

Annex 29
 to the Order of expert
 evaluation conduction
 of registration materials on medicinal
 products submitted to state
 registration (re-registration), as well
 as expert evaluation of materials on
 making amendments to registration
 materials during validity term of
 Registration Certificate
 (point 4 section IV)

**REPORT
 on preclinical studies**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number):	FREESTOM
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) Other medicinal product New active substance (AS)
2) conducted studies	<u>yes</u> no if no, justify Pharmacology studies, Pharmacokinetics studies, Toxicology studies.
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	FREESTOM is a botanical drug product mainly composed of two materials: Corydalis tuber (CT) and Pharbitis seed. It shows 5-HT ₃ and D ₂ antagonism, and 5-HT ₄ agonism; so, alleviates symptoms of functional dyspepsia (FD). Main ingredients and characteristic chemical profile of it include seven isoquinoline alkaloids consisting coptisine, tetrahydropalmatine (THP), palmatine, berberine, dehydro corydaline (DHC),

	<p>tetrahydroberberine (THB), and corydaline (CD) which mainly separated from CT.</p> <p>CD shows significant positive correlation with both gastric emptying (GE) and gastrointestinal transit (GIT); CD, THP, and isoricinoleic acid increase gastric compliance; THP and corydaline increase GE; and isoricinoleic acid and CD have significant restoration effects on induced-delay transit. CTE increases GE comparable to cisapride (5-HT₃ antagonist and 5-HT₄ agonist). DA-9701 (API of FREESTOM) increases pain thresholds and decreases visceral pain of internal organs secondary to neonatal colorectal distention; via activation of SP, p-ERK and c-Fos and weakens p-ERK activation in the DRG and spinal cord. Contraction of the GI smooth muscles promote GE and GI motility mainly via D₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, adrenergic α_2, 5-HT₄, and Neruokinin NK₃ receptors, as typical target receptor of gastroprokinetics. Among all the compounds isolated from Pharbitis semen only isoricinoleic acid shows high affinities for the 5-HT₄ and Neruokinin NK₃ receptors. Among 29 compounds isolated from Corydalis Tuber Extract, THB and THP show high affinities for Dopamine D₂, 5-HT_{1A}, and 5-HT_{1B}, and adrenergic α_2 receptors; however, only DHC and pseudo-DHC showed high affinity for 5-HT₄. Corydaline, showed no affinity for any receptor.</p>
2) secondary pharmacodynamics	A single oral dose of DA-9701 causes no significant effect on central nervous system, spontaneous locomotor activity, motor coordination, or respiratory system of SD rats, up to 100 mg/kg.
3) safety pharmacology	No significant change in the volume, sodium ion, chloride ion, pH, total protein, specific gravity, and bilirubin of urine of SD rats was observed at a single oral dose of DA-9701 up to 100 mg/kg. A mild increase of plasma

	<p>prolactin level in SD rats was observed by 30 and 100 mg/kg dosage of DA-9701 and was relatively significantly lower than itopride's effect and only apparent at 100 mg/kg.</p> <p>Before and for 24 hours after orally administration single-dose of DA-9701 up to 250 mg/kg, the Beagle dogs' weight, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial blood pressure, pulse rate, ECG RR, PR, QRS, ST, QT, QTcf and QTcb were not significantly different compared to the negative controls or to pre-administration results.</p> <p>DA-9701 does not affect GI transit capacity in mice up to 100 mg/kg.</p>
4) pharmacodynamic interactions	<p>DA-9701 inhibited the activity of CYP2D6.</p> <p>DA-9701 and its components did not inhibit the activity of UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9, and UGT2B7.</p>
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	<p>Marker ingredients were analysed by LC-MS/MS.</p>
2) absorption	<p>CA showed linear pharmacokinetics after its intravenous and oral administration alone. The extent of absolute oral bioavailability (F) was less than 1% after its oral administration.</p> <p>CD showed non-linear pharmacokinetics after intravenous and oral administration of CD alone. Saturation was reached with the dose increase, and most of CD was removed by its metabolism after intravenous administration. The F value increased as the dose increased (9.10-21.1%) after oral administration.</p> <p>After oral administration of DA-9701, Pharmacokinetics of CA was the same as when CA was administered alone. CD showed linear pharmacokinetics with F value 15.5-25.7%, unlike non-linear pharmacokinetics</p>

	<p>when CD was administered alone. THP had linear pharmacokinetics with the AUC similar to one which observed in CD (lower C_{max} and longer half-life than CD). DHC had lower plasma concentration and the amount of DHC detected in the GI tract was relatively high compared to CD and THP. DHC also showed linear pharmacokinetics. Very high T/P ratio of the markers in the stomach and small intestine highly suggested that the markers were mainly absorbed into the stomach and small intestine. There was no gender difference in pharmacokinetics of CA, DHC, and THB.</p>
3) distribution	<p>CA had a V_{ss} of 128-136 mL/kg; the V_{ss} value of CD was 1943-2730 ml/kg. The approximate tissue to plasma concentration ratio (T/P) of the markers was 2 for all ingredients except for DHC in the brain. In the liver, the T/P ratio of the markers was more than 8. The T/P ratio of the markers was very high in the stomach and small intestine.</p>
4) metabolism	<p>After intravenous administration of CA, approximately 70% of the dose was metabolized, and just 0.173% of its dose was excreted to GI without being metabolized. Since the amount of CD that was excreted through the GI tract was ignorable, the low non-renal clearance was likely to be mainly attributable to CD metabolism. Despite no gender difference in pharmacokinetics of CA, DHC, and THB, the AUC of CD and THP was significantly higher in female than in male rats.</p>
5) elimination	<p>CA had a clearance of 10.3-12.1 mL/min/kg, and approximately 30% of it was excreted with urine without being metabolized after intravenous administration of CA. CD non-renal clearance significantly decreased with the dose increase. The amount of CD that was excreted with urine and through GI tract</p>

	without being metabolized after intravenous administration was ignorable. Mean clearance of CD, corresponding to 1.1 and 4.5 mg/kg dose was 23.7 and 11.7 mL/min/kg.
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	After administration of amitriptyline with DA-9701 to rats, the plasma concentration and AUC _{inf} of amitriptyline were significantly lower than those after amitriptyline administration without DA-9701. However, plasma terminal half-life of amitriptyline did not significantly change compared to control.
7) other pharmacokinetic studies	N/A
4. Toxicology:	
1) single use toxicity	In observation of the mortality rate, clinical signs, body weights and necropsy findings in experimental versus control group of SD rats, no mortality and tendency in weight gain was observed during the experimental period at oral dose levels of 500, 1,000 and 2,000 mg/kg. Some clinical signs (including soft stool, diarrhea and soiled perineal region) were observed in all treatment groups from administration day and recovered at days 4 and 5 respectively in females and males. As well, no necropsy related to the test article was detected. The study determined the lethal dose of DA-9701 approximately a little higher than the maximum tested dose (2,000 mg/kg) in both males and females.
2) repeated doses toxicity	In the 4-week oral repeated-dose toxicity study in SD rats, no mortality was observed during the study at different dose levels (0, 100, 300 and 1,000 mg/kg/day). The 1,000 mg/kg treatment groups were observed to have inhibition of weight gain in males due to the decrease of food consumption, increase of urine volume related to the increase of water consumption, changes of red blood count related to the anemia and adaptability-related

	<p>increase of weight of liver. The target organs were determined to be red blood cells and liver for both sexes and vagina for females. NOAEL was estimated as 100 mg/kg in both sexes.</p> <p>Utilizing different dose levels (0, 30, 150 or 600 mg/kg/day) of daily oral DA-9701 in SD rats for 26 weeks, no target organ was determined; just a suppressed body weight was observed in 600 mg/kg/day-female group. In males and females, NOAEL was respectively 600 mg/kg/day and 150 mg/kg/day.</p> <p>In Beagle dogs, after repeated oral administrations of DA-9701 for 1 week, soft stool and vomiting were observed by 500 and 2,000 mg/kg/day; and loss or decreasing tendency of body weight, tendency of food consumption, decreases of Na⁺ and Cl⁻ and increase of K⁺ were observed in the female under 2,000 mg/kg/day treatment. NOAEL was 100 mg/kg for both sexes.</p> <p>In Beagle dogs tested for 13 weeks, the target organ was the liver because of elevation in liver enzymes and weight increase, and microscopic findings in the liver at 300, 600, and 1000 mg/kg/day. The NOAEL of 100 mg/kg/day was established.</p> <p>DA-9701 at doses of 0, 70, 200 and 600 mg/kg/day were orally administered daily to Beagle dogs for 26 weeks, followed by a 4-week recovery. Vomiting, soft stool, diarrhea, and mucous stool were observed in males treated at 200 mg/kg/day and in both sexes treated at 600 mg/kg/day. Weight loss, greenish stool, salivation, tremors, increased liver enzymes, microscopic findings were observed in both sexes treated at 600 mg/kg/day. NOAEL was identified as 200 mg/kg/day in both sexes.</p>
--	---

3) genotoxicity: in vitro	<p>DA-9701 at concentrations of 156.3 to 5000 µg/plate both in the presence and absence of S9 activation did not induce the significant increase of revertant colonies for <i>Salmonella typhimurium</i> strains (TA100, TA98, TA1535 and TA1537) and <i>Escherichia coli</i> strain WP2 (uvrA).</p> <p>DA-9701 did not increase the frequency of chromosome aberration in CHL cells.</p> <p>DA-9701 did not induce micronuclei in the bone marrow cells of ICR mice.</p>
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	N/A
4) cancerogenicity:	N/A
Long-term studies	N/A
Short-term studies or medium-term studies	N/A
Additional studies	N/A
5) reproductive and developmental toxicity:	
Effect on fertility and early embryonal development	<p>No change was observed by administration of test substance in sexual cycle, mating performance, implantation rate, embryonic mortality and sperm tests. The NOAEL for fertility and early embryonic development in male and female SD rats is determined to be 300 mg/kg.</p>
embryotoxicity	<p>NOAEL was 300 mg/kg in the GLP toxicity study on dams and embryo-fetal development of SD rats because there were no test substance-related changes in all dosing groups (30, 100 and 300 mg/kg).</p> <p>No effect of test substance on development of maternal body and embryonic fetuses was</p>

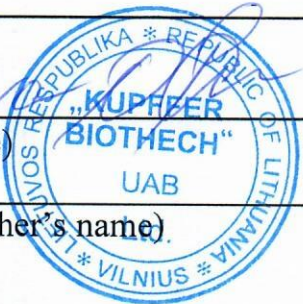
	observed. The NOAEL to pregnant mothers and embryos of the New Zealand White rabbit were determined as 1,000 mg/kg.
Prenatal and postnatal toxicity	When orally administering DA-9701 to pregnant rats from implantation until the end of the lactating period, no toxic effect was observed among parental and next generation up to 300 mg/kg/day.
Studies where the product is administered to offspring (immature animals) and/or remote effect is estimated	N/A
6) local tolerability	N/A
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (formation of antibodies)	N/A
immunotoxicity	N/A
study of mechanisms of action	DA-9701, Pharbitis seed extract, Corydalis Tuber extract, corydaline, palmatine and chlorogenic acid on CYP and UGT were investigated in human liver microsomes. DA-9701, Corydalis Tuber extract and corydaline strongly inhibited CYP2D6. CD inhibited CYP3A4.
drug dependence	N/A
metabolite toxicity	N/A
impurity toxicity	N/A
other	N/A
5. Conclusions regarding preclinical study	Based on the completed studies in rats and dogs, DA-9701 acts as a 5-HT ₄ , 5HT _{1A} , and α_2 -adrenergic receptor agonist, and also as a D ₂ receptor antagonist. DA-9701 promotes

	<p>GE in normal and GI tract action compromised animal models, enhances GI motility and GI transit, enhances gastric accommodation, aids gastric fundus relaxation, and reduces visceral hypersensitivity caused by colorectal distention. Animal toxicity data suggest a favorable safety profile for use in humans at the proposed therapeutic doses. Based on results from the animal studies, the doses intended for clinical use are within the margin of safety.</p>
--	--

Applicant
(Registration
Certificate holder)

Olga Alimova

(signature)



(surname, name, father's name)

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

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ФРІСТОМ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє) Інший лікарський засіб Нова діюча речовина (ДР)
2) проведені дослідження	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати Фармакологічні дослідження, фармакокінетичні дослідження, токсикологічні дослідження.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	ФРІСТОМ - це ботанічний лікарський препарат, що складається в основному з двох речовин: бульби чубатки (<i>Corydalis tuber</i> - СТ) та насіння іпомеї (<i>Pharbitis</i>). Він проявляє антагонізм 5-HT ₃ і D ₂ , агонізм 5-HT ₄ ; таким чином, полегшує симптоми функціональної диспепсії (FD). Основні інгредієнти та характерний хімічний профіль його включають сім ізохінолінових алкалоїдів, що складаються з коптізину, тетрагідропальматину (ТНР), пальматину, берберину, дегідрокоридаліну (ДНС), тетрагідроберберину (ТНВ) та коридаліну (СД),

Андрій Іванов
Директор

	<p>які в основному відокремлені від СТ.</p> <p>CD показує значиму позитивну кореляцію як у випадку зі спорожненням шлунка (GE), так і шлунково-кишковим транзитом (GIT); CD, ТНР, і ізорицинолева кислота підвищує шлункову відповідність; ТНР і коридалін прискорюють GE; а також ізорицинолева кислота та CD мають значний відновлювальний вплив на транзит із вимушеною затримкою.</p> <p>СТЕ прискорює GE, порівнянно з цизапридом (антагоніст 5 - НТ₃ та агоніст 5-НТ₄).</p> <p>DA-9701 (АФІ ФРІСТОМ) підвищує больові пороги і зменшує вісцеральний біль внутрішніх органів внаслідок роздуття колоректального відділу новонароджених; через активацію SP, p-ERK і c-Fos і послаблює активацію p-ERK у DRG та спинному мозку.</p> <p>Скорочення гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту (GI) сприяють моториці GE та GI в основному через D₂, 5 - НТ_{1A}, 5-НТ_{1B}, адренергетик α₂, 5-НТ₄, і Нейрокініневі рецептори NK₃, як типовий цільовий рецептор гастропрокінетики.</p> <p>Серед усіх сполук, виділених з насіння <i>Pharbitis</i>, тільки ізорицинолева кислота проявляє високу спорідненість до 5-НТ₄ та Нейрокінінових рецепторів NK₃.</p> <p>Серед 29 сполук, виділених з екстракту бульби <i>Corydalis</i>, ТНВ і ТНР проявляють високу спорідненість до дофаміну D₂, 5-НТ_{1A} та 5-НТ_{1B} та адренергічних α₂-рецепторів; однак тільки ДНС і псевдо-ДНС проявили високу спорідненість до 5-НТ₄. Коридалін не виявляв спорідненості до жодного рецептора.</p>
<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p>Одноразова пероральна доза DA-9701 не має істотного впливу на центральну нервову систему, спонтанну рухову активність, координацію рухів або дихальну систему щурів Спрег-Доулі (до 100 мг/кг).</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>При одноразовому пероральному введенні DA-9701 до 100 мг/кг істотних змін в об'ємі, іоні натрію, іоні хлориду, рН, загальному білку, питомій вазі та білірубіні сечі щурів Спрег-Доулі не спостерігалось. Помірне підвищення</p>

Анна 7.11
Велл

	<p>рівня пролактину в плазмі крові щурів Спрег-Доулі спостерігалось при дозуванні DA-9701 в дозі 30 і 100 мг/кг і було відносно значно нижче ефекту ітоприду й проявлялося тільки при 100 мг/кг.</p> <p>До перорального введення одноразової дози DA-9701 до 250 мг/кг і протягом 24 годин після цього маса тіла собак породи бігль, систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, середній артеріальний тиск, частота пульсу, інтервали RR, PR, комплекс QRS, сегмент ST, інтервал QT, QTcf (інтервал QT з коригуванням Фредеріка) і QTcb (інтервал QT з коригуванням Базетта) ЕКГ достовірно не відрізнялися в порівнянні з негативним контролем або результатами попереднього введення.</p> <p>DA-9701 не впливає на транзитну здатність шлунково-кишкового тракту у мишей до 100 мг/кг.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>DA-9701 інгібував активність CYP2D6.</p> <p>DA-9701 та його компоненти не інгібували активність UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 і UGT2B7.</p>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Інгредієнти маркерів були проаналізовані шляхом РХ-МС/МС
2) всмоктування	<p>СА виявив лінійну фармакокінетику тільки після внутрішньовенного та перорального введення. Ступінь абсолютної пероральної біодоступності (F) становив менше 1% після перорального прийому.</p> <p>CD показав нелінійну фармакокінетику після внутрішньовенного та перорального введення CD окремо. Насичення було досягнуто зі збільшенням дози, і більша частина CD виводилася шляхом його метаболізму після внутрішньовенного введення. Значення F збільшувалося в міру збільшення дози (9,10-21,1%) після перорального прийому.</p>

Земська Т.Т.
Лисенко

	<p>Після перорального введення DA-9701 фармакокінетика СА була такою ж, як і при окремому введенні СА. CD проявив лінійну фармакокінетику зі значенням F 15,5-25,7%, на відміну від нелінійної фармакокінетики при окремому введенні CD. THP мав лінійну фармакокінетику з AUC, аналогічною тій, яка спостерігалася при CD (нижче значення C_{max} і більш тривалий період напіввиведення, ніж у CD). DHS мав нижчу концентрацію в плазмі, а кількість DHS, що виявлена в шлунково-кишковому тракті, була відносно високою в порівнянні з CD і THP. DHS також показав лінійну фармакокінетику. Дуже високе співвідношення концентрації маркерів в тканинах до концентрації в плазмі (T/P) в шлунку і тонкому кишечнику наводить на думку, що маркери в основному всмоктуються в шлунок і тонкий кишечник. Гендерних відмінностей у фармакокінетиці СА, DHS та THP не було виявлено.</p>
3) розподіл	<p>СА мав об'єм розподілу в стійкому стані (V_{ss}) 128-136 мл/кг; значення V_{ss} CD становило 1943-2730 мл/кг. Приблизне співвідношення концентрації маркерів T/P становило 2 для всіх інгредієнтів, за винятком DHS в мозку. У печінці співвідношення концентрації маркерів T/P становило більше 8. Співвідношення концентрації маркерів T/P було дуже високим в шлунку і тонкому кишечнику.</p>
4) метаболізм	<p>Після внутрішньовенного введення СА приблизно 70% дози метаболізувалося, і тільки 0,173% дози було виведено в шлунково-кишковому тракті без метаболізації. Оскільки кількість CD, що виділяється через GI, була ігнорованою, низький позанирковий кліренс, ймовірно, був в основному пов'язаний з метаболізмом CD. Незважаючи на відсутність гендерних відмінностей у фармакокінетиці СА, DHS і THP, значення AUC CD і THP було значно вище у самок, ніж у самців щурів.</p>
5) виведення	<p>Кліренс СА становив 10,3-12,1 мл/хв/кг, і приблизно 30% його кількості було виведено з</p>

Handwritten signature

	сечею без метаболізації після внутрішньовенного введення СА. Позанирковий кліренс CD істотно зменшився зі збільшенням дози. Кількість CD, яка виводилася з сечею і через шлунково-кишковий тракт, не будучи метаболізованою після внутрішньовенного введення, не враховувалася. Середній кліренс CD, відповідний дозі 1,1 і 4,5 мг/кг, склав 23,7 і 11,7 мл/хв/кг.
б) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Після введення щурам амітриптиліну з DA-9701 концентрація амітриптиліну в плазмі крові та AUC_{inf} були значно нижчими, ніж після введення амітриптиліну без DA-9701. Однак термінальний період напіввиведення амітриптиліну в плазмі крові не був істотно змінений порівняно з контрольним.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	При спостереженні за рівнем смертності, клінічними ознаками, масою тіла й результатами розтину в експериментальній і контрольній групах щурів Спрег-Доулі протягом експериментального періоду при пероральних дозах 500, 1000 і 2000 мг/кг смертності і тенденції до збільшення маси тіла не спостерігалось. Деякі клінічні ознаки (включаючи м'який стул, діарею та забруднену область промежини) спостерігалися у всіх групах лікування з дня введення препарату і відновлювалися на 4-й і 5-й день у самок і самців відповідно. Крім того, ніяких розтинів, пов'язаних з досліджуваним предметом, виявлено не було. В ході дослідження було визначено летальну дозу DA-9701, що приблизно трохи перевищує максимальну випробовувану дозу (2000 мг/кг) як у самців, так і у самок.
2) токсичність у разі повторних введень	У 4-тижневому пероральному дослідженні токсичності повторних доз у щурів Спрег-Доулі смертність під час дослідження при різних рівнях доз (0, 100, 300 і 1000 мг/кг/добу) не

Мешинко Г.Б.
Лесенко

спостерігалася. У групах лікування дозою 1000 мг/кг спостерігалася інгібування приросту маси тіла у самців за рахунок зниження споживання їжі, збільшення об'єму сечі, пов'язаного зі збільшенням споживання води, змін показників еритроцитів, пов'язаних з анемією, і збільшення маси печінки, пов'язаного з адаптивністю. В якості цільових органів були визначені еритроцити та печінка у обох статей і піхва у самок. Значення максимальної нетоксичної дії (NOAEL) оцінювалося як 100 мг/кг у обох статей.

При застосуванні різних рівнів дози (0, 30, 150 або 600 мг/кг/добу) щоденного перорального DA-9701 у шурів Спрег-Доулі протягом 26 тижнів не було визначено жодного цільового органу; тільки в групі самок спостерігалася знижена маса тіла в дозі 600 мг/кг/добу. У тварин чоловічої та жіночої статі значення NOAEL становило 600 мг/кг/добу і 150 мг/кг/добу відповідно.

У собак породи бігль після багаторазового перорального введення 500 і 2000 мг/кг/добу DA-9701 протягом 1 тижня спостерігалися м'який стул і блювання; а у самок при введенні 2000 мг/кг/добу спостерігалася тенденція до втрати або зниження маси тіла, тенденція до споживання їжі, зниження Na^+ і Cl^- і збільшення K^+ . Значення NOAEL становило 100 мг/кг у обох статей.

У собак породи бігль, випробуваних протягом 13 тижнів, цільовим органом виступила печінка через підвищення рівня печінкових ферментів і збільшення ваги, а також мікроскопічних знахідок в печінці при 300, 600 і 1000 мг/кг/добу. Значення NOAEL юло встановлено в дозі 100 мг/кг/добу.

DA-9701 в дозах 0, 70, 200 і 600 мг/кг/добу перорально вводили собакам породи бігль щодня протягом 26 тижнів з подальшим 4 - тижневим відновленням. У самців, яким вводили 200 мг/кг/добу, і у обох статей, яким вводили 600 мг/кг/добу, спостерігалися

Handwritten signature and initials in blue ink.

	блювання, м'який стул, діарея та слизовий стул. Втрата ваги, стул зеленуватого кольору, слинотеча, тремор, підвищення печінкових ферментів, мікроскопічні знахідки спостерігалися у обох статей, які отримували 600 мг/кг/добу. Значення NOAEL оцінювалося як 200 мг/кг у обох статей.
3) генотоксичність: in vitro	DA-9701 в концентраціях від 156,3 до 5000 мкг/тарілку як у присутності активації S9, так і за відсутності не індукував значного збільшення кількості ревертантних колоній для штамів <i>Salmonella typhimurium</i> (TA100, TA98, TA1535 і TA1537) та штаму <i>Escherichia coli</i> WP2 (uvrA). DA-9701 не збільшував частоту хромосомних аберацій в клітинах CHL. DA - 9701 не індукував мікроядра в клітинах кісткового мозку мишей Науково-дослідного онкологічного інституту (ICR).
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	При введенні досліджуваної речовини жодних змін у статевому циклі, показниках спарювання, частоті імплантації, ембріональної смертності та тестах сперми не спостерігалось. Встановлено, що NOAEL для фертильності та раннього ембріонального розвитку у самців і

Александр Г. В.
Александр

	самок щурів Спрег-Доулі становить 300 мг/кг
ембріотоксичність	<p>NOAEL становив 300 мг/кг у дослідженні токсичності GLP на самках та ембріонально-фетальному розвитку щурів Спрег-Доулі, оскільки у групах всіх доз (30, 100 і 300 мг/кг) не було змін, пов'язаних з досліджуваною речовиною.</p> <p>Впливу досліджуваної речовини на розвиток материнського організму та ембріональних плодів не спостерігалось. NOAEL для вагітних матерів і ембріонів новозеландського білого кролика визначали як 1000 мг/кг.</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	При пероральному введенні DA-9701 вагітним самкам щурів від імплантації до кінця лактаційного періоду токсичного ефекту у батьківського та наступного покоління до 300 мг/кг/добу не спостерігалось.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
б) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	DA-9701, екстракт насіння Pharbitis, екстракт бульби Corydalis, коридалін, пальматин і хлорогенова кислота на CYP і UGT були досліджені в мікросомах печінки людини. DA-9701, екстракт бульби Corydalis і коридалін сильно інгібували CYP2D6. CD інгібував CYP3A4.
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується

Димитро Т.С.
Скуч

токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного дослідження	Грунтуючись на завершених дослідженнях на щурах і собаках, DA-9701 діє як агоніст 5-HT ₄ , 5HT _{1a} та α ₂ -адренергічних рецепторів, а також як антагоніст рецепторів D ₂ . DA-9701 сприяє GE в нормальній дії та дії GI на твариннах, підсилює моторику та транзит GI, підсилює акомодацию шлунка, сприяє розслабленню шлункового дна і зменшує вісцеральну гіперчутливість, викликану колоректальним розтягуванням. Дані про токсичність для тварин свідчать про сприятливий профіль безпеки для застосування у людини в пропонованих терапевтичних дозах. Виходячи з результатів досліджень на тваринах, дози, призначені для клінічного застосування, знаходяться в межах норми безпеки.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Генеральний директор Ольга Алімова
(П. І. Б.)
Підпис/печатка



Алімова О.І.
Генеральний директор

Annex 30
to the Order of expert
evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well
as
expert evaluation of materials on
making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT № 1
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	FREESTOM
2. Applicant	KUPFFER BIOTHECH, UAB, Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Dong-A ST Co., Ltd., Republic of Korea (2F Section B, 3F, 4F Section B) 200-23, Baekseokgongdan 1-ro, Seobuk-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do, Republic of Korea
4. Conducted studies:	<u>yes</u> no if no, justify
1) type of medicinal product, for which registration has been	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) Other medicinal product New active

conducted or planned	
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	<p>1. Full name of clinical trial -. Multicenter, Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized, 4-weeks Phase II Clinical Trial for Assessment of Efficacy and Safety of DA-9701 in Patients with Functional Dyspepsia</p> <p>2. Code number of clinical trial -. DA9701_FD_II</p>
6. Clinical trial phase	Phase II
7. Period of clinical trial conduction	Oct. 8, 2007 ~ Jul. 18, 2008
8. Countries where clinical trial has been conducted	Republic of Korea
9. Number of enrolled population	planned: 184 actual:184
10. Aim and secondary goals of clinical trial	To evaluate the efficacy and safety of the orally administered investigational drug, DA-9701 Tab. in patients with functional dyspepsia and determine the optimal dose
11. Design of clinical trial	<p>1. Double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel, comparative study</p> <p>2. Multi-center study</p>
12. Main criteria for enrollment	<p>1. Inclusion criteria</p> <p>1) Male and female adults aged 18 years or older</p> <p>2) Subject with at least one of the following 15 FD symptoms lasting for 3 months or more in the past 6 months; pain in upper abdomen, discomfort in upper abdomen, burning in upper abdomen, heartburn, cramp in upper abdomen, chest pain, early satiety, bitter tasting fluid that comes to your mouth, postprandial fullness, pressure in upper abdomen, bloating in upper abdomen, nausea, belching, vomiting and uneasy breathing</p> <p>3) Subject with 3 points (moderate) or more in intensity or 3 points (quite a lot) or more in bothersomeness of one of the following; pain in upper abdomen, discomfort in upper abdomen, burning in upper abdomen, early</p>

	<p>satiety, postprandial fullness, pressure in upper abdomen, bloating in upper abdomen and nausea</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) Subject with no organic lesion on endoscopic examination 5) Subject who gave voluntary written consent to participating in this trial <p>2. Exclusion criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Subject currently on medication for another study or who participated in another study within 4 weeks before the start of this study 2) Women of childbearing potential who are not using contraception and pregnant or lactating women 3) Subject who had surgery that may affect gastrointestinal motility 4) Subject with gastric bleeding, intestinal obstruction or perforation, etc. 5) Subject with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease 6) Subject who had any of the diseases such as reflux esophagitis, gastroduodenal ulcer, gastric adenocarcinoma, esophageal adenocarcinoma, pancreatic disease, etc. that may be an organic cause of dyspepsia 7) Subject with liver dysfunction (SGOT/SGPT is at least 2.5 times higher than ULN) 8) Subject with renal dysfunction (Serum creatinine level is at least 1.5 times higher than ULN) 9) Subject with a serious condition of the heart, lungs or endocrine system, etc. 10) Subject with psychoneurotic disease, substance dependence or alcoholism 11) Subject currently taking drugs that may affect the efficacy evaluation of the investigational drug (gastrointestinal motility modulator, H2 receptor antagonist, proton pump inhibitor, nonsteroidal anti-inflammatory drug, anticholinergics, erythromycin, steroids, and antidepressants, etc.) 12) Subject found ineligible by discretion of the investigator
<p>13. Investigated medicinal product, method of administration, strength</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Investigated medicinal product -. DA-9701 Tab. 2. Method of administration -. The investigational drug was orally administered 1 tablet at a time, 3 times a day before meal for 4 weeks. 3. Strength -. 7.5mg Tab., 15mg Tab., 30mg Tab.
<p>14. Reference product, dose, method of administration, strength</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reference product -. Placebo 2. Method of administration -. Placebo was orally administered 1 tablet at a time, 3 times a day before meal for 4 weeks.
<p>15. Concurrent therapy</p>	<p>N/A</p>

<p>16. Criteria for efficiency assessment</p>	<p>1. Primary endpoint -. Response rate of improvement in 8 FD symptoms</p> <p>2. Secondary endpoint 1) Total score change of 8 FD symptoms 2) Change in NDI-K Quality of Life 3) Evaluation of patient improvement rate 4) Patient's global assessment 5) Investigator's global assessment 6) Total score change in postprandial fullness and early satiety 7) Total score change of 15 dyspepsia symptoms</p> <p>3. Other endpoints 1) Improvement of 8 dyspepsia symptoms in NDI-K index 2) Improvement of 15 dyspepsia symptoms in NDI-K index 3) Change in the score of 15 dyspepsia symptoms in NDI-K index</p> <p>4. Subgroup analysis 1) Improvement of 8 dyspepsia symptoms in NDI-K index and response rate per sex 2) Total score change of bothersomeness of 8 FD symptoms according to stricter inclusion criteria</p>
<p>17. Criteria for safety assessment</p>	<p>1. Subjective or objective adverse event analysis</p> <p>2. Vital signs, electrocardiography, laboratory tests, body weight</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>1. Primary endpoint Efficacy was evaluated based on the change in the total score of frequency, intensity and bothersomeness in 8 FD symptoms of NDI-K index (pain in upper abdomen, discomfort in upper abdomen, burning in upper abdomen, early satiety, postprandial fullness, pressure in upper abdomen, bloating in upper abdomen and nausea). Using the sum of scores of 8 symptoms after treatment compared to before treatment, - 'marked effect' was defined as the total score reduction of 75% or more, - 'moderate effect' was defined as reduction of at least 50% but less than 75%, - 'mild effect' was defined as reduction of at least 25% and less than 50%, - and 'no effect or aggravation' was defined as reduction of less than 25%. The frequency (N) and percentage (%) of subjects with at least 50% reduction in the total score of 8 FD symptoms at Visit 4 (after treatment) compared to Visit 2 (before treatment) are presented. Chi-square test or Exact test were used to compare the response rate between placebo and each dose of DA-9701. In case of significant between-group differences, Step down Bonferroni method was used for multiple comparison.</p> <p>2. Secondary endpoint 1) Total score change of 8 FD symptoms Descriptive statistics (number of subjects, mean, standard deviation, median, minimum, maximum) of the total score of 8 FD symptoms at each visit were provided. ANOVA was used to compare the mean of change in the</p>

	<p>total score of 8 FD symptoms from Visit 2 to Visit 3 and 4 between the groups.</p> <p>In case of significant between-group differences, Dunnett's method using the placebo group as control was applied for multiple comparison.</p> <p>The intra-group change in each group was assessed using paired t-test or Wilcoxon signed rank test.</p> <p>2) NDI-K Quality of life</p> <p>Descriptive statistics (number of subjects, mean, standard deviation, median, minimum, maximum) of NDI-K subscale score and Total NDI-K score of each visit are presented. The total score of each NDI-K subscale and Total NDI-K at Visit 3 and 4 compared to Visit 2 were analyzed using ANOVA.</p> <p>In case of significant between-group differences, Dunnett's method using the placebo group as control was applied for multiple comparison.</p> <p>The intra-group change in each group was assessed using paired t-test or Wilcoxon signed rank test.</p> <p>3) Evaluation of patient improvement rate</p> <p>The question 'Did yesterday's treatment improve your symptoms adequately?' (answered Yes or No) was used to compare %day-adequate relief.</p> <p>Descriptive statistics (number of subjects, mean, standard deviation, median, minimum, maximum) of patient improvement rate at each visit are presented. To compare the mean improvement rate between placebo and each dose of DA-9701 per visit, ANOVA was used.</p> <p>In case of significant between-group differences, Dunnett's method using the placebo group as control was applied for multiple comparison.</p> <p>4) Patient's global assessment</p> <p>The patient evaluated the effect of the investigational product after 4-week treatment based on 7-Likert scale*.</p> <p>*7-Likert scale: no response or aggravation, slight response, a little bit of response, moderate response, quite a bit of response, major response, complete response or no symptoms</p> <p>Descriptive statistics (number of subjects, mean, standard deviation, median, minimum, maximum) of Patient's global assessment score is presented. As Patient's global assessment included ordinal variables, Kruskal Wallis test was used to compare between- group differences. In case of significant between-group differences, Wilcoxon signed rank test was used for pair-wise comparison and Step down Bonferroni method was used for adjustment of significance level. Additionally, Patient's global assessment score per group and frequency (N) and proportion (%) of each question was provided.</p> <p>5) Investigator's global assessment</p> <p>After 4 weeks of treatment, the investigator evaluated efficacy as 'greatly improved, somewhat improved, no improvement, and worsened'. Evaluation of 'somewhat improved or better was defined as effective.</p> <p>In Investigator's global assessment, the frequency (N) and proportion (%) of subjects evaluated to be at least 'somewhat improved' were provided. Chi-square test or Exact test were used to compare the difference in response rate between placebo and each dose of DA-9701. In case of significant between-group differences, Step down Bonferroni method was used for multiple comparison. If analysis included revision of a variable that affected primary</p>
--	--

endpoint, Logistic regression analysis was used for measuring the difference in response rate between the placebo and each dose of DA-9701.

6) Total score change in postprandial fullness, early satiety

Descriptive statistics (number of subjects, mean, standard deviation, median, minimum, maximum) of the sum of postprandial fullness and early satiety symptom scores among 15 symptoms of NDI-K Index per visit are presented. The change in the sum of postprandial fullness and early satiety symptom scores at Visit 3 and 4 compared to Visit 2 (before treatment) were analyzed using ANOVA for difference between placebo and each dose of DA-9701.

In case of significant between-group differences, Dunnett's method using the placebo group as control was applied for multiple comparison.

The intra-group change in each group was assessed using paired t-test or Wilcoxon signed rank test.

7) Total score change of 15 dyspepsia symptoms in NDI-K index

Descriptive statistics (number of subjects, mean, standard deviation, median, minimum, maximum) of the sum of frequency, intensity, and bothersomeness scores of 15 symptoms of NDI-K index at each visit are presented. The change in the sum of frequency, intensity, and bothersomeness scores of 15 symptoms at Visit 3 and 4 compared to Visit 2 were analyzed using ANOVA for difference between placebo and each dose of DA-9701.

In case of significant between-group differences, Dunnett's method using the placebo group as control was applied for multiple comparison.

The intra-group change in each group was assessed using paired t-test or Wilcoxon signed rank test.

3. Other endpoints

1) Improvement of 8 dyspepsia symptoms in NDI-K index

The frequency (N) and proportion (%) of effect category at each visit per group are presented. Chi-square test or Exact test were used to compare the rate between placebo and each dose of DA-9701. In case of significant between-group differences, Chi-square test or Exact test were used for pair-wise comparison between placebo and each dose of DA-9701 and Step down Bonferroni method was used for adjustment of significance level.

2) Improvement of 15 dyspepsia symptoms in NDI-K index

The frequency (N) and proportion (%) of effect category at each visit per group are presented. Chi-square test or Exact test were used to compare the rate between placebo and each dose of DA-9701. In case of significant between-group differences, Chi-square test or Exact test were used for pair-wise comparison between placebo and each dose of DA-9701 and Step down Bonferroni method was used for adjustment of significance level.

3) Change in the score of 15 dyspepsia symptoms of NDI-K index

Descriptive statistics (number of subjects, mean, standard deviation, median, minimum, maximum) of the sum of frequency, intensity, and bothersomeness scores of 15 symptoms in NDI-K index per symptom per visit are presented. The frequency, intensity, and bothersomeness of each symptom at Visit 3 and 4 compared to Visit 2 (before treatment) were analyzed using ANOVA for difference between placebo and each dose of DA-9701.

In case of significant between-group differences, Dunnett's method using the placebo group as control was applied for multiple comparison. The intra-group change in each group was assessed using paired t-test or Wilcoxon signed rank test.

	<p>4. Subgroup analysis</p> <p>1) Response rate and improvement of 8 dyspepsia symptoms in NDI-K index per sex</p> <p>Response rate and improvement of 8 dyspepsia symptoms in NDI-K index per sex</p> <p>The Intention-To-Treat population was divided into male and female subsets. The response rate and improvement of 8 dyspepsia symptoms in NDI-K index per sex were analyzed following the analysis method described in primary endpoint and other endpoints.</p> <p>2) Total score change of bothersomeness of 8 FD symptoms according to stricter inclusion criteria</p> <p>Inclusion criterion 3 (subject with 3 points or higher in intensity or bothersomeness of at least 1 of 8 FD symptoms) was changed to 'subject with 3 points or higher in bothersomeness of at least 1 of 8 FD symptoms'. Total score change of bothersomeness of 8 FD symptoms according to stricter inclusion criteria were analyzed based on this subset.</p> <p>Descriptive statistics (number of subjects, mean, standard deviation, median, minimum, maximum) of the total score of bothersomeness of 8 FD symptoms at each visit is presented. The total score change of bothersomeness in 8 FD symptoms from Visit 2 (before administration) to Visit 3 and 4 were compared between each dose of DA-9701 using ANOVA.</p> <p>The intra-group change in each group was assessed using paired -t-test.</p> <p>5. Safety evaluation</p> <p>1) Subjective or objective adverse event analysis</p> <p>The 90% exact confidence interval of subjects with at least 1 adverse event (AE) and subjects with at least 1 AE related to the investigational drug is presented. Exact test was used to compare between-group differences. In addition, to evaluate linear relationship between AE rate and the dose, Cochran-Armitage test was performed. The number of cases (%) and number of events (%) of serious adverse events (SAEs) were provided per SOC (System Organ Class) and PT (Preferred Term).</p> <p>2) Vital signs, electrocardiography, laboratory tests, body weight</p> <p>Descriptive statistics of continuous data per visit is presented. The difference before and after administration of the investigational drug was compared using paired t-test or Wilcoxon signed rank test and between-group differences were compared using ANOVA. Subjects were categorized as normal or abnormal depending on their laboratory results. The numbers of subjects changing from normal to abnormal and abnormal to normal were compared using McNemar test.</p>
<p>19. Demographic indicators of the investigated population</p>	<p>The median of mean age was 37 years in placebo group, 35.5 in DA-9701 22.5 mg group, 40.0 in DA-9701 45 mg group, and 32.5 in DA-9701 90 mg group. Between-group differences were not significant (p=0.1490). The mean height (p=0.2341) and mean body weight (p=0.1042) also showed no significant between-group differences.</p> <p>The majority of subjects of this study were married (65.22% in placebo group, 58.70% in DA-9701 22.5 mg group, 73.91% in DA-9701 45 mg group, and 60.87% in DA-9701 90 mg), most were non-smokers (82.61% in placebo group, 84.78% in DA-9701 22.5 mg group, 84.78% in DA-9701 45 mg group,</p>

(gender, age, race, etc.)	<p>and 80.43% in DA-9701 90 mg group). There were no significant differences in terms of marital status and smoking between groups ($p=0.4619$, $p=0.7528$, respectively).</p> <p>The rate of subjects with alcohol intake was 52.17% in placebo group, 56.52% in DA-9701 22.5 mg group, 54.35% in DA-9701 45 mg group, and 58.70% in DA-9701 90 mg group and between- group differences were not significant ($p=0.9319$).</p>
20. Results of efficiency	<p>The primary endpoint of this study was the response rate of improvement of 8 FD symptoms in NDI-K index (pain in upper abdomen, discomfort in upper abdomen, burning in upper abdomen, early satiety, postprandial fullness, pressure in upper abdomen, bloating or distention in upper abdomen, nausea). The response rate was defined as the rate of subjects with at least 50% reduction in the sum of frequency, intensity, and bothersomeness scores of 8 FD symptoms at Visit 4 (after treatment) compared to Visit 2 (before treatment).</p> <p>To identify variables that affect the primary endpoint, logistic regression model was used. Evaluation of interaction between treatment group, demographic data and baseline characteristics showed no variables affecting primary endpoint.</p> <p>The response rate of each group was 73.91% in placebo group, 67.39% in DA-9701 22.5 mg group, 61.90% in DA-9701 45 mg group, and 73.91% in DA-9701 90 mg group and between- group differences were not statistically significant ($p=0.5555$).</p> <p>The secondary endpoint was the sum of frequency, intensity, and bothersomeness scores of 8 FD symptoms of NDI-K index. Analysis showed that the median of change in the score from baseline to Visit 4 significantly decreased in all groups, however, between-group differences were not significant ($p=0.6866$).</p> <p>Another secondary endpoint was the subscale score and total score of NDI-K Quality of Life. Analysis showed that the mean of change in quality of life score from baseline to Visit 4 significantly increased in all groups, however, between-group differences were not significant ($p=0.6402$). Tension/sleep, interference with daily activities, eating/drinking, knowledge/control, and work/study subscales all showed significant intra-group increase in score from baseline to Visit 4, however, between-group differences were not significant ($p=0.5404$, $p=0.8091$, $p=0.4744$, $p=0.9505$, $p=0.1633$, respectively).</p> <p>The median of patient symptom improvement was 63.69% in placebo group, 64.90% in DA-9701 22.5 mg group, 71.92% in DA-9701 45 mg group, and 62.79% in DA-9701 90 mg group, with DA- 9701 45 mg showing higher improvement compared to other groups, however, between- group differences were not significant ($p=0.7131$).</p> <p>The median of Patient's global assessment was at least 3 points (moderate response) in all groups and between-group differences were not significant($p=0.7223$).</p> <p>Response rate measured by Investigator's global assessment was 78.26% in placebo group, 78.26% in DA-9701 22.5 mg group, 73.81% in DA-9701 45 mg group, and 73.91% in DA-9701 90 mg group, with placebo and DA-9701 22.5 mg having higher response rates compared to DA-9701 45 mg and 90 mg,</p>

	<p>however, between-group differences in response rate were not significant ($p=0.9236$).</p> <p>The mean of change in postprandial fullness/early satiety score from baseline to Visit 4 significantly decreased in all groups, and between-group differences were not significant ($p=0.5903$).</p> <p>The median of total score change in 15 dyspepsia symptoms of NDI-K index from baseline to Visit 4 significantly decreased in all groups, and between-group differences were not significant ($p=0.6782$).</p> <p>Looking at improvement in 8 FD symptoms at Visit 4, 'moderate effect' was the most common in placebo group with 45.65% of subjects. 'Marked effect' was the most common in the 3 doses of DA-9701 (22.5 mg, 45 mg, and 90 mg) with 39.13%, 35.71%, and 47.83% of subjects, respectively. However, between-group differences in improvement distribution were not significant ($p=0.4160$).</p> <p>Looking at improvement of 15 dyspepsia symptoms of each group at Visit 4, 'moderate effect' was the most frequent in placebo group with 36.96% of subjects. 'Marked effect' was the most common in the 3 doses of DA-9701 (22.5 mg, 45 mg, and 90 mg) with 41.30%, 35.71%, and 41.30% of subjects, respectively. However, between-group differences in improvement distribution were not significant ($p=0.7385$).</p> <p>Analysis of sum of frequency, intensity, and bothersomeness scores of 15 dyspepsia symptoms of NDI-K index showed between-group differences in change from baseline to Visit 4 in all symptoms were not significant.</p> <p>Analysis of the response rate of improvement in 8 FD symptoms and improvement per sex showed that in each sex subsets, between-group differences in symptom improvement distribution and response rate were not significant.</p> <p>Analysis of total score change of bothersomeness of 8 FD symptoms according to stricter inclusion criteria showed that DA-9701 90 mg group had the highest improvement in bothersomeness.</p>
21. Results of safety	<p>Safety evaluation included 182 subjects and excluded 2 (DA-9701 45 mg group, FD-1-63, FD-3-26) that were not given a single dose of the investigational product.</p> <p>The median of number of investigational drugs used per subject during the study period was 80.5 in placebo group, 79.5 in DA-9701 22.5mg group, 80 in DA-9701 45mg group and 81 in DA-9701 90mg group. Between-group differences were not significant ($p=0.3864$).</p> <p>A total of 316 AEs occurred in 113 subjects out of 182 (62.1%). Of these, 27 subjects were on placebo (58.7%, 74 events), 35 on DA-9701 22.5mg (76.1%, 77 events), 26 on DA-9701 45mg (59.1%, 83 events), and 25 on DA-9701 90mg group (54.3%, 82 events). Between-group differences in AE occurrence were not significant ($p=0.1368$).</p> <p>One SAE occurred in 1 subject DA-9701 45 mg group [1 subject (2.3%, 1 events)] in out of 182 (0.5%). The occurrence of SAE (90% exact confidence interval) was 2.3% (0.1%, 10.3%). The cause of SAE was hospitalization due</p>

to pain related to endometriosis and was deemed not related to the investigational drug considering medical history.

A total of 52 ADRs occurred in 34 subjects out of 182 (18.7%). Of these 9 subjects were on placebo (19.6%, 10 events), 8 on DA-9701 22.5mg (17.4%, 9 events), 9 on DA-9701 45mg (20.5%, 23 events), and 8 on DA-9701 90mg group (17.4%, 10 events).

Looking closely at AEs occurring in each group, Abdominal pain upper of Gastrointestinal disorders category was the most common in placebo group, occurring in 12 subjects (26.1%, 15 events).

Abdominal discomfort of Gastrointestinal disorder category was the most common in DA- 9701 22.5mg group, occurring in 9 (19.6%, 9 events). Nausea of gastrointestinal disorders category was the most frequent in DA-9701 45mg group, occurring in 7 subjects (15.9%, 8 events) and, Regurgitation of Gastrointestinal disorders category was the most common in DA-9701 90mg group, occurring in 7 (15.2%, 8 events).

Looking closely at ADRs occurring in each group, Gastrointestinal disorders and Investigations category ADRs were the most common in placebo, occurring in 5 (10.9%, 5 events) and 3 subjects (6.5%, 4 events), respectively. Diarrhoea of Gastrointestinal disorders category and blood prolactin increased of Investigations category were the most frequent in DA-9701 22.5mg group, each occurring in 3 (6.5%, 3 events) subjects. Diarrhoea, early satiety of Gastrointestinal disorders category and blood creatine phosphokinase increased of Investigations category were the most common in DA-9701 45mg group, occurring in 2 (4.5%, 2 events), 2 (4.5%, 4 events), and 2 subjects (4.5%, 2 events), respectively. Blood prolactin increased of Investigations category was the most common in DA-9701 90mg group, occurring in 5 subjects (10.9%, 5 events).

As for mild ADRs in placebo group, bowel sounds abnormal, constipation, diarrhoea of Gastrointestinal disorders category and headache of Nervous system disorders each occurred in 1 subject (2.2%). Likewise, as for moderate ADRs, eructation, early satiety of Gastrointestinal disorders category each occurred in 1 subject (2.2%). No subjects experienced severe ADRs.

Looking at mild ADRs in DA-9701 22.5 mg group, diarrhoea of Gastrointestinal disorders category occurred in 3 subjects (6.5%), abdominal distension of Gastrointestinal disorders category, and dizziness of Nervous system disorders each occurred in 1 subject (2.2%). In this group 1 subject (2.2%) had a moderate ADR, nausea of gastrointestinal disorders category. No subjects had severe ADRs.

Looking at mild ADRs in DA-9701 45 mg group, nausea, abdominal pain upper, early satiety, regurgitation, abdominal distension, diarrhoea, bowel sounds abnormal of Gastrointestinal disorders category, and dyspnoea of Respiratory, thoracic and mediastinal disorders category each occurred in 1 subject (2.3%). In this group, moderate ADRs, diarrhoea, eructation of Gastrointestinal disorders category each occurred in 1 subject (2.3%). One subject (2.3%) experienced a severe ADR, early satiety of Gastrointestinal disorders category.

	<p>Looking at mild ADRs in DA-9701 90 mg group, dyspnoea of Respiratory, thoracic and mediastinal disorders occurred in 1 subject (2.2%) and 1 subject (2.2%) had a moderate ADR, headache of Nervous system disorders. In this group, 1 subject (2.2%) had a severe ADR, constipation of Gastrointestinal disorders category.</p> <p>The between-groups differences in the median change of hematology, blood chemistry and other test results at Visit 3 and 4 from baseline were not statistically significant except for LDH and Sodium levels. LDH levels showed significant between-group differences in change from baseline to Visit 4 ($p=0.0244$), however, no significant differences were found between placebo and each dose of DA9701. Sodium levels showed significant between-group differences in change from baseline to Visit 3 ($p=0.0414$), however, no significant differences were found between placebo and each dose of DA-9701.</p> <p>All test values (hematology, blood chemistry, urinalysis and others) were categorized into normal and abnormal and the proportion of patients in each group who changed from normal to abnormal and abnormal to normal from baseline to Visit 4 were assessed. Significant changes were seen in Hb ($p=0.0253$) and TG ($p=0.0143$) values in placebo group. Hb ($p=0.0143$), LDH ($p=0.0253$), RBC (blood, $p=0.0339$), and Urobilinogen ($p=0.0455$) values showed significant change in DA-9701 22.5mg group, however, it was deemed not clinically significant. DA-9701 45mg and DA-9701 90mg groups showed no significant change in any of the test items.</p> <p>As for vital signs, there were no significant between-group differences in the change of the systolic blood pressure, diastolic blood pressure and pulse rate from baseline to Visit 3 and 4.</p> <p>There were no between-group differences in the change of body weight from baseline to Visit 4.</p> <p>In physical examination, only the musculoskeletal system showed change from baseline to Visit 4 in DA-9701 45mg group. One subject changed from normal to abnormal and 1 changed from abnormal to normal, however, between-group differences were not statistically significant ($p=1.0000$).</p>
22. Conclusion (assessment)	<p>Two meta-analyses and 45 published studies reported the placebo effect in FD to be 6-72% (Musial F et al., 2007). Thus, verification of efficacy against placebo is difficult in FD. The reason for such high placebo effect in FD is that the symptomatology varied widely between patients and even within a single patient. Considering no organic lesions are found on esophagogastroduodenoscopy, FD can be greatly impacted by the patient's mental and psychological state. Retrospective studies on previously released Mosapride and Itopride reported no superior effect compared to placebo (Hallerback BI et al., 2002; Talley NJ et al., 2008).</p> <p>In this study, the primary endpoint, secondary endpoint and additional analysis showed no statistically significant results. However, a previous study on Mosapride that used the same NDI-K index as an endpoint reported the response rate of improvement in 8 FD symptoms to be $67.4\% \pm 9.6\%$ and the total score change of 8 FD symptoms to be -27.1 ± 17.4 (Cho YK et al., 2004). Considering this study's result of DA-9701 90 mg group (73.91%, -</p>

25.13±15.37), it was deemed too early to determine the results of this study as negative. As FD has high placebo effect, future studies should select subjects with minimal placebo effect. Thus, this study strengthened the inclusion criteria and additionally analyzed 'total score change of bothersomeness of 8 FD symptoms'. As a result, the change in DA-9701 90 mg group was -9.92±5.56 points and change in placebo group was -7.19±4.37 (p=0.0570), which suggested market ability of DA-9701 90 mg as a FD treatment.

In safety evaluation, 52 ADRs occurred in 34 subjects out of 182 (18.7%). There were no between-group differences in terms of ADR rate in each group (90% exact confidence interval) (p=0.9808) nor a linear relationship (p=0.8905). In electrocardiography, QT prolongation was not observed. The increased prolactin level due to D2-antagonism, part of DA-9701's mechanism of action, occurred in 1 subject on placebo (2.2%), 3 on DA-9701 22.5 mg (6.5%), 1 on DA-9701 45 mg (2.3%), and 5 on DA-9701 90 mg (10.9%). No clinical symptoms related to increased prolactin level (lactation, etc.) were observed. Compared to literature on Itopride which reported the rate of increased prolactin level as 3.1~20.7% (Holtmann G et al. 2006, Talley NJ et al. 2008)11), 22), DA- 9701 may be considered relatively safe, however, further research is needed in this regard.

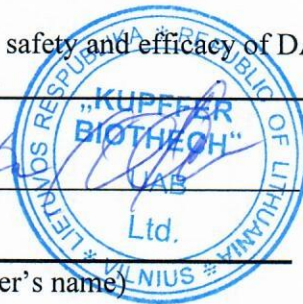
In conclusion, a Phase III trial comparing the safety and efficacy of DA-9701 to an active comparator is deemed necessary.

Applicant
(Registration
Certificate
holder)

Olga Alina

(signature)

(surname, name, father's name)



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

ЗВІТ № 1
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ФРІСТОМ
2. Заявник	КУПФЕР БІОТЕХ, УАБ, Литовська Республіка
3. Виробник	Донг-А СТ Ко., Лтд., Республіка Корея (2Ф Секція Б, 3Ф, 4Ф Секція Б) 200-23, Пексокгонден 1-ро, Собук-гу, Чхонан-сі, Чхунчхон-Намдо, Республіка Корея
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє) Інший лікарський засіб Нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер	1. Повна назва клінічного випробування -. Багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване, 4-тижневе клінічне дослідження фази II для оцінки ефективності та безпеки DA-9701 у пацієнтів з функціональною диспепсією 2. Кодовий номер клінічного випробування

Андрейко Г.Г.
Василь

клінічного випробування	-. DA9701_FD_II
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7.Період проведення клінічного випробування	з 8 жовтня 2007 р. по 18 липня 2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Корея
9. Кількість досліджуваних	запланована: 184 фактична: 184
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити ефективність і безпеку перорального введення досліджуваного препарату DA-9701 у таблетках у пацієнтів з функціональною диспепсією та визначити оптимальну дозу
11. Дизайн клінічного випробування	1. Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване, паралельне, порівняльне дослідження 2. Багатоцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	1. Критерії включення 1) Дорослі особи чоловічої та жіночої статі у віці 18 років і старше 2) Суб'єкт з принаймні одним з наступних 15 симптомів FD, що тривають протягом 3 місяців або більше протягом останніх 6 місяців; біль у верхній частині живота, дискомфорт у верхній частині живота, печіння у верхній частині живота, печія, судоми у верхній частині живота, біль у грудях, відчуття швидкого насичення, гірка на смак рідина, яка потрапляє в ротову порожнину, відчуття переповнення в животі, тиск у верхній частині живота, здуття живота у верхній частині живота, нудота, відрижка, блювання та утруднене дихання. 3) Суб'єкт з 3 балами (помірний рівень) або більше за інтенсивністю або 3 балами (досить високий рівень) або більше за спричиненням клопоту одного з наступних симптомів: біль у верхній частині живота, дискомфорт у верхній частині живота, печіння у верхній частині живота, відчуття швидкого насичення, відчуття переповнення в животі, тиск у верхній частині живота, здуття живота і нудота. 4) Суб'єкт без органічного ураження при ендоскопічному дослідженні 5) Суб'єкт, що дав добровільну письмову згоду на участь у даному випробуванні

Александр Т.Т.
Висоцький

	<p>2. Критерії виключення</p> <p>1) Суб'єкт в даний час приймає ліки для іншого дослідження або брав участь в іншому дослідженні протягом 4 тижнів до початку цього дослідження</p> <p>2) Жінки репродуктивного віку, які не використовують контрацепцію, а також вагітні жінки або жінки, які годують груддю</p> <p>3) Суб'єкт, який переніс операцію, яка може вплинути на моторику шлунково-кишкового тракту</p> <p>4) Суб'єкт з шлунковою кровотечею, кишковою непрохідністю або перфорацією тощо</p> <p>5) Суб'єкт з синдромом роздратованого кишечника або запальним захворюванням кишечника</p> <p>6) Суб'єкт, у якого були будь-які з наступних захворювань: рефлюксний езофагіт, гастродуоденальна виразка, аденокарцинома шлунка, аденокарцинома стравоходу, захворювання підшлункової залози тощо, які можуть бути органічною причиною диспепсії</p> <p>7) Суб'єкт з дисфункцією печінки (SGOT/SGPT принаймні в 2,5 рази вище, ніж ULN)</p> <p>8) Суб'єкт з порушенням функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові не менше ніж в 1,5 рази вище, ніж ULN)</p> <p>9) Суб'єкт з важким станом серця, легенів або ендокринної системи тощо</p> <p>10) Суб'єкт з психоневротичним захворюванням, залежністю від психоактивних речовин або алкоголізмом</p> <p>11) Суб'єкт в даний час приймає препарати, які можуть вплинути на оцінку ефективності досліджуваного препарату (модулятор моторики шлунково-кишкового тракту, антагоніст H2-рецепторів, інгібітор протонної помпи, нестероїдний протизапальний препарат, антихолінергічні препарати, еритроміцин, стероїди, антидепресанти та ін.)</p> <p>12) Суб'єкт визнаний непридатним для випробування на розсуд дослідника</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>1. Досліджуваний лікарський засіб -. DA-9701 таблетки</p> <p>2. Спосіб застосування -. Досліджуваний препарат застосовували перорально по 1 таблетці 3 рази на день до їди протягом 4 тижнів.</p> <p>3. Дозування: -. таблетки по 7,5 мг, по 15 мг, по 30 мг.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>1. Референтний препарат -. Плацебо</p> <p>2. Спосіб застосування -. Препарат плацебо застосовували перорально по 1 таблетці 3 рази на день до їди протягом 4 тижнів.</p>

Андрейко Т.Т.
Сидор

15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>1. Основний критерій оцінки -. Середнє значення реакції поліпшення 8 симптомів FD</p> <p>2. Вторинний критерій оцінки 1) Загальна зміна оцінки 8 симптомів FD 2) Зміна шкали оцінки якості життя за індексом NDI-K 3) Оцінка швидкості поліпшення стану пацієнта 4) Загальна оцінка, проведена пацієнтом 5) Загальна оцінка, проведена дослідником 6) Загальна зміна оцінки відчуття переповнення в животі та швидкого насичення 7) Загальна зміна оцінки 8 симптомів FD</p> <p>3. Інші критерії оцінки 1) Поліпшення 8 симптомів диспепсії за індексом NDI-K 2) Поліпшення 15 симптомів диспепсії за індексом NDI-K 3) Зміна оцінки 15 симптомів диспепсії за індексом NDI-K</p> <p>4. Аналіз підгруп 1) Поліпшення 8 симптомів диспепсії за індексом NDI-K і середнім значенням позитивної реакції кожної статі 2) Загальна зміна спричинення клопоту 8 симптомів FD відповідно до більш суворих критеріїв включення</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>1. Суб'єктивний або об'єктивний аналіз побічних явищ</p> <p>2. Показники життєдіяльності, електрокардіографія, лабораторні аналізи, маса тіла</p>
18. Статистичні методи	<p>1. Основний критерій оцінки Ефективність оцінювалася на основі зміни сумарної оцінки частоти, інтенсивності та спричинення клопоту 8 симптомів FD за NDI-K (біль у верхній частині живота, дискомфорт у верхній частині живота, печіння у верхній частині живота, відчуття швидкого насичення, відчуття переповнення в животі, тиск у верхній частині живота, здуття у верхній частині живота й нудота).</p> <p>Використання суми оцінки 8 симптомів після лікування порівняно з оцінкою до лікування,</p> <ul style="list-style-type: none"> - "виражений ефект" визначався як загальне зниження оцінки на 75% і більше, - "помірний ефект" визначався як зниження не менше ніж на 50%, але менше ніж на 75%, - "м'який ефект" визначався як зниження не менше ніж на 25% і менше ніж на 50%, - і "відсутність ефекту або загострення" було визначено як зниження менше ніж на 25%. Представлено частоту (N) і відсоток (%) пацієнтів з не менш ніж 50%-вим зниженням загальної оцінки 8 симптомів FD при 4 візиті (після лікування) порівняно з 2 візитом (до лікування). Для порівняння середнього значення реакції між плацебо і кожною дозою DA-9701

Григорук
Григорук

використовували тест хі-квадрат або точний критерій. У разі значних міжгрупових відмінностей для багаторазового порівняння використовувався поетапний метод Бонферроні.

2. Вторинний критерій оцінки

1) Загальна зміна оцінки 8 симптомів FD

Була представлена описова статистика (кількість випробовуваних, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум, максимум) загальної оцінки 8 симптомів FD при кожному відвідуванні. Дисперсійний аналіз ANOVA був використаний для порівняння середньої зміни загальної оцінки 8 симптомів FD від візиту 2 до візиту 3 та 4 між групами. У разі значних міжгрупових відмінностей для багаторазового порівняння застосовувався метод Даннета з використанням групи плацебо в якості контролю. Внутрішньогрупові зміни в кожній групі оцінювалися за допомогою парного t-критерію або знакового рангового критерію Вілкоксона.

2) Шкала оцінки якості життя за індексом NDI-K

Представлена описова статистика (кількість випробовуваних, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум, максимум) оцінки субшкали NDI-K та загального NDI-K кожного відвідування. Загальна оцінка кожної субшкали NDI-K і загальний NDI-K при 3-ому та 4-ому відвідуваннях в порівнянні з 2-им аналізувалися за допомогою ANOVA.

У разі значних міжгрупових відмінностей для багаторазового порівняння застосовувався метод Даннета з використанням групи плацебо в якості контролю.

Внутрішньогрупові зміни в кожній групі оцінювалися за допомогою парного t-критерію або знакового рангового критерію Вілкоксона.

3) Оцінка швидкості поліпшення стану пацієнта

Питання "Чи поліпшило вчорашнє лікування ваші симптоми в адекватній мірі?" (Відповідь "Так" або "Ні") використовувалось для порівняння % денного адекватного полегшення.

Представлена описова статистика (кількість випробовуваних, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум, максимум) швидкості поліпшення стану пацієнта при кожному відвідуванні. Для порівняння середнього значення покращення між плацебо і кожною дозою DA-9701 за відвідування, був використаний дисперсійний аналіз ANOVA.

У разі значних міжгрупових відмінностей для багаторазового порівняння застосовувався метод Даннета з використанням групи плацебо в якості контролю.

4) Загальна оцінка, проведена пацієнтом

Пацієнт оцінював ефект досліджуваного препарату після 4-тижневої терапії за 7-бальною шкалою Лікерта*.

* 7-бальна шкала Лікерта: відсутність реакції або загострення, незначна реакція, слабка реакція, помірна реакція, зовсім слабка реакція, сильна реакція, повноцінна реакція або

Михайло Т. Т.
Девелопмент

відсутність симптомів

Представлена описова статистика (кількість випробовуваних, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум, максимум) Глобальної оцінки пацієнта. Оскільки Глобальна оцінка пацієнта включала порядкові змінні, для порівняння міжгрупових відмінностей застосовувався критерій Краскала-Волліса. У разі істотних міжгрупових відмінностей для парного порівняння використовувався знаковий ранговий критерій Вілкоксона, а для коригування рівня значущості - поетапний метод Бонферроні. Крім того, була представлена Глобальна оцінка пацієнта за кожною групою, а також частота (N) і частка (%) кожного питання.

5) Загальна оцінка, проведена дослідником

Після 4 тижнів лікування дослідник оцінив ефективність як "значно поліпшену, дещо поліпшену, без поліпшення і погіршену". Оцінка "дещо поліпшена або краще" вважалася ефективною.

У глобальній оцінці дослідника були вказані частота (N) і частка (%) оцінюваних випробовуваних як принаймні "дещо поліпшена". Для порівняння різниці в частоті реакції між плацебо та кожною дозою DA-9701 використовували тест хі-квадрат або точний критерій. У разі значних міжгрупових відмінностей для багаторазового порівняння використовувався поетапний метод Бонферроні. Якщо аналіз включав перегляд змінної, що впливає на первинну кінцеву точку, то для вимірювання різниці в частоті реакції між плацебо і кожною дозою DA-9701 використовувався логістичний регресійний аналіз.

6) Загальна зміна оцінки відчуття переповнення в животі, швидкого насичення

Представлена описова статистика (кількість випробовуваних, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум, максимум) суми оцінок симптомів відчуття переповнення в животі та швидкого насичення серед 15 симптомів індексу NDI-K за відвідування. Зміну суми оцінок симптомів відчуття переповнення в животі та швидкого насичення при 3-ому та 4-ому відвідуваннях порівняно з 2-им (до лікування) аналізували за допомогою ANOVA щодо різниці між плацебо і кожною дозою DA-9701.

У разі значних міжгрупових відмінностей для багаторазового порівняння застосовувався метод Даннета з використанням групи плацебо в якості контролю.

Внутрішньогрупові зміни в кожній групі оцінювалися за допомогою парного t-критерію або знакового рангового критерію Вілкоксона.

7) Загальна зміна оцінки 15 симптомів диспепсії за індексом NDI-K

Представлена описова статистика (кількість випробовуваних, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум, максимум) суми оцінок частоти, інтенсивності та тривожності 15 симптомів за індексом NDI-K за відвідування. Зміну суми оцінок частоти, інтенсивності та спричинення

Мисисот-Т
Олеся

клопоту 15 симптомів при 3-ому та 4-ому відвідуваннях порівняно з 2-им було проаналізовано за допомогою ANOVA для визначення різниці між плацебо і кожною дозою DA-9701. У разі значних міжгрупових відмінностей для багаторазового порівняння застосовувався метод Даннета з використанням групи плацебо в якості контролю. Внутрішньогрупові зміни в кожній групі оцінювалися за допомогою парного t-критерію або знакового рангового критерію Вілкоксона.

3. Інші критерії оцінки

1) Поліпшення 8 симптомів диспепсії за індексом NDI-K

Представлені частота (N) та частка (%) категорії ефекту при кожному відвідуванні кожної групи. Для порівняння середнього значення реакції між плацебо і кожною дозою DA-9701 використовували тест хі-квадрат або точний критерій. У разі істотних міжгрупових відмінностей для парного порівняння між плацебо та кожною дозою DA-9701 використовували тест хі-квадрат або точний критерій, а для коригування рівня значущості - поетапний метод Бонферроні.

2) Поліпшення 15 симптомів диспепсії за індексом NDI-K

Представлені частота (N) та частка (%) категорії ефекту при кожному відвідуванні кожної групи. Для порівняння середнього значення реакції між плацебо і кожною дозою DA-9701 використовували тест хі-квадрат або точний критерій. У разі істотних міжгрупових відмінностей для парного порівняння між плацебо та кожною дозою DA-9701 використовували тест хі-квадрат або точний критерій, а для коригування рівня значущості - поетапний метод Бонферроні.

3) Зміна оцінки 15 симптомів диспепсії за індексом NDI-K

Представлена описова статистика (кількість випробовуваних, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум, максимум) суми оцінок частоти, інтенсивності та спричинення клопоту 15 симптомів за індексом NDI-K за кожен симптом за відвідування. Частота, інтенсивність і спричинення клопоту кожного симптому при 3-ому та 4-ому відвідуваннях порівняно з 2-им (до лікування) були проаналізовані за допомогою аналізу ANOVA на предмет різниці між плацебо і кожною дозою DA-9701. У разі значних міжгрупових відмінностей для багаторазового порівняння застосовувався метод Даннета з використанням групи плацебо в якості контролю. Внутрішньогрупові зміни в кожній групі оцінювалися за допомогою парного t-критерію або знакового рангового критерію Вілкоксона.

4. Аналіз підгруп

1) Частота реакції та поліпшення 8 симптомів диспепсії за індексом NDI-K для кожної статі

Частота реакції та поліпшення 8 симптомів диспепсії за індексом NDI-K для кожної статі

Населення з наміром пройти терапію було розділене на чоловічу та жіночу підгрупи.

Частота реакції та поліпшення 8 симптомів диспепсії за

Григорук Олександр
1.1

	<p>індексом NDI-K в залежності від статі були проаналізовані відповідно до аналітичного методу, описаного в розділі первинної кінцевої точки та інших кінцевих точок.</p> <p>2) Загальна зміна спричинення клопоту 8 симптомів FD відповідно до більш суворих критеріїв включення Критерій включення 3 (суб'єкт з 3 балами або вище за інтенсивністю або рівнем спричинення клопоту принаймні 1 з 8 симптомів FD) був змінений на "суб'єкт з 3 балами або вище за рівнем спричинення клопоту принаймні 1 з 8 симптомів FD". На основі цієї підмножини були проаналізовані зміни сумарного балу спричинення клопоту 8 симптомів FD за більш суворими критеріями включення.</p> <p>Була представлена описова статистика (кількість випробовуваних, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум, максимум) загальної оцінки 8 симптомів FD при кожному відвідуванні. Загальна зміна балів спричинення тривожності з 8 симптомами ФД протягом періоду від 2-ого візиту (до введення) до 3-го і 4-го порівнювалася між кожною дозою DA-9701 з використанням дисперсійного аналізу ANOVA.</p> <p>Внутрішньогрупові зміни в кожній групі оцінювалися за допомогою парного t-критерію.</p> <p>5. Оцінка безпеки</p> <p>1) Суб'єктивний або об'єктивний аналіз побічних явищ Було використано точний 90%-вий довірчий інтервал випробовуваних з не менш ніж 1 побічним явищем (ПЯ) і випробовуваних з не менше ніж 1 ПЯ, пов'язаним з досліджуваним препаратом, представлений точним тестом, для порівняння міжгрупових відмінностей. Крім того, для оцінки лінійної залежності між частотою ПЯ та дозою проводили тест Кокрана-Армітіджа. Кількість випадків (%) і кількість явищ (%) серйозних побічних явищ (СПЯ) були представлені по SOC (Клас системних органів) і РТ (переважний термін).</p> <p>2) Представлені показники життєдіяльності, електрокардіографія, лабораторні дослідження, описова статистика маси тіла безперервних даних за одне відвідування. Відмінності до та після введення досліджуваного препарату порівнювали за допомогою парного t-критерію, знакового рангового критерію Вілкоксона, а міжгрупові відмінності - за допомогою аналізу ANOVA. Випробовувані були класифіковані як нормальні або ненормальні в залежності від їх лабораторних результатів. Кількість випробовуваних, що змінюються від нормального до ненормального і від ненормального до нормального, порівнювалася за допомогою тесту МакНемара.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Медіана середнього віку становила 37 років у групі плацебо, 35,5 - у групі DA-9701 22,5 мг, 40,0 - у групі DA-9701 45 мг та 32,5 - у групі DA-9701 90 мг. Міжгрупові відмінності не були істотними (p=0,1490). Середній зріст (p=0,2341) і середня маса тіла (p=0,1042) також не виявили істотних міжгрупових відмінностей.</p>

Александр Г. Г.
Генеральний директор

	<p>Більшість випробовуваних цього дослідження були одружені (65,22% в групі плацебо, 58,70% в групі DA-9701 22,5 мг, 73,91% в групі DA-9701 45 мг і 60,87% в групі DA-9701 90 мг), більшість не були курцями (82,61% в групі плацебо, 84,78% в групі DA-9701 22,5 мг, 84,78% в групі DA-9701 45 мг і 80,43% в групі DA-9701 90 мг). Значущих відмінностей за критеріями сімейного стану та паління між групами не було ($p=0,4619$, $p=0,7528$ відповідно).</p> <p>Частота вживання алкоголю склала 52,17% в групі плацебо, 56,52% в групі DA-9701 22,5 мг, 54,35% в групі DA-9701 45 мг і 58,70% в групі DA-9701 90 мг, і міжгрупові відмінності не були значущими ($p=0,9319$).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинною кінцевою точкою цього дослідження була частота реакції на поліпшення 8 симптомів FD за індексом NDI-K (біль у верхній частині живота, дискомфорт у верхній частині живота, печіння у верхній частині живота, швидке насичення, відчуття переповнення в животі, тиск у верхній частині живота, здуття живота або здуття у верхній частині живота, нудота). Частота реакції визначалася як частота у пацієнтів з не менш ніж 50%-вим зниженням суми показників частоти, інтенсивності та спричинення клопоту 8 симптомів FD при 4-ому візиті (після лікування) порівняно з 2-им візитом (до лікування).</p> <p>Для виявлення змінних, що впливають на первинну кінцеву точку, була використана модель логістичної регресії. Оцінка взаємодії між групою лікування, демографічними даними та вихідними характеристиками не виявила змінних, що впливають на первинну кінцеву точку.</p> <p>Частота реакції кожної групи склала 73,91% в групі плацебо, 67,39% в групі DA-9701 22,5 мг, 61,90% в групі DA-9701 45 мг і 73,91% в групі DA-9701 90 мг, і міжгрупові відмінності не були статистично значущими ($p=0,5555$).</p> <p>Вторинною кінцевою точкою була сума показників частоти, інтенсивності та спричинення клопоту 8 симптомів FD за індексом NDI-K. Аналіз показав, що медіана зміни бала від вихідного рівня до 4-го візиту значно знизилась у всіх групах, проте міжгрупові відмінності не були значущими ($p=0,6866$).</p> <p>Іншою вторинною кінцевою точкою був бал субшкали й загальний бал оцінки якості життя за індексом NDI-K. Аналіз показав, що середня зміна показника якості життя від вихідного рівня до 4-го візиту істотно збільшилась у всіх групах, проте міжгрупові відмінності не були значущими ($p=0,6402$). Всі субшкали, напруги/сну, втручання в повсякденну діяльність, їжі/напоїв, знання/контролю та роботи/навчання, показали значне внутрішньогрупове збільшення балів від вихідного рівня до 4-го візиту, проте міжгрупові відмінності не були значущими ($p=0,5404$, $p=0,8091$, $p=0,4744$, $p=0,9505$, $p=0,1633$ відповідно).</p> <p>Медіана поліпшення симптомів у пацієнтів становила 63,69% у групі плацебо, 64,90% у групі DA-9701 22,5 мг, 71,92% у групі DA-9701 45 мг та</p>

Андрійко І.І.
Кеєєєє

62,79% у групі DA-9701 90 мг, причому група DA-9701 45 мг показала більш високе поліпшення порівняно з іншими групами, проте міжгрупові відмінності не були значущими (p=0,7131).

Медіана глобальної оцінки пацієнта склала не менше 3 балів (помірна відповідь) у всіх групах, а міжгрупові відмінності не були значущими (p=0,7223).

Частота реакції, виміряна глобальною оцінкою дослідника, склала 78,26% в групі плацебо, 78,26% в групі DA-9701 22,5 мг, 73,81% в групі DA-9701 45 мг і 73,91% в групі DA-9701 90 мг, причому плацебо і DA-9701 22,5 мг мали більш високі частоти реакції в порівнянні з DA-9701 45 мг і 90 мг, однак міжгрупові відмінності в частоті реакції не були значущими (p=0,9236).

Середнє значення зміни показника відчуття переповнення в животі/швидкого насичення від вихідного рівня до 4-го візиту істотно знизилося в усіх групах, а міжгрупові відмінності не були значущими (p=0,5903).

Медіана зміни загального бала по 15 симптомах диспепсії за індексом NDI-K від вихідного рівня до 4-го візиту істотно знизилася у всіх групах, а міжгрупові відмінності не були значущими (p=0,6782).

Дивлячись на поліпшення 8 симптомів FD на 4-му візиті, "помірний ефект" був найбільш частим в групі плацебо у 45,65% випробовуваних. "Виразений ефект" був найбільш поширений в 3 дозах DA-9701 (22,5 мг, 45 мг і 90 мг) у 39,13%, 35,71% і 47,83% випробовуваних відповідно. Однак міжгрупові відмінності в розподілі поліпшень не були значущими (p=0,4160).

Дивлячись на поліпшення 15 симптомів диспепсії в кожній групі на 4-му візиті, "помірний ефект" був найбільш частим у групі плацебо в 36,96% випробовуваних. "Виразений ефект" був найбільш поширений в 3 дозах DA-9701 (22,5 мг, 45 мг і 90 мг) у 41,30%, 35,71% і 41,30% випробовуваних відповідно. Однак міжгрупові відмінності в розподілі поліпшень не були значущими (p=0,7385).

Аналіз суми балів частоти, інтенсивності та спричинення клопоту 15 симптомів диспепсії за індексом NDI-K показав, що міжгрупові відмінності при зміні від вихідного рівня до 4-го візиту за всіма симптомами не були значущими.

Аналіз частоти реакції на поліпшення 8 симптомів FD та поліпшення за статтю показав, що в кожній статевій підгрупі міжгрупові відмінності в розподілі поліпшення симптомів і частоті реакції не були значущими.

Аналіз зміни загального бала за спричиненням клопоту з 8 симптомів FD відповідно до більш суворих критеріїв включення показав, що група DA-9701 90 мг мала найбільше поліпшення симптому спричинення клопоту.

*Анна О.Т.
Василь*

21. Результати безпеки

В оцінку безпеки було включено 182 суб'єктів і виключено 2 (Група DA-9701 45 мг, FD-1-63, FD-3-26), яки не отримали жодної дози досліджуваного препарату.

Медіана кількості досліджуваних препаратів, використаних одним випробовуваним протягом досліджуваного періоду, склала 80,5 в групі плацебо, 79,5 в групі DA-9701 22,5 мг, 80 в групі DA-9701 45 мг і 81 в групі DA-9701 90 мг. Міжгрупові відмінності не були істотними (p=0,3864).

В цілому 316 побічних явищ (ПЯ) мали місце у 113 з 182 випробовуваних (62,1%). З них 27 випробовуваних приймали плацебо (58,7%, 74 випадки), 35 - DA-9701 22,5 мг (76,1%, 77 випадків), 26 - DA-9701 45 мг (59,1%, 83 випадки) і 25 - DA-9701 90 мг (54,3%, 82 випадки). Міжгрупові відмінності в частоті виникнення ПЯ не були значущими (p=0,1368).

Одне серйозне ПЯ трапилось у 1 суб'єкта групи DA-9701 45 мг групи [1 суб'єкт (2,3%, 1 випадок)] зі 182 (0,5%). Виникнення серйозних ПЯ (90-вий точний довірчий інтервал) становило 2.3% (0,1%, 10,3%). Причиною серйозного ПЯ була госпіталізація через біль, пов'язаний з ендометріозом, і вважалось, що вона не пов'язана з досліджуваним препаратом, враховуючи історію хвороби.

В цілому мали місце 52 побічні реакції (ПР) у 34 з 182 випробовуваних (18,7%). З них 9 випробовуваних приймали плацебо (19,6%, 10 випадків), 8 - DA-9701 22,5 мг (17,4%, 9 випадків), 9 - DA-9701 45 мг (20,5%, 23 випадки) і 8 - DA-9701 90 мг (17,4%, 10 випадків).

При уважному розгляді ПЯ, що зустрічаються в кожній групі, біль в животі, що відноситься до категорії шлунково-кишкових розладів, була найбільш поширеною в групі плацебо і зустрічалась у 12 випробовуваних (26,1%, 15 випадків).

Абдомінальний дискомфорт категорії шлунково-кишкових розладів був найбільш поширений у групі DA-9701 22,5 мг і зустрічався у 9 випробовуваних (19,6%, 9 випадків). Нудота категорії шлунково-кишкових розладів була найбільш частою в групі DA-9701 45 мг, зустрічалась у 7 випробовуваних (15,9%, 8 випадків), а відрижка категорії шлунково-кишкових розладів була найбільш частою в групі DA-9701 90 мг, і зустрічалась у 7 (15,2%, 8 випадків).

При уважному розгляді ПР, що зустрічаються в кожній групі, шлунково-кишкові розлади і дослідження категорії ПР були найбільш поширеними у групі плацебо, зустрічаючись у 5 (10,9%, 5 випадків) і 3 випробовуваних (6,5%, 4 випадки) відповідно. Діарея категорії шлунково-кишкових розладів і підвищення рівня пролактину крові категорії досліджень були найбільш частими в групі DA-9701 22,5 мг, і кожне ПЯ зустрічалось у 3 (6,5%, 3 випадки) випробовуваних. Діарея, швидке насичення категорії шлунково-кишкових розладів і підвищення креатинфосфокінази крові категорії досліджень

Handwritten signature and date: 11/11/11

траплялися найчастіше в групі DA-9701 45 мг, зустрічаючись у 2 (4,5%, 2 випадки), 2 (4,5%, 4 випадки) і 2 випробовуваних (4,5%, 2 випадки) відповідно. Підвищення рівня пролактину крові категорії досліджень було найбільш поширеним у групі DA-9701 90 мг, і зустрічалось у 5 випробовуваних (10,9%, 5%).

Стосовно легких ПР в групі плацебо, у 1 випробовуваного (2,2%) спостерігалися аномальні кишкові шуми, закреп, діарея категорії шлунково-кишкових розладів і головний біль категорії розладів нервової системи. Аналогічно, стосовно помірних ПР, відрижки, швидкого насичення категорії шлунково-кишкових розладів, кожна з них зустрічалася у 1 суб'єкта (2,2%). У жодного з випробовуваних не спостерігалось тяжких ПР.

При розгляді легких ПР у групі DA-9701 22,5 мг діарея категорії шлунково-кишкових розладів спостерігалася у 3 суб'єктів (6,5%), здуття живота категорії шлунково-кишкових розладів і запаморочення категорії розладів нервової системи - у 1 суб'єкта (2,2%). У цій групі 1 випробовуваний (2, 2%) мав помірну ПР, нудоту категорії шлунково-кишкових розладів. У жодного з випробовуваних не спостерігалось тяжких ПР.

При огляді легких ПР в групі DA-9701 45 мг нудота, біль у верхній частині живота, швидке насичення, відрижка, здуття живота, діарея, аномальні кишкові шуми по категорії шлунково-кишкових розладів, а також задишка по категорії дихальних, грудних і середостінних розладів спостерігалися у 1 суб'єкта (2,3%). У цій групі помірні ПР, діарея, відрижка категорії шлунково-кишкових розладів зустрічалися у 1 суб'єкта (2,3%). У одного випробовуваного (2,3%) спостерігалася тяжка ПР, швидке насичення категорії шлунково-кишкових розладів.

При огляді легких ПР в групі DA-9701 90 мг задишка категорії дихальних, грудних і середостінних розладів спостерігалася у 1 суб'єкта (2,2%), а у 1 суб'єкта (2,2%) спостерігалася помірна ПР, головний біль категорії розладів нервової системи. У цій групі 1 випробовуваний (2,2%) мав тяжку ПР, закреп категорії шлунково-кишкових розладів.

Відмінності між групами в медіані зміни гематологічних, хімічних показників крові та інших результатів аналізів на 3-му і 4-му візитах від вихідного рівня не були статистично значущими, за винятком рівня ЛДГ та натрію. Рівні ЛДГ показали значні міжгрупові відмінності в зміні від вихідного рівня до 4-го візиту ($p=0,0244$), проте між плацебо і кожною дозою DA-9701 значущих відмінностей не було виявлено. Рівні натрію показали значні міжгрупові відмінності в зміні від вихідного рівня до 3-го візиту ($p=0,0414$), проте між плацебо і кожною дозою DA-9701 значущих відмінностей не було виявлено.

Всі значення тестів (загальний, біохімічний аналізи крові, аналіз сечі тощо) були розділені на нормальні та ненормальні, і була оцінена частка пацієнтів у кожній групі, результати яких змінилися від нормальних до ненормальних і від ненормальних

*Андрейко Г.Т.
Дітяк*

	<p>до нормальних від вихідного рівня до 4-го візиту. Істотні зміни спостерігалися в значеннях Hb ($p=0,0253$) і TG ($p=0,0143$) в групі плацебо. Значення Hb ($p=0,0143$), ЛДГ ($p=0,0253$), еритроцитів (кров, $p=0,0339$) і уробіліногену ($p=0,0455$) показали істотну зміну в групі DA-9701 22,5 мг, проте вона не була визнана клінічно значущою. Групи DA-9701 45 мг і DA-9701 90 мг не показали істотних змін ні в одному з випробовуваних елементів.</p> <p>Стосовно показників життєдіяльності, не було виявлено істотних міжгрупових відмінностей у зміні систолічного, діастолічного артеріального тиску і частоти пульсу від вихідного рівня до 3-го та 4-го візитів.</p> <p>Не було виявлено міжгрупових відмінностей у зміні маси тіла від вихідного рівня до 4-го візиту.</p> <p>При фізикальному обстеженні тільки опорно-руховий апарат показав зміну від вихідного рівня до 4-го візиту в групі DA-9701 45 мг. У одного суб'єкта спостерігалися зміни від нормальної до ненормальної, та у одного - від ненормальної до нормальної, проте міжгрупові відмінності не були статистично значущими ($p=1,0000$).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Два мета-аналізи та 45 опублікованих досліджень показали, що ефект плацебо при FD становить 6-72% (Musial F et al., 2007). Таким чином, перевірити ефективність проти плацебо при FD складно. Причина такого високого ефекту плацебо при FD полягає в тому, що симптоматика широко варіювала між пацієнтами і навіть у одного пацієнта. З огляду на відсутність органічних уражень при езофагогастроуденоскопії, психічний і психологічний стан пацієнта може сильно впливати на FD. Ретроспективні дослідження раніше випущених Мосаприду та Ітоприду не показали переважаючого ефекту в порівнянні з плацебо (Hallerback BI et al., 2002; Talley NJ et al., 2008).</p> <p>У цьому дослідженні первинна, вторинна кінцеві точки та додатковий аналіз не показали статистично значущих результатів. Однак попереднє дослідження Мосаприду, в якому в якості кінцевої точки використовувався той же індекс NDI-K, показало, що частота реакції поліпшення 8 симптомів FD склала $67,4\% \pm 9,6\%$, а загальна зміна бала 8 симптомів FD склала $27,1 \pm 17,4$ (Cho YK et al., 2004). Враховуючи результати цього дослідження групи DA-9701 90 мг (73.91%, -25.13 ± 15.37), було вирішено, що занадто рано вважати результати цього дослідження негативними. Оскільки FD має високий ефект плацебо, в майбутніх дослідженнях слід вибирати випробовуваних з мінімальним ефектом плацебо. Таким чином, це дослідження посилило критерії включення і додатково проаналізувало "загальну зміну бала спричинення клопоту 8 симптомів FD". В результаті зміна в групі DA-9701 90 мг склала $9,92 \pm 5,56$ балів, а в групі плацебо - $7,19 \pm 4,37$ ($p=0,0570$), що свідчить про ринкову здатність DA-9701 90 мг в лікуванні FD.</p> <p>Під час оцінки безпеки мали місце 52 побічні реакції у 34 з 182</p>

Александр 9.5
Александр

випробовуваних (18,7%). Не було виявлено ні міжгрупових відмінностей за рівнем ПР в кожній групі (90%-вий точний довірчий інтервал) ($p=0,9808$), ні лінійної залежності ($p=0,8905$). При електрокардіографії подовження інтервалу QT не спостерігалось. Підвищений рівень пролактину, обумовлений D2-антагонізмом, що входить в механізм дії DA-9701, спостерігався у 1 випробуваного на плацебо (2,2%), у 3 - на DA-9701 22,5 мг (6,5%), у 1 - на DA-9701 45 мг (2,3%) та у 5 - на DA-9701 90 мг (10,9%). Клінічних симптомів, пов'язаних з підвищенням рівня пролактину (лактація та ін.), не спостерігалось. Порівняно з літературними відомостями по Ітоприду, в яких повідомлялося про швидкість підвищення рівня пролактину на 3,1~20,7% (Holtmann G et al. 2006, Talley NJ et al. 2008) 11), 22), DA-9701 можна вважати відносно безпечним, проте в цьому відношенні необхідне проведення подальших досліджень.

На закінчення слід зазначити, що дослідження III фази, що порівнює безпеку й ефективність DA-9701 з активним порівняльним препаратом, вважається необхідним.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Ольга Алімова

(П. І. Б.)

Підпис/печатка



Алимова О.И.

Annex 30
to the Order of expert
evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well
as
expert evaluation of materials on
making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT № 2
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	FREESTOM
2. Applicant	KUPFFER BIOTHECH, UAB, Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Dong-A ST Co., Ltd., Republic of Korea (2F Section B, 3F, 4F Section B) 200-23, Baekseokgongdan 1-ro, Seobuk-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do, Republic of Korea

4. Conducted studies: <u>yes</u> no if no, justify	
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) Other medicinal product New active substance (AS)
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	1. Full name of clinical trial -. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, 4-weeks Phase III Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of DA-9701 and Itopride in Patients with Functional Dyspepsia 2. Code number of clinical trial -. DA9701_FD_III
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Period of clinical trial conduction	30 Oct. 2009 ~ 13 Sep. 2010
8. Countries where clinical trial has been conducted	Republic of Korea
9. Number of enrolled population	planned: 464 actual:464

10. Aim and secondary goals of clinical trial	After oral administration of the investigational product DA-9701 in the patient with functional dyspepsia, the efficacy and safety of DA-9701 was compared to itopride for proving its non-inferiority
11. Design of clinical trial	Multicenter, Double-blind, Active-controlled, Randomized, Parallel group study
12. Main criteria for enrollment	<p>1. Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none">1) Male or female of above 20 years old2) Patient who has one of the 15 kinds of Dyspepsia symptom for 3 months during last 6 months (months pain in upper abdomen, discomfort in upper abdomen, burning in upper abdomen, heartburn, cramp in upper abdomen, chest pain, early satiety , bitter tasting fluid that comes to your mouth, fullness after eating, pressure in upper abdomen, bloating in upper abdomen, nausea, belching, vomiting, and uneasy breathing)3) Patient who has the bothersomeness score of above 3 (quite a lot) among one of the followings; pain in upper abdomen, discomfort in upper abdomen, burning in upper abdomen, early satiety, fullness after eating, pressure in upper abdomen, bloating in upper abdomen and nausea when screening visit (visit 1) and before administration visit (visit 2)4) Patient who do not have organic lesion on the endoscopic examination5) Patient who volunteered to participate this study and signed on the consent <p>2. Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none">1) Patient who is already taking medicines for other study or participated another study within 4 weeks2) Woman who is pregnant, nursing mother, or do not use proper birth control method in childbearing age3) Patient had surgery that may affect on gastrointestinal motility4) Patient with gastrointestinal bleeding, mechanical obstruction, perforation etc5) Patient with Irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease6) Patient who had reflux esophagitis, gastroduodenal ulcer, gastric adenocarcinoma, esophageal adenocarcinoma, or, pancreatic disease which could be the organic causes of dyspepsia within 1 year7) Patient who has the liver dysfunction (SGOT/ SGPT over 2.5 times of upper limit)8) Patient who has the renal dysfunction (Serum creatinine over 1.5 times of upper limit)9) Patient who has a serious problem in heart, lung, blood or endocrine system etc.

	<p>10) Patient with psychoneurotic disease, alcoholism or substance dependence</p> <p>11) Patient who are taking medicines that may affect on the medicine efficacy evaluation of the study (gastrointestinal motility modulator, H2 receptor antagonists, proton pump inhibitors, non-steroidal anti- inflammatory drugs, anti-cholinergic, erythromycin, corticosteroids, anti-depressants etc)</p> <p>12) In addition to the above items, if the investigators determine that it is not appropriate</p>
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	<p>1. Investigated medicinal product and strength -. DA-9701 30mg Tab., Itopride placebo Tab.</p> <p>2. Method of administration -. The investigational drug and placebo were orally administered each 1 tablet at a time, 3 times a day before meal for 4 weeks</p>
14. Reference product, dose, method of administration, strength	<p>1. Reference product -. Itopride 50mg Tab., DA-9701 placebo Tab.</p> <p>2. Method of administration -. The reference drug and placebo were orally administered each 1 tablet at a time, 3 times a day before meal for 4 weeks</p>
15. Concurrent therapy	N/A
16. Criteria for efficiency assessment	<p>1. Primary endpoint -. Total score change of bothersomeness in 8 kinds of functional dyspepsia</p> <p>2. Secondary endpoint</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Change in NDI-K (Nepean Dyspepsia Index-Korean version) Quality of life 2) Evaluation of patient improvement rate 3) Patient's global assessment 4) Investigator's global assessment 5) Change in total score of early satiety and fullness after eating
17. Criteria for safety assessment	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adverse events including subjective or objective symptoms 2. Clinical laboratory tests 3. Vital signs and other safety data 4. ECG
18. Statistical methods	<p>1. Primary endpoint Total score change in bothersomeness on 8 kinds of functional dyspepsia symptoms. Regarding to the total score that bothersomeness of 8 kinds of functional dyspepsia symptoms ('pain in upper abdomen', 'discomfort in upper abdomen', 'burning in upper abdomen', 'early satiety', 'fullness after eating', 'pressure in upper abdomen', 'bloating in upper abdomen', 'nausea') were summed, technology statistics (the number of subjects, mean, standard</p>

deviation, median, minimum and maximum value) were provided per each visit.

For comparison between groups, it is judged that DA-9710 (trial group) is not inferior to itopride (control group) if upper limit of 95% two-sided confidence interval of difference in calculated total score change of bothersomeness after 4 weeks of giving medication compared to baseline is same or smaller than non-inferior clinical tolerance limit, 1.7(margin).

Comparison inside of the groups is compared by using paired t-test about score change between before and after giving medication.

2. Secondary endpoint

1) Change in score of NDI-K (Nepean Dyspepsia Index-Korean version)

Quality of life

NDI-K Quality of life evaluation composed of total five subscales, 25 queries calculates subscale score by adding score multiplied by weight value to each query's score per each subscale. Technology statistics (mean, standard deviation, median, minimum and maximum value) are provided per each visit regarding to total NDI-K Quality of life score, which is the mean of the sum total of final NDI-K Quality of life scores.

For comparison between groups, significance is examined through two sample t-test or Wilcoxon rank sum test in terms of changes in total NDI-K Quality of life score. Comparison inside of the groups is compared by using paired t-test or Wilcoxon signed rank test about score change between before and after giving medication.

2) Evaluation of patient improvement rate

Regarding to evaluation of patient improvement rate, technology statistics (the number of subjects, mean, standard deviation, median, minimum and maximum value) are provided and two sample t- test was carried out to compare between groups.

For reference, patient's improvement rate evaluation is calculated with 'total number of days that were improved/ total period of giving medication*100' based on patient's diary. Also, it is a principle to calculate total period of giving medication in here as Visit2 point of time that the investigational product was prescribed~ Visit4 (or PD). However, total period of giving medication is calculated as Visit2 point of time that the investigational product was prescribed ~ date when the patient diary was collected after the early termination in terms of patients who did not have PD visit after early termination, but sent back patient diary through mail. Vital sign examination date is used as representative value for Visit4 (or PD), date of visiting in here.

3) Patient's global assessment

Regarding to the Patient's global assessment, technology statistics (the number of subjects, mean, standard deviation, median, minimum and maximum value) are provided and difference between groups are compared by using two sample t-test or Wilcoxon rank sum test.

Additionally, frequency (N) and ratio (%) of subject's global assessment score per giving group are provided.

4) Investigator's global assessment

Regarding to efficacy after giving medications for 4 weeks, it is evaluated with s with 'clear improvement, middle extent improvement, no improvement, relapse' and 'clear improvement' and 'middle extent improvement' are judged as effective. Difference in efficacy rate between groups are compared through Chi-square test or Fisher's exact test.

	<p>5) Change in total score of early satiety and fullness after eating Regarding to total scores that summed score and bothersomeness on early satiety, fullness after eating, technology statistics (mean, standard deviation, median, minimum and maximum value) are provided per each visit. Comparison between groups were executed through two sample t- test and Wilcoxon rank sum test for changes in total scores and bothersomeness after giving medication compared to before giving medication. Comparison inside of the group compares changes after giving medication compared to before giving medication through paired t-test and Wilcoxon signed rank test.</p>
<p>19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Subjects aged of 20~78, height of 137~189.6cm, weight of 37.5~105kg, were randomly allocated. Characteristically, women were around 70% in both groups among total 464 subjects who were randomly allocated, which is higher rate compared to men. It was possible to know that most of subjects did not smoke since smokers were around 10% in both groups.</p>
<p>20. Results of efficiency</p>	<p>Main analysis about the clinical trials efficacy evaluation variables is FA set. Among randomly allocated 464 subjects (DA-9701 90mg group 231 subjects, itopride 150mg group 233 subjects), 459 subjects (DA-9701 90mg group 229 subjects, itopride 150mg group 230 subjects) excluding 5 subjects who did not have efficacy that evaluation is possible after the administration of the investigational product are included to the analysis subject group. 375 subjects (80.8% - DA-9701 90mg group 185 subjects, itopride 150mg group 190 subjects) excluding subjects who had early termination and halfway exclusion and violated major protocol were included to PP set, additional analysis group. Conclusion about the efficacy evaluation is planned to describe based on the FA set result, which is main analysis subject.</p> <p>95% confidence interval of score change of bothersomeness about 8 kinds of functional dyspepsia symptoms, major efficacy evaluation variable was [-0.28, 1.54]. Namely, upper limit of 95% confidence interval of difference between groups, 1.54 is smaller than non-inferior clinical tolerance limit (margin), 1.7. So, DA-9701 90mg group is not inferior to itopride 150mg group.</p> <p>When taking a look at secondary efficacy evaluation variables, itopride 150mg generally showed a little bit higher change than DA-9701 90mg group in score change by 5 subscales of NDI-K QOL (Tension/sleep, Interference with daily activities, Eating/Drinking, Knowledge/control, Work/study) and total score change (average of total scores in 5 subscales) and patient's improvement rate. However, evaluation variable that showed statistically significant difference did not exist (Both of NDI-K QOL 5 subscales and total core change p-value>0.45, patient's improvement rate p-value=0.3851).</p> <p>In terms of Patient's global assessment, DA-9701 90mg group and itopride 150mg were around 3 score and showed almost similar result, 'a moderate response' (p-value=0.8489). In case of investigator's global assessment, DA-9701 90mg group slightly showed higher efficacy rate, but it was not a statistically significant difference (p-value=0.695).</p>

	<p>Among 8 kinds of functional dyspepsia symptoms on NDI-K symptom score table, change in total score of intensity, itopride 150mg showed statistically significant bigger decrease compared to DA-9701 90mg group regarding to frequency and bothersomeness about 2 kinds of symptoms, fullness after eating and early satiety(change in total score p-value=0.0448, score change in bothersomeness p-value=0.0251). However, this variable is difficult to put clinical significance as the result of clinical trial, because it is watched secondary efficacy evaluation variable for exploration and considered that it needs to be examined through Further study in the future.</p> <p>As a result of the efficacy evaluation, there was a tendency that DA-9701 90mg group's effect was a little bit lower than itopride 150mg group's. However, it is not considered as inferior, because the difference was within non-inferior clinical tolerance limit (margin).</p>
21. Results of safety	<p>The mean medication compliance of taking the investigation products by subjects who completed the clinical trial was 91.72% in DA-9701 90mg group and 91.98% in itopride 150mg group. Both groups showed over 90% of acceptance rate.</p> <p>There was no statistical significance, result examined as abnormal was written as adverse reaction and observed.</p> <p>No item that showed a statistically significant difference between groups in vital signs after the administration of the investigational product exists. Itopride 150mg group showed a statistically significant low value in diastolic blood pressure after the administration of the investigational product compared to before the administration, but it was changed within normal range.</p> <p>As a result of measuring ECG before/after the administration of the investigational product, both QT and QTc did not have statistically significant differences between groups and within group. All subjects in DA-9701 90mg group was shown 'normal or clinically non-significant abnormal'. Although 1 subject in itopride 150mg group showed 'clinically significant abnormal' after the administration of the investigational product, follow-up result finally confirmed that there was little relevance and no clinical significance.</p> <p>When taking a look at change in weight after the administration of the investigational product compared to before the administration, no statistically significant difference exists between groups. However, weight showed statistically significant change after the administration of the investigational product compared to before the administration in both groups, but it was change within normal range.</p> <p>In normal/abnormal changes of laboratory examination values between groups before/ after the administration of the investigational product, it concluded that there was no a change in laboratory test value that has clinically significant value. Abnormal changes that have clinical significance among all examination items were recorded as adverse events and was finally confirmed that there was not a clinical significance through proceeding Follow-up.</p> <p>Adverse drug reactions that have causal relationship with the investigational product were all mild except moderate 7 cases among all 50 cases. 20 subjects (8.7%) in DA-9701 90mg had 31 cases and 18 subjects (7.8%) in itopride</p>

	<p>150mg had 19 cases. AE and ADR did not have statistically significant difference in occurrence rate in both giving groups.</p> <p>Among adverse events that had causal relationship, Diarrhoea of Gastrointestinal disorders were the most common, the next was Blood prolactin increased of Investigations. Statistically significant difference did not appear between groups and it was confirmed that there was overall low occurrence rate, around 5%.</p> <p>4 cases of Serious adverse events happened to 4 subjects during the clinical trial period, but it was concluded that all of them did not have a causal relationship with the investigational product or were impossible to evaluate. Serious adverse events confirmed as impossible to evaluate as abortion that 2 cases happened to 2 subjects and all of them were subject allocated to itopride 150mg group.</p> <p>As a result of safety evaluation, it was confirmed that DA-9701 is fairly safe drug and concluded that there was no significant difference from the aspect of safety when comparing it with itopride 150mg group.</p>
<p>22. Conclusion (assessment)</p>	<p>The clinical trial evaluated its efficacy and safety with randomly allocated 464 subjects among total 545 functional dyspepsia patients who were recruited in 17 institutions other than the Catholic university of Korea Seoul St. Mary's hospital. They were divided into efficacy FA set 459 subjects (DA-9701 90mg group 229 subjects, itopride 150mg group 230 subjects), PP set 375 subjects (DA-9701 90mg group 185 subjects, itopride 150mg group 190 subjects), and safety set 462 subjects (DA-9701 90mg group 231 subjects, itopride 150mg group 231 subjects).</p> <p>First of all, when taking a look at efficacy result, 95% confidence interval upper value of differences between groups about change in total score of bothersomeness about 8 kinds of functional dyspepsia symptoms was smaller than non-inferior clinical tolerance limit (margin). So, DA-9701 90mg group was not inferior to itopride 150mg group. Other than this, score change per subscale among 5 kinds of NDI-K QOL, secondary efficacy evaluation variable (Tension/sleep, Interference with daily activities, Eating/Drinking, Knowledge/control, Work/study), change in total score change (average of final scores among 5 subscales), patient's improvement rate, Patient's global assessment and investigator's global assessment did not have statistical significance between groups. However, in terms of total score change of intensity, frequency and bothersomeness and score change of bothersomeness on concurrent 2 kinds of symptoms, early satiety and fullness after eating among 8 kinds of functional dyspepsia symptoms on NDI-K symptom score table, itopride 150mg group showed higher decrease, which was statistically significant, compared to DA-9701 90mg group. In order to consider clinical significance about them, it is decided that it needs to be evaluated by carrying out further study later.</p> <p>When taking a look at safety analysis result, all of physical examinations, vital signs, ECG and weight did not have statistically significant differences between groups and it concluded that items that showed statistical significance between groups were changes within normal range. Regarding to laboratory test value, there were very few subjects changed from normal to abnormal before/after the administration of the investigational product. Follow-up was preceded for abnormal values that had clinical significance after the</p>

administration of the investigational product, so it was finally confirmed that there was no clinical significance in the end.

Adverse drug reaction occurrence rate was low: 31 cases on 20 subjects (8.7%) in DA-9701 90mg group and 19 cases on 18 subjects (7.8%) in itopride 150mg group. There was no statistically significant difference between groups.

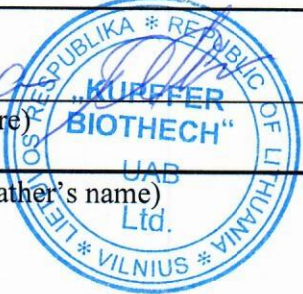
When comprehensively evaluating through results above, DA-9701 is not inferior in the aspect of efficacy compared to itopride, and also considered as safe drug in safety aspect.

Applicant
(Registration
Certificate
holder)

Alga Alimova

(signature)

(surname, name, father's name)



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

**ЗВІТ № 2
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ФРІСТОМ
2. Заявник	КУПФЕР БІОТЕХ, УАБ, Литовська Республіка
3. Виробник	Донг-А СТ Ко., Лтд., Республіка Корея (2Ф Секція Б, 3Ф, 4Ф Секція Б) 200-23, Пексокгонден 1-ро, Собук-гу, Чхонан-сі, Чхунчхон-Намдо, Республіка Корея
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє) Інший лікарський засіб Нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	1. Повна назва клінічного випробування -. Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване 4-тижневе клінічне дослідження III фази, що порівнює ефективність і безпеку DA-9701 та Ітоприда у пацієнтів з функціональною диспепсією. 2. Кодований номер клінічного дослідження -. DA9701_FD_III
6. Фаза клінічного	Фаза III

*Григорук І.Б.
Григорук*

випробування	
7. Період проведення клінічного випробування	з 30 жовтня 2009 р. по 13 вересня 2010 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Корея
9. Кількість досліджуваних	запланована: 464 фактична: 464
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Після перорального введення досліджуваного препарату DA-9701 пацієнту з функціональною диспепсією ефективність і безпеку DA-9701 порівнювали з ітопридом для доведення його неповноцінності
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, подвійне сліпе, активно контрольоване, рандомізоване, паралельне групове дослідження
12. Основні критерії включення	<p>1. Критерії включення</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Особи чоловічої або жіночої статі старше 20 років 2) Пацієнт з принаймні одним з наступних 15 симптомів диспепсії, що тривають протягом 6 місяців (біль у верхній частині живота, дискомфорт у верхній частині живота, печіння у верхній частині живота, печія, судоми у верхній частині живота, біль у грудях, відчуття швидкого насичення, гірка на смак рідина, яка потрапляє в ротову порожнину, відчуття переповнення в животі, тиск у верхній частині живота, здуття живота у верхній частині живота, нудота, відрижка, блювання та утруднене дихання). 3) Пацієнт, який має оцінку за спричиненням клопоту вище 3 (досить багато) серед одного з наступних випадків: біль у верхній частині живота, дискомфорт у верхній частині живота, печіння у верхній частині живота, відчуття швидкого насичення, відчуття переповнення в животі, тиск у верхній частині живота, здуття живота у верхній частині живота і нудота при скринінговому візиті (1-й візит) і під час візиту перед прийомом (2-й візит) 4) Пацієнт, у якого ендоскопічне дослідження не виявило органічного ураження 5) Пацієнт, який добровільно погодився брати участь у цьому дослідженні і дав свою згоду у письмовій формі <p>2. Критерії виключення</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Пацієнт, який вже приймає ліки для іншого дослідження або брав участь в іншому дослідженні протягом 4 тижнів 2) Вагітна жінка, матір, яка годує дитину груддю або не

Александр
Александр

	<p>використовує правильний метод контролю народжуваності в репродуктивному віці</p> <p>3) Пацієнт, який переніс операцію, яка може вплинути на моторику шлунково-кишкового тракту</p> <p>4) Пацієнт з шлунково-кишковою кровотечею, механічною непрохідністю, перфорацією, тощо</p> <p>5) Пацієнт з синдромом роздратованого кишечника або запальним захворюванням кишечника</p> <p>6) Пацієнт, який мав рефлюкс-езофагіт, гастродуоденальну виразку, аденокарциному шлунка, аденокарциному стравоходу або захворювання підшлункової залози, які могли бути органічними причинами диспепсії протягом 1 року</p> <p>7) Пацієнт з дисфункцією печінки (SGOT/ SGPT більш ніж в 2,5 рази перевищує верхню межу)</p> <p>8) Пацієнт з порушенням функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові більш ніж в 1,5 рази перевищує верхню межу)</p> <p>9) Пацієнт, який має серйозні захворювання серця, легенів, крові або ендокринної системи тощо.</p> <p>10) Пацієнт з психоневротичним захворюванням, алкоголізмом або залежністю від психоактивних речовин</p> <p>11) Пацієнт, який приймає лікарські засоби, які можуть вплинути на оцінку ефективності препарату дослідження (модулятор моторики шлунково-кишкового тракту, антагоністи H2-рецепторів, інгібітори протонної помпи, нестероїдні протизапальні препарати, антихолінергічні засоби, еритроміцин, кортикостероїди, антидепресанти тощо)</p> <p>12) Крім перерахованих вище пунктів, якщо дослідники встановлять, що це недоцільно</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>1. Досліджуваний лікарський засіб і дозування -. DA-9701 таблетки по 30 мг, плацебо Ітоприд у формі таблеток.</p> <p>2. Спосіб застосування -. Плацебо застосовували перорально по 1 таблетці 3 рази на день до їди протягом 4 тижнів.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>1. Референтний препарат -. Ітоприд таблетки по 50мг, плацебо DA-9701 у формі таблеток.</p> <p>2. Спосіб застосування -. Референтний препарат застосовували перорально по 1 таблетці 3 рази на день до їди протягом 4 тижнів.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не застосовується</p>

Андрей Г. Б.
Василь

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>1. Основний критерій оцінки -. Зміна загального бала спричинення клопоту при 8 видах функціональної диспепсії</p> <p>2. Вторинний критерій оцінки</p> <p>1) Зміна шкали оцінки якості життя за індексом NDI-K (Непінський індекс диспепсії - корейська версія)</p> <p>2) Оцінка швидкості поліпшення стану пацієнта</p> <p>3) Загальна оцінка, проведена пацієнтом</p> <p>4) Загальна оцінка, проведена дослідником</p> <p>5) Зміна загальної оцінки відчуття швидкого насичення та переповнення в животі</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>1. Побічні явища, включаючи суб'єктивні або об'єктивні симптоми</p> <p>2. Клінічні лабораторні дослідження</p> <p>3. Життєво важливі показники та інші дані з безпеки</p> <p>4. ЕКГ</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>1. Основний критерій оцінки Загальна оцінка зміни спричинення клопоту за 8 видами симптомів функціональної диспепсії. Стосовно загального бала, який підсумовувався за 8 видами симптомів функціональної диспепсії ("біль у верхній частині живота", "дискомфорт у верхній частині живота", "печіння у верхній частині живота", "відчуття швидкого насичення", "відчуття переповнення в животі", "тиск у верхній частині живота", "здуття живота у верхній частині живота", "нудота"), за кожен візит була надана технологічна статистика (кількість випробовуваних, середнє, стандартне відхилення, медіана, мінімальне й максимальне значення).</p> <p>Для порівняння між групами встановлено, що DA-9710 (випробовувана група) не поступається ітоприду (контрольна група), якщо верхня межа 95%-вого двостороннього довірчого інтервалу різниці в розрахунковому загальному балі зміни спричинення клопоту після 4 тижнів прийому препарату, в порівнянні з вихідним рівнем, така ж або менша, ніж не нижча клінічна межа переносимості, 1,7 (межа).</p> <p>Порівняння всередині груп порівнюється за допомогою парного t-критерію про зміну бала в період між, до та після прийому препарату.</p> <p>2. Вторинний критерій оцінки</p> <p>1) Зміна показника якості життя за індексом NDI-K (Непінський індекс диспепсії - корейська версія)</p> <p>Оцінка показника якості життя за NDI-K, що складається всього з п'яти підшкал, 25 запитів обчислює підшкалу, додаючи бал, помножений на вагове значення, до бала кожного запиту по кожній підшкалі. Технологічна статистика (середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімальне й максимальне значення) надається на кожен візит щодо загального бала якості</p>

Зміщено 7-1
Демчук

життя за NDI-K, який є середнім значенням підсумкової суми оцінки якості життя з NDI-K.

Для порівняння між групами значущість досліджується за допомогою двох вибірових t-критеріїв або критерію суми рангів Вілкоксона з точки зору змін загального показника якості життя за індексом NDI-K. Порівняння всередині груп порівнюється за допомогою парного t-критерію або критерію Вілкоксона про зміну бала в період між, до та після прийому препарату.

2) Оцінка швидкості поліпшення стану пацієнта

Стосовно оцінки швидкості поліпшення стану пацієнта для порівняння між групами була проведена технологічна статистика (кількість випробовуваних, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімальне і максимальне значення) і t-критерії двох зразків.

Для довідки, оцінка швидкості поліпшення стану пацієнта розраховується як "загальна кількість днів, в які спостерігались покращення/ загальний період прийому ліків*100" на основі щоденника пацієнта. Крім того, принцип розрахунку загального періоду прийому ліків як момент часу 2-го візиту, коли був призначений досліджуваний препарат ~ 4-му візиту (або PD). Тим не менш, загальний період прийому ліків розраховується як момент часу 2-го візиту, коли досліджуваний препарат був призначений ~ дата, коли було взято щоденник пацієнта після дострокового припинення лікування з точки зору пацієнтів, які не були на PD візиті після дострокового припинення лікування, але щоденник пацієнта було відправлено назад поштою. Дата обстеження життєво важливих ознак має репрезентативне значення для 4-го візиту (або PD), дата візиту зазначена.

3) Загальна оцінка, проведена пацієнтом

З приводу загальної оцінки, проведеної пацієнтом, надається технологічна статистика (кількість випробовуваних, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімальне і максимальне значення) і порівнюються відмінності між групами за допомогою t-критерію або критерію суми рангів Вілкоксона двох зразків.

Крім того, наводяться частота (N) і співвідношення (%) балу загальної оцінки суб'єкта кожної групи.

4) Загальна оцінка, проведена дослідником

Що стосується ефективності після прийому ліків протягом 4 тижнів, то вона оцінюється за критеріями очевидного поліпшення, поліпшення середнього ступеня, відсутності поліпшення, рецидиву", а "очевидне поліпшення" і "поліпшення середнього ступеня" вважаються ефективними. Відмінності в показниках ефективності між групами порівнюються за допомогою критерію хі-квадрат або точного критерію Фішера.

5) Зміна загальної оцінки відчуття швидкого насичення та переповнення в животі

З приводу загальної оцінки, яка підсумовує бал і рівень спричинення клопоту за відчуттям швидкого насичення, відчуттям переповнення в животі, надається технологічна статистика (середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімальне і максимальне значення) по кожному візиту.

Андрейко
Андрей

	<p>Порівняння між групами проводилося за допомогою t-критерію та критерію суми рангів Вілкоксона двох зразків для визначення змін загальних балів і спричинення клопоту періоду після прийому ліків порівняно з періодом до прийому ліків. Порівняння всередині групи порівнює зміни після прийому ліків порівняно з періодом до прийому ліків за допомогою парного t-критерію і знакового рангового критерію Вілкоксона.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Випробовувані у віці 20-78 років, зростом 137-189 см, вагою 37,5-105 кг були розподілені випадковим чином. Характерно, що жінки становили близько 70% в обох групах із загального числа 464 випробовуваних, які були розподілені випадковим чином, що є вищим показником в порівнянні з чоловіками. Дані дозволяли дізнатися, що більшість випробовуваних не палили, так як курці становили близько 10% в обох групах.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Основним аналізом змінних оцінки ефективності клінічних досліджень є набір FA. Серед випадково обраних 464 суб'єктів (231 суб'єктів групи DA-9701 90 мг, 233 суб'єктів групи ітоприд 150мг), 459 суб'єктів (229 суб'єктів групи DA-9701 90 мг, 230 суб'єктів групи ітоприд 150мг) крім 5 суб'єктів, у яких ефективність не спостерігалась, де оцінка можлива після введення досліджуваного препарату, включені для аналізу групи суб'єктів. 375 суб'єктів (80,8% - 185 суб'єктів групи DA-9701 90 мг, 190 суб'єктів групи ітоприд 150мг), за винятком осіб, які достроково завершили участь і були виключені з половини дослідження, порушивши основний протокол, були включені до додаткової групи аналізу PP. Висновок про оцінку ефективності планується описати на основі результату набору FA, що є основним предметом аналізу.</p> <p>За 95%-вим довірчим інтервалом зміни бала спричинення клопоту за 8 видами симптомів функціональної диспепсії, основною змінною оцінки ефективності був [-0,28, 1,54]. А саме, верхня межа 95%-вого довірчого інтервалу відмінності між</p>

Александр Г. В.
Александр

	<p>групами, 1,54 є меншою, ніж не нижча клінічна межа переносимості (межа) 1,7. Так чином, група DA-9701 90 мг не поступається групі ітоприд 150мг.</p> <p>При розгляді вторинних змінних оцінок ефективності, група ітоприд 150мг зазвичай показувала трохи більш високі зміни, ніж група DA-9701 90мг, в зміні балів по 5 субшкалам показника якості життя за індексом NDI-K (напруження/сон, втручання в повсякденну діяльність, їжа/напої, знання/контроль, робота/навчання) і загальній зміні балів (середнє значення загальних балів по 5 субшкалам) і швидкості поліпшення стану пацієнта. Однак оціночної змінної, що показала статистично значущу різницю, не існувало (як для субшкал NDI-K QOL 5, так і для загальної зміни ядра р-значення>0,45, р-значення швидкості поліпшення пацієнта=0,3851).</p> <p>З точки зору загальної оцінки, проведеної пацієнтом, група DA-9701 90 мг і ітоприд 150 мг набрали близько 3 бали і показали майже аналогічний результат, "помірну реакцію" (р-значення=0,8489). У разі загальної оцінки, проведеної дослідником, група DA-9701 90 мг показала трохи вищий рівень ефективності, але різниця не була статистично значущою (р-значення=0,695).</p> <p>Серед 8 видів симптомів функціональної диспепсії в таблиці оцінки симптомів NDI-K, щодо зміни загального бала інтенсивності, ітоприд 150 мг показав статистично значуще більше зниження в порівнянні з групою DA-9701 90 мг відносно частоти і спричинення клопоту близько 2 видів симптомів, відчуття переповнення після їжі і швидкого насичення (зміна загального бала р-значення=0,0448, зміна бала спричинення клопоту р-значення=0,0251). Однак цій змінній важко надати клінічне значення в результаті клінічних випробувань, оскільки вона є вторинною змінною оцінки ефективності для дослідження і вважається, що в майбутньому вона потребує подальшого вивчення.</p> <p>В результаті оцінки ефективності була виявлена тенденція трохи меншого ефекту у групі DA-9701 90 мг порівняно з групою ітоприд 150 мг. Однак він не вважається неповноцінним, оскільки різниця була в межах не нижчої клінічної межі переносимості (межа).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Середня медикаментозна відповідність прийому досліджуваних препаратів суб'єктами, що завершили клінічне дослідження, склала 91,72% в групі DA-9701 90 мг і 91,98% в групі ітоприду 150 мг. Обидві групи показали більше 90% прийнятності.</p> <p>Статистичної значущості не було виявлено, результат, розглянутий як аномальний, був записаний як побічна реакція і спостерігався.</p> <p>Не існує жодного пункту, який показав би статистично значущу різницю між групами за життєвими показниками після введення досліджуваного препарату.</p> <p>Група ітоприду 150 мг показала статистично значуще низьке</p>

Handwritten signature in blue ink.

значення діастолічного артеріального тиску після введення досліджуваного препарату порівняно зі значенням до введення, але воно було змінено в межах норми.

В результаті оцінювання ЕКГ до/після введення досліджуваного препарату як інтервал QT, так і QTc не мали статистично значущих відмінностей між групами і всередині групи. Всі випробовувані в групі DA-9701 90 мг показали "нормальне або клінічно незначуще відхилення від норми". Хоча 1 суб'єкт у групі ітоприд 150 мг показав "клінічно значущі аномальні" результати після введення досліджуваного препарату, результат подальшого спостереження остаточно підтвердив, що актуальності було мало, а клінічна значущість була відсутня.

При розгляді зміни ваги після введення досліджуваного препарату в порівнянні з вагою до введення статистично значущої різниці між групами не було виявлено. Однак вага показала статистично значущу зміну після введення досліджуваного препарату порівняно з вагою до введення в обох групах, але ця зміна була в межах норми.

При нормальних/аномальних змінах міжгрупових показників лабораторних досліджень до/після введення досліджуваного препарату був зроблений висновок про відсутність зміни показників лабораторних досліджень з клінічно значущим значенням. Аномальні зміни, що мають клінічне значення серед усіх показників обстеження, були зареєстровані як побічні явища, і в кінцевому підсумку подальше спостереження підтвердило, що клінічне значення було відсутнє.

Всі побічні реакції, що мають причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, були легкими, за винятком помірних 7 випадків з усіх 50. У 20 суб'єктів (8,7%) в групі DA-9701 90 мг спостерігався 31 випадок, а у 18 суб'єктів (7,8%) в групі ітоприд 150 мг - 19 випадків. Побічні явища та побічні реакції не мали статистично значущої різниці за частотою появи в обох групах.

Серед побічних явищ, що мали причинно-наслідковий зв'язок, найбільш частими була діарея шлунково-кишкових розладів, наступне місце зайняв підвищений рівень пролактину крові з досліджень. Статистично значущої різниці між групами не спостерігалось, і було підтверджено, що в цілому частота появи була низькою - близько 5%.

4 випадки серйозних побічних явищ спостерігались у 4 випробовуваних протягом періоду клінічних випробувань, але був зроблений висновок, що всі вони не мали причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваним препаратом або були неможливі для оцінки. Серйозні побічні явища, підтвержені як неможливі для оцінки, такі як аборт, 2 рази спостерігались у 2 випробовуваних, і вони були віднесені до групи ітоприду 150 мг.

В результаті оцінки безпеки було підтверджено, що DA-9701 є досить безпечним препаратом, і було зроблено висновок про

Андрійко І.С.
Девід

<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>відсутність істотної різниці з точки зору безпеки при порівнянні його з групою ітоприду 150 мг.</p> <p>Клінічне дослідження оцінювало ефективність і безпеку за допомогою рандомізованих 464 випробовуваних із загального числа 545 пацієнтів з функціональною диспепсією, які були обрані в 17 установах, окрім лікарні Святої Марії Сеульського Католицького Університету Кореї. Вони розділилися на 459 суб'єктів набору ефективності FA (229 суб'єктів групи DA-9701 90 мг, 230 суб'єктів групи ітоприду 150мг групи), 375 суб'єктів набору PP (185 суб'єктів групи DA-9701 90 мг, 190 суб'єктів групи ітоприд 150мг), і 462 суб'єктів набору безпеки (231 суб'єктів групи DA-9701 90 мг, 231 суб'єктів групи ітоприд 150мг).</p> <p>Перш за все, при розгляді результатів ефективності 95%-вий довірчий інтервал верхнього значення відмінностей між групами про зміну загального бала спричинення клопоту за 8 видами симптомів функціональної диспепсії був менше, ніж не нижча клінічна межа переносимості (межа). Так чином, група DA-9701 90 мг не поступалася групі ітоприд 150мг. Крім цього, зміна бала по субшкалі серед 5 видів NDI-K QOL, вторинна змінна оцінки ефективності (напруження/сон, втручання в повсякденну діяльність, їжа/напої, знання/контроль, робота/навчання), зміна загальної зміни бала (середнє значення кінцевих балів по 5 субшкалам), швидкість поліпшення стану пацієнта, загальна оцінка, проведена пацієнтом, і загальна оцінка, проведена дослідником, не мали статистичної значущості між групами. Однак, з точки зору загальної зміни оцінки інтенсивності, частоти й спричинення клопоту та зміни оцінки спричинення клопоту по одночасним 2 видам симптомів, відчуття швидкого насичення та переповнення в животі після їжі серед 8 видів симптомів функціональної диспепсії за таблицею оцінки симптомів NDI-K, група ітоприду 150 мг показала більш високе зниження, яке було статистично значущим, в порівнянні з групою DA-9701 90 мг. Для того, щоб розглянути їх клінічну значущість, вирішено, що вони повинні бути оцінені шляхом проведення подальшого дослідження.</p> <p>При розгляді результатів аналізу безпеки всі фізичні обстеження, життєво важливі показники, ЕКГ і вага не мали статистично значущих відмінностей між групами, і було зроблено висновок, що елементи, які показали статистичну значущість між групами, були змінені в межах норми. Стосовно значення лабораторного випробування, до/після введення досліджуваного препарату було дуже мало випробовуваних, у яких спостерігалися зміни від нормальної до аномальної. Подальшому спостереженню передували аномальні значення, які мали клінічну значущість після введення досліджуваного препарату, тому в результаті було підтверджено, що клінічна значущість у кінцевому підсумку була відсутня.</p> <p>Частота появи небажаних лікарських реакцій була низькою: 31 випадок у 20 суб'єктів (8,7%) у групі DA-9701 90 мг та 19</p>
----------------------------------	---

Андрій Т. С.
Девід

	<p>випадків у 18 суб'єктів (7,8%) у групі ітоприду 150 мг. Статистично значущої різниці між групами не було виявлено.</p> <p>При всебічній оцінці результатів, наведених вище, DA-9701 не лише не поступається в аспекті ефективності в порівнянні з ітопридом, а й розглядається як безпечний препарат в аспекті безпеки.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Генеральний директор Ольга Алімова
(П. І. Б.)

Підпис/печатка



*Алімова О.Б.
Алімова*

Annex 30
to the Order of expert
evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on
making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT № 3
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	FREESTOM
2. Applicant	KUPFFER BIOTHECH, UAB, Republic of Lithuania
3. Manufacturer	Dong-A ST Co., Ltd., Republic of Korea (2F Section B, 3F, 4F Section B) 200-23, Baekseokgongdan 1-ro, Seobuk-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do, Republic of Korea
4. Conducted studies:	yes no if no, justify
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) Other medicinal product New active substance (AS)

5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	Motilitone® PMS Re-examination Report
6. Clinical trial phase	Phase IV
7. Period of clinical trial conduction	From May 16, 2011 to May 15, 2015
8. Countries where clinical trial has been conducted	Republic of Korea
9. Number of enrolled population	planned: 723 actual:723
10. Aim and secondary goals of clinical trial	The purpose of this investigation is to identify problems, questions, etc. related to the following matters: (1) Serious adverse events and adverse drug reactions (Serious AE, ADR) Causing death or life threatening Requiring inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization Resulting in persistent or significant disability/incapacity Causing a congenital anomaly/birth defect Other medically important circumstances= (2) Unexpected adverse events and adverse drug reactions that are not reflected in precautions (3) Adverse drug reactions already known (4) Adverse events due to drug misuse/abuse or drug interaction (5) Non-serious adverse drug reaction caused by drugs other than (1)~(4) (6) Information related to safety and efficacy of other drugs (effects of clinical trial values, etc.)
11. Design of clinical trial	(1) Investigation method (continuous surveillance method) After signing a contract with the doctor in charge of investigation, the cases for starting (initiating) administration of this drug should be continuously (without omissions) listed on the investigation sheet up to the number of cases requested. (2) Follow-up plan

	<p>The follow-up period would not be set separately as the administration situation may vary depending on the condition of the subjects. After the initial visit, the administration would be made according to the prescription, and the follow-up visit would be made on the day determined by the doctor in charge of investigation or on the day desired by the subject, which shall be recorded on the investigation sheet.</p>	
12. Main criteria for enrollment	Patients to be administered with the investigational drug according to the medical judgment of the investigators among patients with functional dyspepsia	
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	<p>1. Investigated medicinal product -. Motilitone® tab.</p> <p>2. Method of administration -. Normally, adults should take one tablet orally three times a day before meals</p> <p>3. Strength -. 30mg Tab.</p>	
14. Reference product, dose, method of administration, strength	Not applicable	
15. Concurrent therapy	N/A	
16. Criteria for efficiency assessment	<p>If the drug has been administered for at least 4 weeks according to the prescription of the attending physicians and a corresponding follow-up is made, the efficacy evaluation shall be performed on the last observation day and, if the administration is discontinued, it is evaluated on the day of discontinuing the administration. The efficacy evaluation shall be performed over the overall improvement rather than evaluating any single symptom as symptoms mainly complained by each subject are different. Based on “improvement after administration” for the symptom before administration of this drug to the final effect determination date, and the medical examination by interview at the final evaluation, it shall be classified as improvement/invariance/aggravation/indeterminate result.</p> <p>The specific criteria for overall efficacy evaluation are as follow.</p>	
	Improvement	A case that a patient has no symptom of functional dyspepsia compared to that before administrating the drug or that the discomfort during normal daily life is alleviated

	<p>Invariance</p>	<p>A case that the symptom does not change to a degree similar to the discomfort experienced by the patient during normal daily life compared to that before administering the drug</p>
	<p>Aggravation</p>	<p>A case that the symptom gets aggravated to the extent that the discomfort during normal daily life gets more severe compared to before administering the drug</p>
	<p>Indeterminate result</p>	<p>A case that it is not possible to determine the improvement/invariance/aggravation of a patient (state reasons)</p>
<p>17. Criteria for safety assessment</p>	<p>Existence of adverse reactions occurred during or after the administration of the drug, symptoms, date of occurrence, date of disappearance, severity, continuous administration status of the drug, results, causal relationship, SAE status and opinions of the investigators</p>	
<p>18. Statistical methods</p>	<p>1) Safety analysis method Suggest the occurrence rate by patient background factor and treatment factor for the subjects for the safety evaluation and analyze if the occurrence rate of the adverse event by factor is statistically significantly through Chi-squared test or Fisher's exact test.</p> <p>2) Efficacy analysis method Suggest the efficacy ratio by patient background factor and treatment factor for the subjects for efficacy evaluation and analyze if the impression rate of the adverse event by factor is statistically through Chi-squared test or Fisher's exact test.</p>	
<p>19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>The demographic characteristics for the subjects were classified into age, gender, pregnancy status (in the case of female), children or the elderly by age depending on the basic information factors set forth in the investigation sheet.</p> <p>The age of the subjects was calculated based on the date of the first administration and the date of birth, and the analysis was made with the age at the time of the first administration. The average age was 55.88 ± 15.80 years ranging from 12 years old to 91 years old. The age group of 50~59 years old was the largest with 23.80% (114 out of 605 subjects).</p> <p>The gender distribution of the subjects was 40.99% male (248 out of 605 subjects) and 59.01% female (357 out of 605 subjects), which shows the distribution of females is higher. This matches with the results of many studies that the incident rate of functional dyspepsia is higher in female than male (Mahadeva S <i>et al.</i>, World J Gastroenterol, 2006). In addition, as the gender distribution of the subjects was reported that functional dyspepsia has a greater effect on the quality of life for women than for men in general (Welen K <i>et al.</i>, Gend Med, 2008), it may be interpreted that more medical treatment is required for female.</p>	

	<p>It was found that 0.28% (1 out of 357 subjects) were pregnant when Motilitone tablets were administered among the female subjects.</p> <p>Calculation for children subjects was counted for the reference age of 19 years. Among the subjects, children subjects less than 19 years old were 1.49% (9 out of 605 subjects).</p> <p>In order to analyze the elderly among the subjects, those over 65 years old were classified as the elderly. The elderly more than 65 years old were 32.07% (194 out of 605 subjects) and the elderly less than 65 years old were 67.93% (411 out of 605 subjects).</p>
<p>20. Results of efficiency</p>	<p>(1) Results of overall improvement efficacy evaluation</p> <p>Cases of which efficacy evaluation was performed through the follow-up for the subjects with functional dyspepsia who was administered more than 4 weeks out of 605 safety evaluation subjects were selected as subjects for the efficacy evaluation. The subjects for the efficacy evaluation were 453, and the final efficacy evaluation of the investigation for this use was evaluated as an overall improvement. Based on «improvement after administration» for the symptoms before administration of this drug to the final effect determination date, and the medical examination by interview at the final evaluation, it was classified as improvement/invariance/aggravation/indeterminate result.</p> <p>When improvement was defined as effective, while invariance/aggravation/indeterminate result were defined as invalid, the efficacy ratio was 96.03% (435 out of 453 subjects). In the invalid subjects, the overall improvement was «Invariable» 3.31% (15 out of 453 subjects), «Aggravated» 0.00% (0 out of 453 subjects), and «Indeterminate result» 0.66% (3 out of 453 subjects).</p> <p>(2) Results of efficacy evaluation by factors of the subjects</p> <p>In order to figure out the factors affecting the efficacy evaluation of this drug, the efficacy ratio by factor for 453 subjects was identified in the same way as considered in the safety evaluation and it was analyzed whether there is a statistically significant difference between factors, through Chi-square test or Fisher's exact test. Among the factors, as the information on the subjects for efficacy evaluation whose pregnancy status was «Present» or whose renal disease status was «Present» were not collected and so excluded from the subjects to be analyzed.</p> <p>Among the analysis factors, the efficacy ratio based on age was the lowest as 79.17% (19 out of 24 patients) in 80~89 years old, and all other administration groups showed more than 90% efficacy ratio. There was a statistically significant difference when Chi-square test was performed on the efficacy ratio according to age (p=0.0067). The number of samples in each age group was 1~113 subjects, showing a large difference between the groups while the</p>

	<p>efficacy ratio did not show a strong trend. Therefore, it seems that the efficacy according to age cannot be determined only with the statistical significance.</p> <p>The efficacy ratio corresponding to allergy was 50.00% (2 out of 4 subjects) in subjects with allergy, and 96.44% (433 out of 449 subjects) in subjects without allergy, showing that the subjects with allergy were lower. There was a statistically significant difference when Fisher's exact test was performed on the efficacy ratio according to the presence or absence of allergy ($p=0.0085$). However, since there is a large difference in the number of samples by group, it is difficult to determine the efficacy according to the presence or absence of allergy only with the statistical significance.</p> <p>There was no statistical significance between groups related with gender, child status, elderly status, morbidity period, comorbidities, liver disease, past medical history (other than indications), and concomitant drugs.</p>
21. Results of safety	<p>(1) Status on occurrence of adverse events and adverse drug reactions Regardless of the causal relationship, the occurrence rate of adverse events was 7.11% (43 out of 605 subjects, 47 cases). Detailed names of adverse events were classified into System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) of WHO-ART092, and the occurrence rate of adverse events, the number of subjects occurred and the number of case occurred were presented.</p> <p>For the collected adverse events, 1.65% of Dizziness (10 out of 605 subjects, 10 cases), 2.31% of Constipation (14 out of 605 subjects, 14 cases), 2.31% of Diarrhoea (14 out of 605 subjects, 14 cases), 0.83% of Pruritus (5 out of 605 subjects, 5 cases), 0.66% of Urticaria (4 out of 605 subjects, 4 cases) were reported. All the collected adverse events were those reflected in the license.</p> <p>Among the collected adverse events, the occurrence rate of adverse drug reactions for which the investigators determined to have a causal relationship with this drug was 3.97% (24 out of 605 subjects, 25 cases).</p> <p>0.17% of Dizziness (1 out of 605 subjects, 1 case), 1.65% of Constipation (10 out of 605 subjects, 10 cases), 1.65% of Diarrhoea (10 out of 605 subjects, 10 cases), 0.33% of Pruritus (2 out of 605 subjects, 2 cases), 0.33% of Urticaria (2 out of 605 subjects, 2 cases) were reported as adverse drug reactions. In addition, 6 adverse events were collected from 6 subjects who dropped out from the safety evaluation subjects. There were 1 case of Dizziness, 1 case of Constipation, 2 cases of Diarrhoea, and 2 cases of Rash for the collected adverse events.</p> <p>The severity of adverse events was classified into mild, moderate, and severe. As a result of the investigation, the subjects with mild adverse event out of all subjects were 6.94% (42 out of 605 subjects, 45 cases), the subjects with moderate adverse event occurrence was 0.33% (2 out of 605 patients, 2 cases), and there was no subject with severe adverse events. Most of these adverse events were those of mild adverse events and the adverse events reported as moderate were 1 case of Diarrhea and 1 case of Urticaria. In all 2</p>

cases, Motilitone tab. was administered continuously, Diarrhoea disappeared and Urticaria was improved.

Administration of this drug by adverse event was classified as "continued", "reduced", or "discontinued". Among all the subjects, 6.78% (41 out of 605 subjects, 45 cases) continued to be administered with this drug after the occurrence of adverse events, those who discontinued the administration were 0.33% (2 out of 605 subjects, 2 cases) and there was no subject who was administered with the reduced dosage. Among 40 out of 41 subjects who continued to be administered with this drug, 43 cases had the mild adverse events, and 2 cases from 2 subjects had 2 moderate adverse events. Severity of the subjects who discontinued the administration of this drug was "mild".

The results of adverse events were classified as "disappeared", "improved", "invariable" or "aggravated". As a result, there were 6.28% of "disappeared" (38 out of 605 patients, 42 cases), 0.17% of "improved" (1 out of 605 patients, 1 case), 0.66% of "invariable" (4 out of 605 patients, 4 cases), and there was no "aggravated". Among the subjects with occurrence of adverse events, most of them were "disappeared" occupying 88.37% (38 out of 43 subjects, 42 cases).

Among 42 cases of "disappeared" adverse events from 38 subjects, the number of adverse events that disappeared even after continuous administration of this drug accounted for the majority of 41 cases from 37 subjects.

The causal relationship between the adverse events and this drug was classified as "certain", "probable/likely", "possible", "unlikely", "conditional/unclassified", and "unassessable/unclassifiable", based on *Regulation on the management of safety information for pharmaceutical products, etc.* In case of "certain", "probable/likely", "possible", "conditional/unclassified" and "unassessable/unclassifiable", as there is the causal relationship, and so only the case of "unlikely" was considered not to have the causal relationship.

The adverse events evaluated as with causal relationship with this drug had 1.98% of "possible" (12 out of 605 subjects, 13 cases), 1.82% of "conditional/unclassified" (11 out of 605 subjects, 11 cases), and 0.17% of "unassessable/unclassifiable" (1 out of 605 subjects, 1 case). The adverse events determined not to have causal relationships were 3.47% of "unlikely" (21 out of 605 subjects, 22 cases).

(2) Serious adverse events and adverse drug reactions
For serious adverse events and adverse drug reactions, the investigator was asked to report them immediately upon finding if applicable among the adverse events that occurred to the subjects regardless of the causal relationship during administration of this drug.

- ① Causing death or life threatening
- ② Requiring inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- ③ Resulting in persistent or significant disability/incapacity

④ Causing a congenital anomaly/birth defect

⑤ Other medically important circumstances

No serious adverse events or adverse drug reactions occurred in this investigation.

(3) Unexpected adverse events, adverse drug reactions, and reflection status of matters on the license

There were no unexpected adverse events that were not reflected in the license among the adverse events that were expressed in this investigation. There were also no unexpected adverse drug reactions that are not reflected in the license.

(4) Expression trend of adverse events by factor by subjects

In order to identify the factors affecting the adverse event occurrence rate from subjects to be administered with Motilitone Tab., Chi-square test or Fisher's exact test was performed for demographic characteristics (age, gender, pregnancy status, children and elderly), medical background (morbidty period, presence of comorbidities, presence of renal disease, presence of liver disease, presence of past medical history (excluding indications, presence of allergy and presence of concomitant drugs) and administration situation (total administration period).

According to the analysis of the occurrence in the adverse events by factor of subjects, it was statistically analyzed that there was a significant difference in the morbidity period ($p=0.0383$). Among the factors, the presence or absence of renal disease was not applicable as information on the renal disease patients were not collected during the period of this investigation.

The occurrence rate of adverse events by age was 18.18% (2 out of 11 subjects, 2 cases) in 10~19 years old, 15.38% (4 out of 26 subjects, 4 cases) in 20~29 years old, 8.18% (9 out of 110 subjects, 12 cases) in 30~39 years old. There was no statistically significant difference between groups ($p=0.5322$).

The occurrence rate of adverse events was 7.26% for male (18 out of 248 patients, 20 cases) and 7.00% for female (25 out of 357 subjects, 27 cases). There was no statistically significant difference in the occurrence rate of adverse events between groups ($p=0.9043$).

There was only one subject who was pregnant when Motilitone Tab. was administered, and no adverse event was found.

The occurrence rate of adverse events in children under 19 years old was 11.11% (1 out of 9 subjects, 1 case), and 1 case of "constipation" was reported as a name of detailed adverse event. The occurrence rate of adverse events in subjects more than 19 years old was 7.05% (42 out of 596 subjects, 46 cases). There was no statistically significant difference in the occurrence rate of adverse events between the two groups ($p=0.4873$).

The occurrence rate of adverse events in subjects under 65 years old was 6.57% (27 out of 411 subjects, 27 cases). The occurrence rate of adverse

events in the elderly more than 65 years old was 8.25% (16 out of 194 subjects, 20 cases), and “constipation” was mainly reported. There was no statistically significant difference between the elderly and non-elderly groups ($p=0.4534$).

The occurrence rate of adverse events in the group with the morbidity period of more than 1 year was the highest 13.04% (15 out of 115 subjects, 18 cases), followed by 8.06% of the group of 6 months ~ 1 year (5 out of 62 subjects, 5 cases), 6.30% of the group of 3~6 months (8 out of 127 subjects, 8 cases), and 4.98% of the group of less than 3 months (15 out of 301 subjects, 16 cases). Although there was a statistically significant difference between groups ($p=0.0383$), it is difficult to judge this only with statistical significance because the difference in the number of samples between each group is large.

The adverse event occurrence rate of subjects with comorbidities when this drug was administered was 8.02% (38 out of 474 subjects, 42 cases), and the occurrence rate of the group without comorbidities was 3.82% (5 out of 131 subjects, 5 cases). There was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.0977$).

Since there was no collection of subjects with renal disease, the difference in the occurrence rates of adverse events between the two groups was not analyzed.

The occurrence rate of adverse events in the subjects with liver disease was 9.09% (1 out of 11 subjects, 1 case), and “constipation” was reported as a name of the detailed adverse event. The occurrence rate of adverse events in the subjects without liver disease was 7.07% (42 out of 594 subjects, 46 cases). There was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.5587$).

The occurrence rate of adverse events in the group with a past medical history was 0.00% (0 out of 16 subjects, 0 cases), and the occurrence rate of adverse events in the group without a past medical history was 7.30% (43 out of 589 subjects, 47 cases). All adverse events occurred in subjects without a past medical history. There was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.6193$).

The occurrence rate of adverse events in the allergic group was 20.00% (1 out of 5 subjects, 1 case), and the occurrence rate of adverse events in the non-allergic group was 7.00% (42 out of 600 subjects, 46 cases). There was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.3092$).

The occurrence rate of adverse events in the group treated with the concomitant drug was 7.92% (37 out of 467 subjects, 41 cases), and the occurrence rate of adverse events in the group not administered with the concomitant drug was 4.35% (6 out of 138 subjects, 6 cases). There was no statistically significant difference in the occurrence rate of adverse events between the two groups ($p=0.1510$.)

The occurrence rate of adverse events throughout the full administration period was 7.24% (11 out of 152 subjects) in the group less than 28 days (4

	<p>weeks) and 7.06% (32 out of 453 subjects) in the group longer than 28 days (4 weeks). There was no statistically significant difference between the groups in the occurrence rate of adverse events throughout the whole administration period (p=0.9428).</p>
<p>22. Conclusion (assesment)</p>	<p>Dong-A ST Motilitone Tab., an herbal medicine extracted from Corydalis tuber and Pharbitis seed, improves the symptom of functional dyspepsia. This investigation was conducted to establish the safety of Motilitone tab. with the patients with functional dyspepsia in the actual medical environment.</p> <p>During the re-examination period (May 16th, 2011 ~ May 15th, 2015), total 723 subjects from 45 institutions were enrolled and 605 safety evaluation subjects and 453 efficacy evaluation subjects were analyzed, respectively.</p> <p>47 adverse event cases of 43 subjects out of 605 subjects were collected, which showed the occurrence rate of 7.11% (43 out of 605 subjects, 47 cases). The occurrence rate of adverse drug reactions which the investigators determined to have the causal relationship out of the adverse events collected was 3.97% (24 out of 605 subjects, 25 cases). The main adverse events reported were “constipation”, “diarrhea”, and “dizziness”.</p> <p>The collected adverse events were all adverse events reflected in the license and there were not serious adverse events / adverse drug reactions.</p> <p>As for the severity, the mild cases were 6.94% (42 out of 605 subjects, 45 cases) and the moderate cases were 0.33% (2 out of 605 subjects, 2 cases), which showed that the mild cases were most. The results of adverse events were 6.28% of “disappeared” (38 out of 605 subjects, 42 cases), 0.17% of “improved” (1 out of 605 subjects, 1 case), 0.66% of “invariable” (4 out of 605 subjects, 4 cases), and 0.00% of “aggravated” (0 out of 605 patients, 0 cases), for which the most of adverse events were “disappeared”.</p> <p>According to the results of the analysis of the adverse event occurrence based on the demographic characteristics, medical background and administration status of the subjects by Chi-square test or Fisher’s exact test, the occurrence rate of adverse events based on the period of morbidity showed a statistical significance, however the difference in the number of subjects by the groups was so large that it was not possible to determine only with the statistical significance. When analyzing the detailed information such as severity and outcome of the collected adverse events and the occurrence by factor, the severity was mainly “mild” (95.74%, 45 out of 47 cases), and most of the outcome was “disappeared” (89.36%, 42 out of 47 cases) and no special point was found.</p> <p>The overall improvement efficacy ratio of 453 subjects for the efficacy evaluation was 96.03% (435 out of 453 subjects).</p> <p>According to the results of the analysis of the efficacy based on the demographic characteristics and medical background of the subjects, it was confirmed that there was a statistical significance between the groups only</p>


with respect to age and presence/absence of allergy. As discussed above, there was a large difference in the number of subjects by the groups, and in particular, the efficacy ratio did not show any trend in the age category. Therefore, it is not possible to determine the efficacy based on age and presence/absence of allergy only with the statistical significance.

From the results of this investigation, the overall occurrence rate of adverse events was low and most of them were mild adverse events, which was analyzed that the safety was excellent. High efficacy ratio was found in patients with functional dyspepsia. Therefore, Motilitone Tab. seems to be a very useful drug for treatment of functional dyspepsia.

Applicant
(Registration
Certificate
holder)

Olga Alimova
(signature)

(surname, name, father's name)td.



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

**ЗВІТ № 3
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ФРІСТОМ
2. Заявник	УАБ КУПФЕР БІОТЕХ, Литовська Республіка
3. Виробник	Донг-А СТ Ко., Лтд., Республіка Корея (2Ф Секція Б, 3Ф, 4Ф Секція Б) 200-23, Пексокгонден 1-ро, Собук-гу, Чхонан-сі, Чхунчхон-Намдо, Республіка Корея (2Ф Секція Б, 3Ф, 4Ф Секція Б)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з повним досьє (автономне досьє) Інший лікарський засіб Нова активна речовина (АР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного	Мотілітон® Протокол повторного пост-маркетингового наглядового дослідження

Гришко І.Т.
Василь

випробування	
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	з 16 травня 2011 р. по 15 травня 2015 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Корея
9. Кількість досліджуваних	723
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Метою цього дослідження є виявлення проблем, питань тощо, що стосуються наступних питань:</p> <p>(1) Серйозні побічні явища та побічні реакції на лікарський засіб (серйозні ПЯ, ПР)</p> <p>Що спричиняють смерть або загрожують життю</p> <p>Що вимагають стаціонарної госпіталізації або продовження існуючої госпіталізації</p> <p>В результаті яких виникає стійка або значна інвалідність/непрацездатність</p> <p>Що викликають вроджену аномалію/вроджений дефект</p> <p>Інші медично важливі обставини =</p> <p>(2) Несподівані побічні явища та побічні реакції на лікарський засіб, які не відображені в застереженнях щодо засобу</p> <p>(3) Вже відомі побічні реакції на лікарський засіб</p> <p>(4) Побічні явища, спричинені застосуванням засобу не за призначенням/зловживанням або взаємодією з лікарськими засобами</p> <p>(5) Несерйозна побічна реакція на лікарський засіб, спричинена іншими препаратами, крім (1) ~ (4)</p> <p>(6) Інформація, що стосується безпеки та ефективності інших препаратів (вплив значень клінічних випробувань тощо)</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>(1) Метод дослідження (метод безперервного спостереження)</p> <p>Після підписання контракту з лікарем, відповідальним за дослідження, випадки на початку (ініціювання) введення цього препарату слід постійно (без пропусків) перераховувати в листі дослідження до кількості запитуваних випадків.</p> <p>(2) План подальшого спостереження</p> <p>Період спостереження не встановлюється окремо, оскільки ситуація із застосуванням препарату може змінюватися залежно від стану пацієнтів.</p> <p>Після першого візиту препарат застосовується відповідно до рецепта, а візит подальшого спостереження проводитиметься у</p>

Андрейко Т.І.
Андрейко

	день, визначений лікарем, який проводить дослідження, або в день згідно з бажанням суб'єкта, що записується в листі дослідження.				
12. Основні критерії включення	Пацієнти серед пацієнтів з функціональною диспепсією, яким слід вводити досліджуваний препарат відповідно до медичного висновку дослідників				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>1. Досліджуваний лікарський засіб -. Мотілітон® таблетки</p> <p>2. Спосіб застосування -. Як правило, дорослі приймають по одній таблетці перорально тричі на день перед прийомом їжі.</p> <p>3. Дозування: -. таблетки по 30 мг.</p>				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується				
15. Супутня терапія	Не застосовується				
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Якщо препарат застосовувався протягом щонайменше 4 тижнів за призначенням лікарів, та проводиться відповідне спостереження, оцінку ефективності слід проводити в останній день спостереження, а у разі припинення прийому – в день припинення прийому. Оцінку ефективності слід проводити на основі загального поліпшення, а не оцінювати будь-який окремий симптом, оскільки симптоми, на які скаржаться пацієнти, різні. Виходячи з «поліпшення після застосування» щодо симптому до застосування препарату до дати визначення кінцевого ефекту, та медичного огляду шляхом опитування під час остаточної оцінки, він класифікується як поліпшення/незмінність/загострення/невизначений результат.</p> <p>Нижче наведені конкретні критерії загальної оцінки ефективності.</p> <table border="1" data-bbox="582 1713 1484 2049"> <tr> <td>Поліпшення</td> <td>Випадок, коли у пацієнта немає симптомів функціональної диспепсії порівняно з тим, що спостерігалось перед застосуванням препарату, або коли дискомфорт під час нормального повсякденного життя зменшується.</td> </tr> <tr> <td>Незмінність</td> <td>Випадок, коли симптом не змінюється до ступені, подібної до дискомфорту, який відчуває пацієнт під час</td> </tr> </table>	Поліпшення	Випадок, коли у пацієнта немає симптомів функціональної диспепсії порівняно з тим, що спостерігалось перед застосуванням препарату, або коли дискомфорт під час нормального повсякденного життя зменшується.	Незмінність	Випадок, коли симптом не змінюється до ступені, подібної до дискомфорту, який відчуває пацієнт під час
Поліпшення	Випадок, коли у пацієнта немає симптомів функціональної диспепсії порівняно з тим, що спостерігалось перед застосуванням препарату, або коли дискомфорт під час нормального повсякденного життя зменшується.				
Незмінність	Випадок, коли симптом не змінюється до ступені, подібної до дискомфорту, який відчуває пацієнт під час				

Андрій Т.Т.
Лікар

		нормального повсякденного життя, порівняно з тим, що спостерігалось перед застосуванням препарату
	Загострення	Випадок, коли симптом посилюється настільки, що дискомфорт під час нормального повсякденного життя стає більш серйозним у порівнянні з тим, що спостерігалось перед застосуванням препарату
	Невизначений результат	Випадок, коли неможливо визначити поліпшення/незмінність/загострення стану пацієнта (навести причини)
17. Критерії оцінки безпеки	Наявність побічних реакцій, що виникли під час або після застосування препарату, симптоми, дата виникнення, дата зникнення, тяжкість, стан безперервного застосування препарату, результати, причинно-наслідковий зв'язок, стан серйозних ПЯ та думки дослідників	
18. Статистичні методи	<p>1) Метод аналізу безпеки Запропонувати для оцінки безпеки частоту виникнення побічних явищ для суб'єктів за вихідним фактором пацієнта та коефіцієнтом лікування та проаналізувати за допомогою критерію хі-квадрат або точного критерію Фішера, чи частота виникнення побічних явищ за фактором є статистично значущою.</p> <p>2) Метод аналізу ефективності Запропонувати коефіцієнт ефективності за вихідним фактором пацієнта та коефіцієнтом лікування для суб'єктів для оцінки ефективності та проаналізувати, наскільки статистично значуща частота виникнення побічного явища в залежності від фактору за допомогою критерію хі-квадрат або точного критерію Фішера.</p>	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Демографічні характеристики суб'єктів були класифіковані за віком, статтю, статусом вагітності (у випадку жінок), дітьми чи людьми похилого віку за віком залежно від основних факторів інформації, викладених у таблиці дослідження.</p> <p>Вік пацієнтів розраховували на основі дати першого введення та дати народження, а аналіз проводили з урахуванням віку на момент першого введення. Середній вік становив $55,88 \pm 15,80$ років від 12 до 91 року. Вікова група від 50 до 59 років була найбільшою з 23,80% (114 із 605 суб'єктів).</p> <p>Гендерний розподіл суб'єктів становив 40,99% чоловіків (248 із 605 суб'єктів) та 59,01% жінок (357 із 605 суб'єктів), що свідчить про те, що розподіл жінок вище. Це збігається з результатами багатьох досліджень, що рівень функціональної диспепсії вищий у жінок, ніж у чоловіків (Mahadeva S <i>et al.</i>, World J Gastroenterol, 2006). Крім того, оскільки повідомлялося про гендерний розподіл суб'єктів, що функціональна диспепсія</p>	

Андрей Т.Т.
Василь

	<p>має більший вплив на якість життя жінок, ніж чоловіків у цілому (Welen K <i>et al.</i>, Gend Med, 2008), можна інтерпретувати, що жінкам медичне лікування потрібно в більшій мірі.</p> <p>Було виявлено, що 0,28% (1 з 357 суб'єктів) були вагітними при застосуванні таблеток Мотілітону жінками.</p> <p>Розрахунок для дітей-піддослідних підраховували для референтного віку 19 років. Серед досліджуваних, діти віком до 19 років становили 1,49% (9 із 605 суб'єктів).</p> <p>Для того, щоб проаналізувати людей похилого віку серед суб'єктів, особи старше 65 років були класифіковані як люди похилого віку. Люди похилого віку старше 65 років становили 32,07% (194 із 605 суб'єктів), а віком до 65 років – 67,93% (411 із 605 суб'єктів).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>(1) Результати оцінки ефективності загального поліпшення</p> <p>Випадки, у яких оцінка ефективності проводилась шляхом подальшого спостереження за суб'єктами з функціональною диспепсією, яким вводили препарат протягом більше 4 тижнів із 605 суб'єктів оцінки безпеки, були обрані як суб'єкти для оцінки ефективності. Всього було 453 особи серед суб'єктів оцінки ефективності, а ефективність дослідження для цього застосування була остаточно оцінена як «загальне поліпшення». Виходячи з «поліпшення після застосування» симптомів перед введенням цього препарату до дати визначення кінцевого ефекту та медичного огляду за результатами опитування під час остаточної оцінки, він був класифікований як поліпшення/незмінність/загострення/невизначений результат.</p> <p>Коли покращення було визнано ефективним, а незмінність/загострення/невизначений результат визнано недійсним, коефіцієнт ефективності склав 96,03% (435 з 453 суб'єктів). У хворих пацієнтів загальне поліпшення становило «Незмінність» 3,31% (15 з 453 суб'єктів), «Загострення» 0,00% (0 з 453 суб'єктів) та «Невизначений результат» 0,66% (3 з 453 суб'єктів).</p> <p>(2) Результати оцінки ефективності за суб'єктними факторами</p> <p>Для того, щоб з'ясувати чинники, що впливають на оцінку ефективності цього препарату, коефіцієнт ефективності за фактором для 453 суб'єктів був ідентифікований так само, як і при оцінці безпеки, і було проаналізовано, чи існує статистично значуща різниця між факторами, за допомогою критерію хі-квадрата або точного критерію Фішера. Серед факторів, оскільки інформація по суб'єктах для оцінки ефективності, чий стан вагітності був «наявним» або чий стан ниркового захворювання був «наявним», не була зібрана і тому виключена для аналізу.</p>

Александр Т.Т.
Василь

	<p>Серед факторів аналізу коефіцієнт ефективності на основі віку був найнижчим і становив 79,17% (19 з 24 пацієнтів) у віці 80-89 років, а всі інші групи показали більш ніж 90%-вий коефіцієнт ефективності. Існувала статистично значуща різниця, коли випробовували χ^2-квдрат на коефіцієнт ефективності відповідно до віку ($p = 0,0067$). Кількість зразків у кожній віковій групі становила 1~113 суб'єктів, що показує велику різницю між групами, тоді як коефіцієнт ефективності не показав тенденції до підвищення. Тому скоріше за все ефективність згідно з віком не можна визначити лише за допомогою статистичної значущості.</p> <p>Коефіцієнт ефективності, відповідний алергії, становив 50,00% (2 з 4 суб'єктів) у суб'єктів з алергією та 96,44% (433 з 449 суб'єктів) у суб'єктів без неї, що свідчить про те, що суб'єкти з алергією становили меншу кількість. Існувала статистично значуща різниця при проведенні точного критерію Фішера на коефіцієнт ефективності відповідно до наявності або відсутності алергії ($p = 0,0085$). Однак, оскільки існує велика різниця в кількості проб за групами, важко визначити ефективність відповідно до наявності або відсутності алергії лише зі статистичною значимістю.</p> <p>Між групами, пов'язаними зі статтю, статусом дитини, похилого віку, періодом захворюваності, супутніми захворюваннями, захворюваннями печінки, історією хвороби (крім показань) та супутніми препаратами, не було виявлено статистичної значущості.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>(1) Статус виникнення побічних явищ та побічних реакцій на лікарський засіб</p> <p>Незалежно від причинно-наслідкового зв'язку, частота виникнення побічних явищ становила 7,11% (43 із 605 суб'єктів, 47 випадків). Детальні назви несприятливих подій були класифіковані за Класом системних органів (SOC) та Бажаним терміном (PT) згідно з BOO3-ART092, а також представлено частоту виникнення побічних явищ, кількість суб'єктів та кількість випадків.</p> <p>Серед зібраних випадків побічних явищ повідомлялося про 1,65% запаморочення (10 з 605 суб'єктів, 10 випадків), 2,31% закрепку (14 із 605 суб'єктів, 14 випадків), 2,31% діареї (14 із 605 суб'єктів, 14 випадків), 0,83% свербіння (5 із 605 суб'єктів, 5 випадків), 0,66% кропив'янки (4 із 605 суб'єктів, 4 випадки). Усі зібрані випадки несприятливі події були відображені в ліцензії.</p> <p>Серед зібраних випадків побічних явищ частота виникнення побічних реакцій на лікарський засіб, щодо яких дослідники встановили причинно-наслідковий зв'язок із цим препаратом, становила 3,97% (24 із 605 суб'єктів, 25 випадків).</p> <p>В якості випадків побічних реакцій на лікарський засіб було зареєстровано 0,17% запаморочення (1 із 605 суб'єктів, 1</p>

Андрей
Андрей

випадок), 1,65% закрепу (10 із 605 суб'єктів, 10 випадків), 1,65% діареї (10 із 605 суб'єктів, 10 випадків), 0,33% свербіння (2 з 605 суб'єктів, 2 випадки), 0,33% кропив'янки (2 з 605 суб'єктів, 2 випадки). Крім того, було зібрано 6 випадків побічних явищ у 6 суб'єктів, які вибули з оцінювання безпеки. З повідомлених побічних явищ було зареєстровано 1 випадок запаморочення, 1 випадок закрепу, 2 випадки діареї та 2 випадки висипання.

Ступінь тяжкості побічних явищ класифікували як легкі, помірні та тяжкі. В результаті дослідження серед усіх суб'єктів було зареєстровано 6,94% суб'єктів з легкими побічними явищами (42 із 605 суб'єктів, 45 випадків), з помірними – 0,33% (2 із 605 пацієнтів, 2 випадки), пацієнтів з важкими побічними явищами не було виявлено. Більшість цих побічних явищ були побічними явищами легкого ступеня, а побічні реакції, про які повідомлялося як помірні, становили 1 випадок діареї та 1 випадок кропив'янки. У 2 випадках таблетки Мотілігону застосовували безперервно, ознаки діареї зникли та ступінь прояву кропив'янки зменшився.

Застосування цього препарату за побічними явищами було класифіковано як «продовжено», «зменшено» або «припинено». 3-поміж усіх суб'єктів 6,78% (41 із 605 суб'єктів, 45 випадків) продовжували приймати цей препарат після виникнення побічних явищ, серед тих, хто припинив застосування, - 0,33% (2 із 605 суб'єктів, 2 випадки), суб'єктів, які застосували меншу дозу, не було. Серед 40 із 41 пацієнта, які продовжували приймати цей препарат, спостерігалось 43 випадки легких побічних явищ, і 2 випадки у 2 суб'єктів з 2 помірними побічними явищами. Тяжкість пацієнтів, які припинили застосування препарату, була «легкою».

Результати побічних явищ були класифіковані як «зниклі», «поліпшені», «незмінні» або «загострені». В результаті було зареєстровано 6,28% «зниклих» явищ (38 із 605 пацієнтів, 42 випадки), 0,17% «поліпшених» (1 із 605 пацієнтів, 1 випадок), 0,66% «незмінних» (4 з 605 пацієнтів, 4 випадки), і не спостерігалось жодного випадку «загострення». У більшості суб'єктів із виникненням побічних явищ вони були «зниклими», займаючи 88,37% (38 із 43 суб'єктів, 42 випадки).

Серед 42 випадків «зниклих» побічних явищ у 38 суб'єктів кількість побічних явищ, які зникли навіть після безперервного прийому цього препарату, становила більшість із 41 випадку у 37 суб'єктів.

Причинно-наслідковий зв'язок між побічними явищами та цим препаратом був класифікований як “певний”, “ймовірний”, “можливий”, “малоймовірний”, “умовний/некласифікований” та “не оцінюваний/некласифікований”, на підставі Положення про управління інформації про безпеку фармацевтичних засобів тощо. Так як у випадках з «певним», «ймовірним», «можливим», «умовним/некласифікованим» та «не

Handwritten signature and initials in blue ink.

оцінюваним/некласифікованим» зв'язком існує причинно-наслідковий зв'язок, лише випадок з «малоймовірним» зв'язком не має причинно-наслідкового зв'язку.

Побічні явища, які оцінюються такими, що мають причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням цього препарату, склали 1,98% «можливих» (12 із 605 суб'єктів, 13 випадків), 1,82% «умовних/некласифікованих» (11 із 605 суб'єктів, 11 випадків) і 0,17% «не оцінюваних/некласифікованих» (1 із 605 суб'єктів, 1 випадок) зв'язків. Побічні явища, які були визначені такими, що не мають причинно-наслідкових зв'язків, склали 3,47% «малоймовірних» (21 з 605 суб'єктів, 22 випадки) зв'язків.

(2) Серйозні побічні явища та побічні реакції на лікарський засіб

Щодо серйозних побічних явищ та побічних реакцій на лікарський засіб, досліднику було запропоновано повідомити про них негайно при виявленні, якщо це застосовно серед побічних явищ, що траплялись у суб'єктів, незалежно від причинно-наслідкових зв'язків під час застосування цього препарату.

- ① Спричинення смерті чи загроза життю
- ② Вимагає стаціонарної госпіталізації або продовження існуючої госпіталізації
- ③ Приведення до стійкої чи значної інвалідності/недієздатності
- ④ Спричинення вродженої аномалії/вродженого дефекту
- ⑤ Інші медично важливі обставини

У цьому дослідженні не було виявлено серйозних побічних явищ або побічних реакцій на лікарський засіб.

(3) Несподівані побічні явища, побічні реакції на лікарський засіб та статус відображення питань у ліцензії

Серед побічних явищ, виражених у цьому дослідженні, не було несподіваних побічних явищ, які не були відображені в ліцензії. Також не було несподіваних побічних реакцій на засіб, не відображених у ліцензії.

(4) Тенденція вираження побічних явищ за суб'єктними факторами

Для того, щоб визначити фактори, що впливають на частоту виникнення побічних явищ у суб'єктів, яким слід застосовувати Мотілітон таблетки, для визначення демографічних характеристик (вік, стать, стан вагітності, діти та пацієнти похилого віку), медичного досвіду (період захворюваності, наявність супутніх захворювань, наявність ниркових захворювань, наявність захворювань печінки, наявність анамнезу в минулому (виключаючи показання,

Гришко Т.Т.
Вексель

наявність алергії та наявність прийому супутніх препаратів) та положення застосування (загальний період застосування) визначали критерій хі-квадрат або точний критерій Фішера.

Згідно з аналізом виникнення побічних явищ за суб'єкними факторами, було статистично проаналізовано, що існує істотна різниця у періоді захворюваності ($p = 0,0383$). Серед факторів наявність чи відсутність ниркових захворювань не застосовувалися, оскільки інформація про пацієнтів із нирковою недостатністю не збиралася протягом періоду цього дослідження.

Частота виникнення побічних явищ за віком становила 18,18% (2 з 11 суб'єктів, 2 випадки) у віці 10~19 років, 15,38% (4 з 26 суб'єктів, 4 випадки) у віці 80~89 років, 8,18% (9 із 110 суб'єктів, 12 випадків) у віці 70~79 років. Між групами не спостерігалось статистично значущої різниці ($p = 0,5322$).

Частота побічних явищ становила 7,26% у чоловіків (18 з 248 пацієнтів, 20 випадків) та 7,00% у жінок (25 з 357 пацієнтів, 27 випадків). У частоті виникнення побічних явищ між групами не спостерігалось статистично значущої різниці ($p = 0,9043$).

Була тільки одна вагітна пацієнтка під час застосування таблеток Мотілітону, при цьому побічних явищ не було виявлено.

Частота виникнення побічних явищ у дітей віком до 19 років становила 11,11% (1 з 9 суб'єктів, 1 випадок), а 1 випадок "закрепу" був зареєстрований як назва детального побічного явища. Частота виникнення побічних явищ у осіб старше 19 років становила 7,05% (42 з 596 суб'єктів, 46 випадків). У частоті виникнення побічних явищ між двома групами не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,4873$).

Частота виникнення побічних явищ у суб'єктів віком молодше 65 років становила 6,57% (27 із 411 суб'єктів, 27 випадків). Частота виникнення побічних явищ у людей похилого віку старше 65 років становила 8,25% (16 із 194 суб'єктів, 20 випадків), і в основному повідомлялося про «закреп». Між групами похилого та не похилого віку не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,4534$).

Частота виникнення побічних явищ у групі з періодом захворюваності більше 1 року була найвищою 13,04% (15 із 115 суб'єктів, 18 випадків), 8,06% у групі з періодом 6 місяців~1 року (5 із 62 суб'єктів, 5 випадків), 6,30% у групі з періодом 3~6 місяців (8 із 127 суб'єктів, 8 випадків) і 4,98% у групі з періодом менше 3 місяців (15 з 301 суб'єкта, 16 випадків). Хоча існувала статистично значуща різниця між групами ($p = 0,0383$), робити висновки про це лише з боку статистичної значущості важко, оскільки різниця в кількості вибірок між кожною групою велика.

Частота виникнення побічних явищ у суб'єктів із супутніми

Андрій І. Демченко

84

	<p>захворюваннями під час застосування цього препарату становила 8,02% (38 з 474 суб'єктів, 42 випадки), а частота виникнення у групі без супутніх захворювань – 3,82% (5 із 131 суб'єктів, 5 випадків). Між цими двома групами не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,0977$).</p> <p>Оскільки не було збору даних суб'єктів із захворюваннями нирок, різниця у частоті виникнення побічних явищ між двома групами не була проаналізована.</p> <p>Частота виникнення побічних явищ у пацієнтів із захворюваннями печінки становила 9,09% (1 з 11 суб'єктів, 1 випадок), а про “закреп” повідомлявся як про назву детального побічного явища. Частота побічних явищ у пацієнтів без захворювання печінки становила 7,07% (42 з 594 суб'єктів, 46 випадків). Між цими двома групами не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,5587$).</p> <p>Частота виникнення побічних явищ у групі з попереднім анамнезом становила 0,00% (0 з 16 суб'єктів, 0 випадків), а частота їх виникнення в групі без попереднього анамнезу – 7,30% (43 з 589 суб'єктів, 47 випадків). Усі побічні явища виникали у пацієнтів без анамнезу. Між цими двома групами не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,6193$).</p> <p>Частота виникнення побічних явищ у алергічній групі становила 20,00% (1 з 5 суб'єктів, 1 випадок), а частота їх виникнення в неалергічній групі – 7,00% (42 з 600 суб'єктів, 46 випадків). Між цими двома групами не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,3092$).</p> <p>Частота виникнення побічних явищ у групі, яка застосовувала супутній препарат, становила 7,92% (37 із 467 суб'єктів, 41 випадок), а частота їх виникнення у групі, яка не застосовувала супутній препарат, - 4,35% (6 із 138 суб'єктів, 6 випадків). У частоті виникнення побічних явищ між двома групами не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,1510$).</p> <p>Частота виникнення побічних явищ протягом усього періоду застосування препарату становила 7,24% (11 із 152 суб'єктів) у групі із застосуванням менше 28 днів (4 тижні) та 7,06% (32 з 453 суб'єктів) у групі із застосуванням довше 28 днів (4 тижні). У частоті виникнення побічних явищ протягом усього періоду застосування між групами не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,9428$).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Мотілітон таблетки виробництва Донг-А СТ, лікарський засіб рослинного походження, що складається з бульби чубатки (Corydalis) та насіння іпомеї (Pharbitis), покращує симптоми функціональної диспепсії. Дане дослідження було проведено для встановлення безпеки застосування таблеток Мотілітону у пацієнтів з функціональною диспепсією в реальному медичному середовищі.</p> <p style="text-align: right;"><i>Андрійко Т.І.</i> <i>Василь</i></p>

Протягом періоду повторного обстеження (16 травня 2011 р. – 15 травня 2015 р.) було зараховано 723 суб'єктів з 45 установ та проаналізовано відповідно 605 суб'єктів для оцінки безпеки та 453 суб'єктів для оцінки ефективності.

Було зібрано 47 випадків виникнення несприятливих явищ у 43 із 605 суб'єктів, що показало частоту виникнення 7,11% (43 із 605 суб'єктів, 47 випадків). Частота виникнення побічних реакцій на лікарський засіб, які, на думку дослідників, мали причинно-наслідковий зв'язок із зібраними побічними явищами, становила 3,97% (24 із 605 суб'єктів, 25 випадків). Основними побічними явищами, про які повідомлялося, були: «закреп», «діарея» та «запаморочення».

Зібрані побічні явища – це всі побічні явища, відображені в ліцензії, і серйозних побічних явищ/побічних реакцій на лікарський засіб не було зареєстровано.

Стосовно ступеня тяжкості, легкі випадки становили 6,94% (42 із 605 суб'єктів, 45 випадків), а середні – 0,33% (2 із 605 суб'єктів, 2 випадки), що показало, що легких випадків було найбільше. Результати побічних явищ склали 6,28% «зниклих» (38 з 605 суб'єктів, 42 випадки), 0,17% «поліпшених» (1 із 605 суб'єктів, 1 випадок), 0,66% «незмінних» (4 з 605 пацієнтів, 4 випадки) та 0,00% «загострених» (0 із 605 пацієнтів, 0 випадків), з яких більшість побічних явищ «зникли».

Згідно з результатами аналізу виникнення побічного явища на основі демографічних характеристик, медичного стану та статусу застосування засобу суб'єктами за критерієм хі-квадрата або точним критерієм Фішера, частота виникнення побічних явищ на основі періоду захворюваності показала статистичну значущість, однак різниця в кількості випробовуваних за групами була настільки великою, що визначити її лише за допомогою статистичної значущості не вдалося. Аналіз детальної інформації, такої як ступінь тяжкості та результат зібраних побічних явищ та їх виникнення за факторами, показав, що ступінь тяжкості був переважно «легким» (95,74%, 45 з 47 випадків), а більшість результатів «зникали» (89,36 %, 42 із 47 випадків), тому особливих проявів не було знайдено.

Загальний коефіцієнт ефективності покращення для 453 суб'єктів за оцінкою ефективності склав 96,03% (435 з 453 суб'єктів).

За результатами аналізу ефективності, заснованого на демографічних характеристиках та медичному досвіді суб'єктів, було підтверджено, що між групами існує статистична значущість лише щодо віку та наявності/відсутності алергії. Як зазначалося вище, існує велика різниця в кількості випробовуваних за групами, і, зокрема, коефіцієнт ефективності не показує жодної тенденції у віковій категорії. Тому неможливо визначити ефективність на основі віку та наявності/відсутності алергії лише зі статистичною значущістю.

Александр Г. Б.
Директор

За результатами цього дослідження загальна частота виникнення побічних явищ була низькою, і більшість з них були легкими, також було проаналізовано, що безпека була відмінною. У пацієнтів з функціональною диспепсією було спостережено високий коефіцієнт ефективності. Тому виявляється, що Мотілітон таблетки є дуже корисним лікарським засобом для лікування функціональної диспепсії.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

Генеральний директор Ольга Алімова
(П. І. Б.)

Підпис/печатка



Алімова О.І.
Алімова