато довшим порівняно з контрольною групою, якій не проводили жодної або іншої антиспастичної терапії, подібно до тої, що спостерігається іншими авторами. Більше того, задовільні результати були отримані із застосуванням препарату при загрозі переривання вагітності та передчасних пологів; у цих останніх випадках прийом Спазмексу у зазначених дозах та протягом досить тривалого періоду лікування не викликав ознак непереносимості навіть у поєднанні з іншими препаратами (аналептиками, кардіореспіраторними засобами, хіміотерапевтичними засобами, протиблювотними засобами, енергетичними дезінтоксикантами) або використовувався в якості альтернативи для заміни інших антиспастичних препаратів, які пацієнти не переносять.

Терешак
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Тор Н.В.



21. РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕКИ	Побічних ефектів не спостерігалось ні у матері, ні у плода.
22. ВИСНОВОК (ЗАКЛЮЧЕННЯ)	Описані історії хвороби дозволяють зробити висновок, що у зазначених дозах і за вказаними способами застосування Спазмекс виявляє виражену спазмолітичну дію, придатну для сприяння розкриття шийки матки як під час нормальних, так і при патологічних пологах (особливо при повній або частковій дискінезії). При пологах, керованих або індукованих окситоцином, результати були хорошими у прямому відношенні до етапу розкриття шийки матки, на якому вводили препарат.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

Доктор Бенедетто Делла Беффа (Benedetto Della Beffa)

(ім'я та прізвище)

Штамп:

ШАРПЕР С.п.А.
Віале Ортлес, 12
Мілан 20139

Номер платника ПДВ 10771570156
Податковий номер 09098120158

Терешко
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
For N.B.

