

	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):	ЄВРОФАСТ ПЛЮС, гель по 50 г у тубі № 1 у пачці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input type="checkbox"/> ні <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати Власні доклінічні дослідження не проводились, тому що згідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23 липня 2015 року N 460 (розділ III, п. 1.3) для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань. У Модулі 4 для генеричного лікарського засобу надаються літературні огляди щодо доклінічних даних.
2. Фармакологія:	Власні дослідження не проводились, розділ викладений у вигляді літературного огляду наукових статей.
1) первинна фармакодинаміка	Не проводилось.
2) вторинна фармакодинаміка	Не проводилось.
3) фармакологія безпеки	Не проводилось.
4) фармакодинамічні взаємодії	Не проводилось.
3. Фармакокінетика:	Власні дослідження не проводились, розділ викладений у вигляді літературного огляду наукових статей.
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не проводилось.
2) всмоктування	Не проводилось.
3) розподіл	Не проводилось.
4) метаболізм	Не проводилось.
5) виведення	Не проводилось.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не проводилось.

7) інші фармакокінетичні дослідження	Не проводилось.
4. Токсикологія:	Власні дослідження не проводились, розділ викладений у вигляді літературного огляду наукових статей.
1) токсичність у разі одноразового введення	Не проводилось.
2) токсичність у разі повторних введень	Не проводилось.
3) генотоксичність: in vitro	Не проводилось.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не проводилось.
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	Не проводилось.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не проводилось.
додаткові дослідження	Не проводилось.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не проводилось.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не проводилось.
ембріотоксичність	Не проводилось.
пренатальна і постнатальна токсичність	Не проводилось.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не проводилось.
6) місцева переносимість	Не проводилось.
7) додаткові дослідження токсичності:	Не проводилось.
антигенність (утворення антитіл)	Не проводилось.
імунотоксичність	Не проводилось.
дослідження механізмів дії	Не проводилось.
лікарська залежність	Не проводилось.
токсичність метаболітів	Не проводилось.
токсичність домішок	Не проводилось.
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Власні дослідження не проводились, розділ викладений у вигляді літературного огляду наукових статей.

Від імені заявника
(власника
реєстраційного
посвідчення)

**ПАТ «Хімфармзавод
«Червона зірка»**

Директор ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

Трутаєв І.В.
(П. І. Б.)



	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 про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЄВРОФАСТ-РЕЛІФ, гель по 50 г у тубі № 1 у пачці
2. Заявник	Товариство з обмеженою відповідальністю «Конарк Інтелмед», Україна
3. Виробник	Публічне акціонерне товариство «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічні випробування лікарського засобу ЄВРОФАСТ-РЕЛІФ, гель по 50 г у тубі проведені під робочою назвою <i>Гель Ібупрофену з левоментолом</i> , гель по 50 г у тубі. Повна назва клінічного випробування: “Відкрите дослідження з вивчення ефективності та переносимості препарату Гель Ібупрофену з левоментолом, гель по 50 г у тубі, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Україна) в порівнянні з препаратом Дип Риліф, гель по 50 г у тубі, виробництва «Ментолатум Компані Лтд.» (Великобританія) у пацієнтів з больовим синдромом, що обумовлений остеоартрозом великих суглобів” Кодовий номер: KZ – GIBL/17
6. Фаза клінічного випробування	Порівняльне клінічне дослідження генеричного препарату
7. Період проведення клінічного випробування	29.09.2017 р. - 23.05.2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	У дослідження було включено 92 пацієнта обох статей віком від 30 до 75 років з больовим синдромом, обумовленим остеоартрозом великих суглобів. Всі пацієнти були розподілені з використанням методу простої рандомізації в співвідношенні 1:1 на дві групи по 46 осіб у кожній: основна група - 46

	<p>пацієнтів, контрольна група - 46 пацієнтів. Всі пацієнти отримали лікування в повному обсязі і були включені в аналіз ефективності та переносимості. Вибування хворих з дослідження не було. Фактична кількість досліджуваних – 92 пацієнта.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><i>Мета:</i> оцінка ефективності і переносимості препарату Гель Ібупрофену з левоментолом, гель по 50 г у тубі, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Україна) в порівнянні з препаратом Дип Риліф, гель по 50 г у тубі, виробництва «Ментолатум Компані Лтд.» (Великобританія) у пацієнтів з больовим синдромом, обумовленим остеоартрозом великих суглобів. <i>Цілі:</i> оцінити терапевтичну ефективність, переносимість та безпеку досліджуваного препарату Гель Ібупрофену з левоментолом у пацієнтів з больовим синдромом, обумовленим остеоартрозом великих суглобів; довести терапевтичну еквівалентність досліджуваного препарату Гель Ібупрофену з левоментолом препарату Дип Риліф за показниками ефективності у пацієнтів з больовим синдромом, обумовленим остеоартрозом великих суглобів. <i>Вторинні цілі:</i> - динаміка вираженості больового синдрому за ВАШ на 7-й і 14-й день у порівнянні з вихідним рівнем; - динаміка індексу WOMAC (загальний бал) і його складових (біль, скутість, функція) на 7-й і 14-й у порівнянні з вихідним рівнем; - кількість прийнятих таблеток НПЗЗ в процесі дослідження.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>відкрите, порівняльне, рандомізоване, паралельне</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> - чоловіки і жінки у віці 30 до 75 років; - діагноз: остеоартроз великих суглобів (коксартроз, гонартроз), II–III клініко-рентгенологічна стадія за Kellgren - Lawrence; - вираженість больового синдрому ≥ 5 см за ВАШ; - для жінок репродуктивного віку - негативний тест на вагітність; - інформована письмова згода пацієнта на участь в дослідженні.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Пацієнтам основної групи призначався досліджуваний лікарський засіб Гель Ібупрофену з левоментолом, гель по 50 г у тубі, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Україна). Міжнародна непатентована назва діючих речовин: <i>ibuprofen; levomenthol.</i> Спосіб застосування: для зовнішнього застосування; 3-4 см гелю тонким шаром наносити на шкіру в області ураженого суглоба і обережно втирати протягом 2-3 хвилин. Зазначену процедуру проводити 3 рази на добу протягом 14 днів. Сила дії: 1 г гелю містить ібупрофену 50 мг, левоментолу 30 мг.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Пацієнтам контрольної групи призначався - референтний препарат Дип Риліф, гель по 50 г у тубі, виробництва «Ментолатум Компані Лтд.» (Великобританія). Міжнародна</p>

	<p>непатентована назва діючої речовини: <i>ibuprofen; levomenthol.</i> Спосіб застосування: для зовнішнього застосування; 3-4 см гелю тонким шаром наносити на шкіру в області ураженого суглоба і обережно втирати протягом 2-3 хвилин. Зазначену процедуру проводити 3 рази на добу протягом 14 днів. Сила дії: 1 г гелю містить ібупрофену 50 мг, левоментолу 30 мг.</p>				
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>В рамках цього клінічного дослідження всім пацієнтам, включеним у дослідження, призначають НПЗЗ - інгібітори ЦОГ-2 (будь-який, з перерахованих: мелоксикам 7,5 мг/добу, целекоксиб 200 мг/добу). В ході дослідження потреба у нестероїдних протизапальних засобах зменшується по мірі зниження больового синдрому. При вираженості больового синдрому <5 см за ВАШ, НПЗЗ скасовуються. У процесі дослідження допускалося застосування лікарських засобів, постійно використовуваних пацієнтом для лікування супутніх захворювань (артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету та ін.).</p>				
<p>16.Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Головна змінна - комбінована категоріальна змінна з категоріями «препарат ефективний» і «препарат не ефективний» заснована на досягненні наступних кінцевих точок:</p> <ul style="list-style-type: none"> • зниження вираженості больового синдрому за ВАШ до закінчення курсу лікування на $\geq 50\%$ в порівнянні з вихідним рівнем; • зниження вираженості больового синдрому за індексом WOMAC на $\geq 50\%$ до закінчення курсу лікування в порівнянні з вихідним рівнем; <p>Оцінка ефективності досліджуваних препаратів проводилася на підставі перерахованих вище критеріїв за наступною шкалою:</p> <table border="1" data-bbox="630 1227 1513 1541"> <tr> <td data-bbox="630 1227 861 1456"> <p>Препарат ефективний</p> </td> <td data-bbox="861 1227 1513 1456"> <p>- зниження вираженості больового синдрому за ВАШ до закінчення курсу лікування на $\geq 50\%$ в порівнянні з вихідним рівнем; - зниження вираженості больового синдрому за індексом WOMAC на $\geq 50\%$ до закінчення курсу лікування в порівнянні з вихідним рівнем.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1456 861 1541"> <p>Препарат неефективний</p> </td> <td data-bbox="861 1456 1513 1541"> <p>Не виконується хоча б одне, з перерахованих вище умов.</p> </td> </tr> </table>	<p>Препарат ефективний</p>	<p>- зниження вираженості больового синдрому за ВАШ до закінчення курсу лікування на $\geq 50\%$ в порівнянні з вихідним рівнем; - зниження вираженості больового синдрому за індексом WOMAC на $\geq 50\%$ до закінчення курсу лікування в порівнянні з вихідним рівнем.</p>	<p>Препарат неефективний</p>	<p>Не виконується хоча б одне, з перерахованих вище умов.</p>
<p>Препарат ефективний</p>	<p>- зниження вираженості больового синдрому за ВАШ до закінчення курсу лікування на $\geq 50\%$ в порівнянні з вихідним рівнем; - зниження вираженості больового синдрому за індексом WOMAC на $\geq 50\%$ до закінчення курсу лікування в порівнянні з вихідним рівнем.</p>				
<p>Препарат неефективний</p>	<p>Не виконується хоча б одне, з перерахованих вище умов.</p>				
<p>17.Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Переносимість та безпека досліджуваних препаратів оцінювалася на підставі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • частота розвитку ПЯ/ПР в двох групах лікування з оцінкою ступеня їх вираженості; • частка пацієнтів з ПР і серйозними ПР; • частка пацієнтів, які вибули з дослідження через розвитку ПЯ/ПР; • дані життєво важливих показників (АТ, ЧСС, температура тіла); • дані загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічного аналізу крові. • Переносимість препарату оцінювалася дослідником за об'єктивними і суб'єктивними даними за такою шкалою: 				

	<p>Добра</p>	<p>При об'єктивному огляді в динаміці не виявляються які-небудь патологічні зміни або клінічно значущі відхилення, дані лабораторного обстеження достовірно не змінюються і не виходять за межі норми, пацієнт не зазначає прояви побічних реакцій</p>						
	<p>Задовільна</p>	<p>При об'єктивному огляді в динаміці виявляються незначні зміни, які носять тимчасовий характер і не вимагають зміни схеми лікування і проведення додаткових медичних заходів і/або дані лабораторного обстеження незначно відхиляються від меж норми і/або спостерігаються незначні побічні реакції, що не заподіюють серйозних проблем пацієнту і не потребують відміни препарату</p>						
	<p>Незадовільна</p>	<p>При об'єктивному огляді в динаміці виявляються патологічні зміни, що вимагають відміни препарату і проведення додаткових медичних заходів і/або дані лабораторного обстеження зазнають клінічно значущі негативні зміни, що тягне за собою необхідність додаткового обстеження і/або має місце небажана побічна реакція, що надає значний негативний вплив на стан хворого, що вимагає відміни препарату і застосування додаткових медичних заходів</p>						
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>План статистичного аналізу: Статистичний аналіз включає: - Опис пацієнтів, включених у дослідження. - Число випробовуваних, які вибули з дослідження. - Аналіз вихідної однорідності основної та контрольної груп. - Аналіз ефективності в кожній групі. - Порівняння ефективності між основною і контрольною групами. - Число ПЯ / ПР. - Аналіз безпеки і переносимості в кожній групі. - Оцінку терапевтичної еквівалентності з урахуванням довірчих інтервалів. - Статистичні висновки. <u>Опис пацієнтів, включених у дослідження.</u> У дослідження було включено оптимальну кількість випробовуваних, яка достатня для виконання мети дослідження. Кількість піддослідних, яких необхідно включити до кожної групи, було оцінено з урахуванням мети випробування (доказ терапевтичної еквівалентності), типу змінної, по якій буде проводитися оцінка, дизайну випробування, типу випробування, планованої потужності та ймовірності здійснити помилку першого і другого роду, допустимої величини клінічно значущих відмінностей. Результати обчислення і оцінки розміру виборок:</p> <table border="1" data-bbox="628 1906 1503 2072"> <thead> <tr> <th data-bbox="628 1906 1198 1951">Статистичний показник</th> <th data-bbox="1198 1906 1503 1951">Значення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="628 1951 1198 2029">Оцінена на підставі попередніх випробувань частка позитивних результатів,%</td> <td data-bbox="1198 1951 1503 2029">91,0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="628 2029 1198 2072">Максимальна прийнятна частка клінічно</td> <td data-bbox="1198 2029 1503 2072">20</td> </tr> </tbody> </table>		Статистичний показник	Значення	Оцінена на підставі попередніх випробувань частка позитивних результатів,%	91,0	Максимальна прийнятна частка клінічно	20
Статистичний показник	Значення							
Оцінена на підставі попередніх випробувань частка позитивних результатів,%	91,0							
Максимальна прийнятна частка клінічно	20							

значущих відмінностей (δ), %	
Ймовірність похибки першого роду (α)	0,05
Ймовірність похибки другого роду (β)	0,2
Розмір кожної вибірки, n	43
Передбачувана кількість що вибули, n	3
Скоригований розмір кожної групи	46

Грунтуючись на вищенаведених результатах можна зробити висновок, що для оцінки терапевтичної еквівалентності препаратів дослідження, необхідно в кожну групу включити по 46 випробовуваних, що, загалом, призводить до включення у випробування 92 пацієнтів.

Аналіз однорідності груп виконувався за клініко-демографічними показниками та показниками ефективності. Для цього:

а) Використовувалися методи описової статистики для опису початкового стану основної та контрольної груп (для кількісних показників - n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення; для якісних показників - частота і частка в %).

б) Для кількісних показників перевірялася нормальність розподілу даних в групах за допомогою критерію Шапіро - Уїлкі. Якщо дані в групах за певними показниками розподілені нормально, то групи порівнювалися за цими показниками за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок (після попередньої перевірки однорідності дисперсій в групах критерієм Левеня, з метою вибору варіанту критерію Стьюдента). В іншому випадку (дані розподілені ненормально) виконувалося порівняння груп за допомогою критерію Манна - Уїтні.

в) Для категоріальних показників групи порівнювалися за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона. Якщо передумови застосування даного критерію не виконувалися, то для порівняння слід застосувати точний критерій Фішера.

Аналіз ефективності терапії в кожній групі виконувався за такими змінними:

-вираженість больового синдрому за ВАШ;

-індекс WOMAC;

- загальна ефективність.

а) Аналіз ефективності в групах по вираженості больового синдрому за ВАШ.

Для цього обчислені показники описової статистики для даних параметрів в кожній групі на момент часу Твізит 2, Твізит 3 і Твізит 4, а також для різниць $dT3 = (\text{Твізит 3} - \text{Твізит 2})$ і $dT4 = (\text{Твізит 4} - \text{Твізит 2})$ - n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум.

Динаміка середніх значень аналізованих параметрів в кожній групі представлена графічно.

Для аналізу динаміки в кожній групі, був виконаний двофакторний дисперсійний аналіз (ДДА) за змішаною моделлю: залежна змінна - відповідний параметр, фактор «час»

- фіксований (рівні Твізит 2, Твізит 3 і Твізит 4), фактор «пацієнти» - випадковий. Перевірялася нормальність розподілу залишків ДА за допомогою критерію Шапіро - Уїлки. Для оцінки величини і значущості відмінностей між візитами, виконувався контрастний аналіз з використанням простих контрастів рівнів фактора «час» (рівень Твізит 2 - референтний).

При розгляді аналізованих параметрів як категоріальних, наведені для них показники описової статистики (частота і частка в %), а також розподіл категорій представлені графічно.

б) Аналіз ефективності в групах по вираженості больового синдрому за допомогою індексу WOMAC.

Обчислені показники описової статистики (n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення) для кожної групи в точки часу Твізит 2, Твізит 3 і Твізит 4, а також для різниць (Твізит 3 - Твізит 2) і (Твізит 4 - Твізит 2).

Порівнювалися результати для 2-го, 3-го і 4-го візитів в кожній групі за допомогою парного критерію Стюдента або критерію знакових рангів Уїлкоксона, в залежності від результатів перевірки нормальності розподілу різниць (Твізит 3 - Твізит 2) і (Твізит 4 - Твізит 2) за допомогою критерію Шапіро - Уїлки.

в) Показник загальної ефективності.

Створена категоріальна змінна «зниження вираженості больового синдрому на 50%» з категоріями «зниження є» і «зниження немає». Наведено для неї показники описової статистики (частота і частка у %) і представлено розподіл категорій графічно в кожній групі. Створена категоріальна змінна «зниження вираженості больового синдрому за індексом WOMAC на $\geq 50\%$ » з категоріями «зниження є» і «зниження немає». Наведено для неї показники описової статистики (частота і частку у %) і представлено розподіл категорій графічно в кожній групі. Для показника загальної ефективності оцінювали показники описової статистики (частота і частка у %).

Порівняння ефективності між основною і контрольною групами.

Порівняння ефективності в групах за досліджуваними показниками виконувалося між групами $dT_1 = (\text{Твізит 3} - \text{Твізит 2})$ и $dT_4 = (\text{Твізит 4} - \text{Твізит 2})$. Для показника загальної ефективності і головних змінних виконували порівняння між групами за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона з поправкою Сїтса. Якщо ж передумови застосування цього критерію не виконувалися, то слід порівняти групи за допомогою точного критерію Фішера. Оцінювали різниці часткою позитивних результатів (препарат ефективний) в основній і контрольній групах і границі 95% довірчого інтервалу для цієї різниці.

Аналіз безпеки і переносимості.

З цією метою були детально проаналізовані дані об'єктивного і лабораторного обстеження пацієнтів в динаміці, взято до уваги появу суб'єктивних скарг у хворих при лікуванні.

	<p>а) Результати лабораторних досліджень (показники загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічного дослідження крові). Наведено показники описової статистики для кожного лабораторного показника в моменти часу $T_{до}$ лікування і $T_{після}$ лікування, а також для різниці $T_{після} - T_{до}$. Перевірялася нормальність розподілу різниць $T_{після} - T_{до}$ в кожній групі. Якщо дані були розподілені нормально, то для оцінки значущості відмінностей «до» і «після» застосовували парний критерій Стьюдента. В іншому випадку слід було застосувати критерій знакових рангів Уїлкоксона. Виконано перетворення змінних, вимірюваних в безперервній шкалі, у категоріальні з двома категоріями: «в нормі», «поза нормою». Виконано аналіз перетворених змінних методами описової статистики (приведена частота і частка в % кожної категорії в кожній групі). Зроблені статистичні висновки.</p> <p>б) Результати оцінки вітальних показників (ЧСС, АТ, температури тіла). Наведено показники описової статистики (n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення) для кожної групи і візиту відповідно до схеми обстеження пацієнтів.</p> <p>в) Наведено та детально проаналізовані показники описової статистики (частота і частка у відсотках для кожної групи) даних про ПЯ/ПР. <i>Висновок щодо терапевтичної еквівалентності</i> препарату Гель ібупрофену з левоментолом препарату Дип Риліф у пацієнтів з больовим синдромом, обумовленим остеоартрозом великих суглобів, був здійснений на підході, заснованому на довірчих інтервалах. Для цього для головної змінної нижня межа 95% довірчого інтервалу для різниці часток позитивних результатів (препарат ефективний) в групах порівнювалася з нижньою межею зони клінічно прийнятних відмінностей (-20%), а верхня - з верхньою (20%). Якщо нижня межа 95% ДІ більше нижньої межі зони еквівалентності, а верхня межа 95% ДІ менше верхньої межі зони еквівалентності, то вважається, що досліджуваний препарат еквівалентний до референтного препарату по головній змінній ефективності.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Пацієнти обох статей (чоловіки та жінки), віком від 30 до 75 років, з больовим синдромом, обумовленим остеоартрозом великих суглобів, діагноз яких було підтверджено медичним обстеженням та результатами лабораторних досліджень.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Відповідно до протоколу клінічного дослідження, ефективність лікування оцінювалася дослідником по динаміці вираженості больового синдрому за Візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) і динаміці вираженості больового синдрому за індексом WOMAC. Головною змінною дослідження було зниження вираженості больового синдрому за ВАШ і за індексом WOMAC до закінчення курсу лікування на $\geq 50\%$ в порівнянні з вихідним рівнем. Другорядні змінні - динаміка індексу WOMAC (загальний бал) і його складових (біль, скутість, функція) на 7-</p>

й і 14-й день у порівнянні з вихідним рівнем, а також сумарна доза НПЗЗ, прийнятих в процесі дослідження.

Аналіз динаміки вираженості больового синдрому за ВАШ

До початку лікування всі пацієнти основної групи і групи порівняння, відзначали «помірну» і «виражену» (5-9 см) біль в області ураженого суглоба. В середньому, по групах до початку лікування, вираженість больового синдрому за ВАШ, становила відповідно 7,04 см в основній групі і 6,80 см в групі порівняння. Через 7 днів лікування відбувся перерозподіл кількості хворих з больовим синдромом різного ступеня вираженості - в обох групах зросла кількість пацієнтів зі «слабким болем» і скоротилося - з «помірним» і «вираженим». Також в обох групах спостерігалось зниження середніх значень вираженості больового синдрому за ВАШ до 5,63 см (СО = 0,64) в основній групі і до 5,52 см (СО = 0,77) в групі порівняння. Позитивна динаміка вираженості больового синдрому зберігалася протягом наступних 7 днів лікування. К 14 дню лікування середні значення вираженості больового синдрому за ВАШ становили 4,22 см (СО = 0,75) в основній групі і 4,20 см (СО = 0,71) в групі порівняння. Зменшення вираженості больового синдрому за ВАШ спостерігалось у 35 (76,1%) пацієнтів основної групи і у 34 (73,9%) пацієнтів групи порівняння.

Висновок: в обох групах спостерігалось статистично значуще зниження вираженості больового синдрому за ВАШ, починаючи з Візиту 3. Зменшення вираженості больового синдрому за ВАШ на 14 день лікування, спостерігалось у 35 (76,1%) пацієнтів основної групи і у 34 (73,9%) пацієнтів групи порівняння.

Аналіз вираженості больового синдрому за індексом WOMAC. За результатами аналізу динаміки вираженості больового синдрому а індексом WOMAC, було обчислено відносна зміна середніх значень вираженості больового синдрому за індексом WOMAC на візитах в порівнянні з вихідним станом.

Висновок: в обох групах спостерігалася статистично значуще зниження вираженості больового синдрому за індексом WOMAC, починаючи з Візиту 3. Зменшення вираженості больового синдрому за індексом WOMAC на 14 день лікування на 50% і більше спостерігалось у 36 (78,3%) пацієнтів основної групи і у 34 (73,9%) пацієнтів групи порівняння.

Аналіз динаміки вираженості інших симптомів остеоартрозу, оцінюваних за допомогою індексу WOMAC.

До початку лікування у всіх пацієнтів основної групи і групи порівняння симптоми остеоартрозу за індексом WOMAC мали виражений характер. В процесі лікування спостерігалася позитивна динаміка стану пацієнтів, що виражалось зниженням індексу WOMAC в обох групах за всіма показниками. Так, середній бал індексу WOMAC за показником «скутість» до закінчення курсу лікування, у порівнянні з вихідними даними, знизився на 39,6% в основній групі і на 29,6% в групі порівняння; середній бал за показником «функція» - на 30,6% в основній групі і на 24,1% - в групі

	<p>порівняння; і сумарний середній бал індексу WOMAC знизився на 33,9% в основній групі і на 27,3% - в групі порівняння.</p> <p><i>Порівняння ефективності в групах за головною змінною</i></p> <p>За результатами порівняння ефективності в групах по вираженості больового синдрому за ВАШ і вираженості симптомів остеоартроза за індексом WOMAC було зроблено висновок, що відсутні статистично значущі відмінності між групами за цим критерієм.</p> <p>Всім пацієнтам, включеним у дослідження, призначали НПЗЗ (мелоксикам 7,5 мг/добу, целекоксиб 200мг/добу). В ході дослідження потреба в нестероїдних протизапальних засобах зменшувалася, у міру зниження больового синдрому. При вираженості больового синдрому <5 см за ВАШ, НПЗЗ скасовували. Курс лікування НПЗЗ в групах коливався від 7 до 10 днів. За результатами аналізу сумарної дози НПЗЗ (кількість таблеток), прийнятих в процесі дослідження пацієнтами основної групи і групи порівняння, був зроблений висновок, що відсутні статистично значущі відмінності між групами по сумарній дозі НПЗЗ, прийнятих в процесі дослідження.</p> <p>Для порівняння груп по ефективності був застосований критерій Пірсона з урахуванням поправки на неперервність. За результатами застосування цього критерію був зроблений висновок, що групи статистично значимо не відрізнялися за ефективністю лікування за головною змінною.</p>
21.Результати безпеки	<p>Під час проведення клінічного дослідження одночасно з визначенням ефективності препаратів вивчали їх переносимість. З цією метою були детально проаналізовані дані об'єктивного і лабораторного обстеження пацієнтів в динаміці, взято до уваги появу суб'єктивних скарг у хворих при лікуванні. Не було відзначено негативного впливу на лабораторні показники загального аналізу сечі, загального та біохімічного аналізу крові.</p> <p>За результатами аналізу достовірності відмінностей показників фізикального і лабораторного обстеження пацієнтів, можна зробити висновок, що за всіма показниками групи не мають статистично значущих відмінностей, як до, так і після лікування.</p> <p>За даними проведеного дослідження, можна зробити висновок про те, що досліджуваний препарат, так само, як і препарат порівняння, при призначенні зовнішньо на ділянку ураженого суглоба 3 рази на добу протягом 14 днів, не викликали серйозних побічних реакцій або побічних явищ ні у одного з пацієнтів. Побічні реакції, що виникли у 1 пацієнта, при застосуванні досліджуваного препарату Гель Ібупрофену з левоментолом (свербіж шкіри), і у 1 пацієнта при застосуванні референтного препарату Дип Риліф (почуття роздратування шкіри), носили легкий характер, швидко проходили самостійно і не вимагали додаткових медичних заходів. Результат ПР в обох випадках - одужання без наслідків. В даному дослідженні випадків вибування пацієнтів зафіксовано не було.</p> <p>Досліджуваний препарат, так само, як і препарат порівняння, не зробили негативний вплив на життєво важливі показники і</p>

	показники лабораторних досліджень. Зазначені вище, свідчить про добру переносимість досліджуваного препарату при його призначенні зовнішньо на ділянку ураженого суглоба 3 рази на добу протягом 14 днів.
22.Висновок (заключення)	<p>1. Досліджуваний препарат Гель Ібупрофену з левоментолом, гель по 50 г у тубі, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Україна), який призначається зовнішньо на ділянку ураженого суглоба протягом 14 днів, є ефективним засобом у пацієнтів з больовим синдромом, обумовленим остеоартрозом великих суглобів (коксартроз, гонартроз), II-III клініко-рентгенологічної стадії. При застосуванні досліджуваного препарату Гель Ібупрофену з левоментолом у всіх пацієнтів зменшувалася вираженість больового синдрому в області ураженого суглоба по ВАШ і індексу WOMAC, поліпшувалася функція суглоба, про що свідчить зменшення індексу WOMAC.</p> <p>2. На підставі даних, отриманих в результаті дослідження, встановлено, що по головній змінній ефективності, досліджуваний препарат Гель Ібупрофену з левоментолом, гель по 50 г у тубі, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Україна) є терапевтично еквівалентним референтному препарату Дип Риліф, гель по 50 г у тубі, виробництва «Ментолатум Компані Лтд.» (Великобританія). Зменшення больового синдрому на 50% і більше по ВАШ і індексу WOMAC спостерігалася у 35 (76,1%) основної групи і у 34 (73,9%) групи порівняння. За іншими показниками, які характеризують вираженість симптомів остеоартрозу (скутість, функція і загальний бал по WOMAC, кількість прийнятих доз НПЗЗ) також спостерігалася статистично значуща позитивна динаміка, подібна в обох групах (відмінності між групами за цими показниками - статистично не значимі).</p> <p>3. На підставі отриманих в ході клінічного дослідження даних, можна зробити висновок про добру переносимість досліджуваного препарату Гель Ібупрофену з левоментолом, гель по 50 г у тубі, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Україна), при застосуванні зовнішньо на ділянку ураженого суглоба 3 рази на добу протягом 14 днів, порівнянної з перенесенням препарату порівняння Дип Риліф, гель по 50 г у тубі, виробництва «Ментолатум Компані Лтд.» (Великобританія). Побічні реакції, що виникли у 1 пацієнта, при застосуванні досліджуваного препарату Гель Ібупрофену з левоментолом (свербіж шкіри), і у 1 пацієнта при застосуванні референтного препарату Дип Риліф (почуття подразнення шкіри), носили легкий характер, швидко проходили самостійно і не вимагали додаткових медичних заходів. Досліджуваний препарат, так само, як і препарат порівняння, не зробили негативний вплив на життєво важливі показники і показники лабораторних досліджень крові та сечі.</p> <p>4. На підставі даних клінічного дослідження можна зробити висновок, що досліджуваний препарат Гель Ібупрофену з левоментолом, гель по 50 г у тубі, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Україна) є ефективним і безпечним лікарським засобом і може бути рекомендований</p>

	для широкого медичного застосування у пацієнтів з остеоартрозом, як знеболювальний і протизапальний засіб.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Від імені заявника (власника
реєстраційного посвідчення)

**ПАТ «Хімфармзавод
«Червона зірка»**



(підпис)

Директор ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

Трутаєв І.В.

(П. І. Б.)