

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ФЛАВОВІР® (FLAVOVIR®), 10 мл, 30 мл або 50 мл, краплі
2. Заявник	ТОВ «НВК «Екофарм». <b>Місцезнаходження заявника.</b> Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, буд.136-Б
3. Виробник	ТОВ «НВК «Екофарм». <b>Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.</b> Україна, 30070, Хмельницька обл., Шепетівський район, с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	«Відкрите дослідження з вивчення переносимості та попередньої оцінки ефективності препарату Протефлазід виробництва ТОВ «НВК «Екофарм» у лікуванні первинної та рецидивуючої інфекції, обумовленої <i>Herpes genitalis</i> »
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	з 20.10.2000 по 20.11.2000 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: 60 фактична: 60
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження є вивчення ефективності та переносимості препарату Протефлазід виробництва ТОВ «НВК «Екофарм» у лікуванні первинної та рецидивуючої інфекції, обумовленої <i>Herpes genitalis</i> у порівнянні з ефективністю та переносимістю препарату Зовіракс, крем 5% у тубах по 5 г виробництва фірми «Glaxo Wellcome» Великобританія.  Вторинні цілі:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- оцінити переносимість та виявити можливі побічні ефекти досліджуваного препарату;</li> <li>- вивчити вплив препарату Протефлазід на перебіг інфекції, зумовленої <i>Herpes genitalis</i>;</li> <li>- порівняти результати лікування, отримані в основній та контрольній групах та оцінити достовірність відмінностей.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите порівняльне клінічне випробування.</p> <p>До дослідження було включено 60 пацієнтів, які перебували на амбулаторному лікуванні у клініці кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ та відповідних критеріям включення/виключення. Дослідження проводилося у двох групах хворих: основна – 40 (одержують препарат “Протефлазід”), контрольна – 20 (що отримують препарат “Зовіракс”) пацієнтів.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- жінки;</li> <li>- вік 18 – 65 років;</li> <li>- пацієнти з первинними та рецидивними формами інфекції, обумовленої вірусом <i>Herpes genitalis</i>;</li> <li>- підтвердження діагнозу цитологічним дослідженням матеріалу, взятого при зіскрібку з вогнища ураження;</li> <li>- поінформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні;</li> <li>- здатність пацієнта до адекватної співпраці у процесі дослідження.</li> </ul>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Назва: Протефлазід (Флавовір).</p> <p>Лікарська форма: краплі.</p> <p>Склад: 1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазід (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Щучки дернистої (<i>Herba Deschampsia caespitosa L.</i>) та трави Війника наземного (<i>Herba Calamagrostis epigeios L.</i>) (1:1).</p> <p>Розчинник екстракції: етанол 96 %.</p> <p>При проведенні дослідження пацієнти з первинними та рецидивуючими формами інфекції, обумовленої вірусом <i>Herpes simplex 1</i> та 2-го типу, <i>Herpes zoster</i>, використовуються краплі Протефлазід за наступною схемою:</p> <p>1-й тиждень - по 5 крапель 3 рази на добу;</p> <p>2-й тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу.</p> <p>Перед застосуванням крапель Протефлазиду необхідно їх нанесення на шматочок цукру (або харчовий крохмаль), приймати препарат під час їжі чи після їжі .</p> <p>Найвища добова доза для дорослих – 60 крапель (2,5 мл)</p>

	<p>Для лікування інфекцій простого герпесу шкірних покривів, включаючи первинний та рецидивуючий генітальний герпес та герпес губ, слід наносити препарат Протефлазід на уражену ділянку шкіри або слизової оболонки 3-5 разів на добу, або прикладати примочки з даного препарату.</p> <p>Лікування слід продовжувати до зникнення ознак ураження шкіри або слизової оболонки максимально до 14 днів застосування.</p> <p>Для приготування примочок протепфлазиду необхідно 1,5 мл (30-35 крапель) препарату розвести на 10 мл фізіологічного розчину NaCl, наносити на уражену ділянку шкіри або слизової оболонки до 3-х разів на добу.</p> <p>Для приготування піхвових тампонів з Протефлазідом необхідно 3.0 мл (60-65 крапель) препарату розвести на 20мл фізіологічного розчину NaCl, вводити марлевий тампон в піхву, змочений приготованим розчином 2 рази на добу. У разі почуття печіння у піхву збільшити кількість розчинника вдвічі.</p> <p>Критерієм припинення лікування є зникнення ознак ураження шкіри чи слизової оболонки. Курс лікування не має перевищувати 14 днів.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Зовіракс крем 5% у тубах по 5 г виробництва фірми "Glaxo Wellcome", Великобританія</p> <p>Назва: Зовіракс</p> <p>Лікарська форма: крем</p> <p>Склад: діюча речовина: ацикловір; 1 г (г) крему містить 50 мг (мг) ацикловіру;</p> <p>допоміжні речовини: пропіленгліколь, парафін білий м'який, олія мінеральна, спирт цетостеариловий, арлацел 165, поллоксамер, натрію лаурилсульфат, диметикон, вода очищена.</p> <p>Спосіб використання: Крем наносили 5 разів на добу приблизно з 4-годинними інтервалами, за винятком нічного часу. Критерієм припинення лікування є зникнення ознак ураження шкіри чи слизової оболонки. Курс лікування не мав перевищувати 14 днів.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>У процесі дослідження не дозволяється проводити інше загальне або місцеве лікування герпесної інфекції.</p> <p>Щоб уникнути впливу на результати дослідження, пацієнтам не призначалися такі групи лікарських засобів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- інших протівірусних препаратів;</li> <li>- антибіотиків;</li> <li>- антиметаболіків (5-фторурацилу, тегафуру, меркаптопурину, метотрексату та ін.);</li> <li>- глюкокортикоїдів;</li> <li>- імунодепресантів.</li> </ul>

16. Критерії оцінки ефективності

Критерії оцінки ефективності:

- термін від початку захворювання до повного відторгнення кірок;
- ступінь зменшення характерних скарг із боку хворого;
- динаміка клінічних проявів захворювання.

Оцінка ефективності досліджуваного препарату

Оцінка ефективності досліджуваного препарату проводилася дослідником на підставі перерахованих вище критеріїв у балах за наступною шкалою:

<b>3</b> <i>бали</i>	Висока ефективність	повна ліквідація клінічних проявів захворювання до 5 – 7 днів лікування
<b>2</b> <i>бали</i>	Помірна ефективність	ліквідація клінічних проявів захворювання до 9 дня лікування
<b>1</b> <i>бал</i>	Низька ефективність	наявність віддалених симптомів захворювання після 14 днів лікування

Висновок про переносимість та ефективність досліджуваного препарату проводився дослідником на підставі всіх об'єктивних та суб'єктивних даних, отриманих у ході дослідження, проведеного відповідно до протоколу.

На підставі даних, отриманих у групі з 40 пацієнтів, які приймають досліджуваний препарат Протефлазід за різними схемами, порівняно з отриманими даними у групі з 20 пацієнтів, які приймають препарат Зовіракс крем 5% у тубах по 5 г виробництва фірми "Glaxo Wellcome", Великобританія, проводиться оцінка достовірності відмінностей у порівнянні результатів лікування.

До аналізу ефективності включаються лише ті пацієнти, які отримали повний курс лікування досліджуваним препаратом.

17. Критерії оцінки безпеки

Переносимість препарату оцінювалася на підставі суб'єктивних симптомів та відчуттів, що повідомляються пацієнтом та об'єктивних даних, отриманих дослідником у процесі лікування. Враховувалася динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення та характер побічних реакцій. Переносимість препарату оцінювалася дослідником (за об'єктивними даними) та пацієнтом (за суб'єктивними відчуттями) у балах:

5 балів	Дуже хороша	80% ( 32 хворі)
4 бали	Хороша	20% ( 8 хворих)
3 бали	Задовільна	-
2 бали	Незадовільна	-
1 бал	Вкрай незадовільна	-

18. Статистичні методи	Дані клінічних та лабораторних досліджень статистично опрацьовані методом варіаційної статистики з урахуванням критерію Стюдента та представлені у формі таблиць. Для оцінки достовірності отриманих результатів було прийнято рівень значущості $p \leq 0,05$ .																		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Розподіл пацієток за віком та наявністю первинної або рецидивуючої герпетичної інфекції представлений у таблиці нижче.</p> <table border="1" data-bbox="587 477 1471 918"> <thead> <tr> <th>Вік жінок, років</th> <th>Первинна герпетична інфекція</th> <th>Рецидивна герпетична інфекція</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18-22</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>23-27</td> <td>4</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>28-32</td> <td>2</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>33-37</td> <td>-</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>38-65</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Вік жінок, років	Первинна герпетична інфекція	Рецидивна герпетична інфекція	18-22	6	6	23-27	4	13	28-32	2	21	33-37	-	8	38-65	-	-
Вік жінок, років	Первинна герпетична інфекція	Рецидивна герпетична інфекція																	
18-22	6	6																	
23-27	4	13																	
28-32	2	21																	
33-37	-	8																	
38-65	-	-																	
20. Результати ефективності	<p>У 80% (32 пацієтки) випадків герпетична поразка локалізувалася на малих і великих статевих губах і в 20% (8 пацієнтів) випадків поширювалася на область вульви, шийки матки. Площа ураженої ділянки у 70% (28 пацієтка) випадків не перевищувала 2 см<sup>2</sup>, а у 30% (12 пацієнтів) випадків досягала 3 – 4 см<sup>2</sup>.</p> <table border="1" data-bbox="587 1193 1471 1668"> <tbody> <tr> <td><b>3 бали</b></td> <td><i>Висока ефективність</i></td> <td>повна ліквідація клінічних проявів захворювання до 5 – 7 днів лікування</td> <td>60% (24 хворих)</td> </tr> <tr> <td><b>2 бали</b></td> <td><i>Помірна ефективність</i></td> <td>Ліквідація клінічних проявів захворювання до 9 дня лікування</td> <td>40% (16 хворих)</td> </tr> <tr> <td><b>1 бал</b></td> <td><i>Низька ефективність</i></td> <td>наявність віддалених симптомів захворювання після 14 днів лікування</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>У 20 пацієнтів, які отримали повний курс лікування первинної та рецидивуючої інфекції, обумовленої <i>Herpes genitalis</i>, препаратом Зовіракс крем 5% у тубах по 5 г виробництва фірми “Glaxo Wellcome”, Великобританія лікування наставало до 10 дня застосування, і не було виявлено побічних явищ.</p>	<b>3 бали</b>	<i>Висока ефективність</i>	повна ліквідація клінічних проявів захворювання до 5 – 7 днів лікування	60% (24 хворих)	<b>2 бали</b>	<i>Помірна ефективність</i>	Ліквідація клінічних проявів захворювання до 9 дня лікування	40% (16 хворих)	<b>1 бал</b>	<i>Низька ефективність</i>	наявність віддалених симптомів захворювання після 14 днів лікування	-						
<b>3 бали</b>	<i>Висока ефективність</i>	повна ліквідація клінічних проявів захворювання до 5 – 7 днів лікування	60% (24 хворих)																
<b>2 бали</b>	<i>Помірна ефективність</i>	Ліквідація клінічних проявів захворювання до 9 дня лікування	40% (16 хворих)																
<b>1 бал</b>	<i>Низька ефективність</i>	наявність віддалених симптомів захворювання після 14 днів лікування	-																
21. Результати безпеки	<p>У всіх пацієнтів не було жодних серйозних побічних явищ, таких як:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- загрозові життю чи здоров'ю пацієнта;</li> </ul>																		

- вимагають госпіталізації або збільшення терміну госпіталізації;
- що призводять до інвалідності.

Оцінка побічних явищ при застосуванні препарату Протефлазід

<b>5</b> <i>балів</i>	Не відмічаються побічні ефекти	80% ( 32 хворих)
<b>4</b> <i>бали</i>	Спостерігаються незначні побічні ефекти, що не спричиняють серйозних проблем пацієнту і не вимагають відміни препарату	20% ( 8 хворих)
<b>3</b> <i>бали</i>	Відзначаються побічні ефекти, що впливають на стан пацієнта, але не потребують відміни препарату	
<b>2</b> <i>бали</i>	Має місце небажаний побічний ефект, що чинить значний негативний вплив на стан хворого, що вимагає відміни препарату	
<b>1</b> <i>бал</i>	Побічний ефект, що вимагає відміни препарату та застосування додаткових медичних заходів	


У 20 пацієнтів, які отримали повний курс лікування первинної та рецидивуючої інфекції, обумовленої Herpes genitalis, препаратом Зовіракс крем 5% у тубах по 5 г виробництва фірми "Glaxo Wellcome", Великобританія лікування наставало до 10 дня застосування, і не було виявлено побічних явищ.

22. Висновок  
(заключення)

1. Препарат рослинного походження Протефлазід, виробництва ТОВ "НВК "Екофарм" має високу ефективність у лікуванні первинної та рецидивуючої інфекції, обумовленої Herpes genitalis".
2. Препарат Протефлазід не викликає серйозних побічних ефектів і дуже добре переноситься при прийомі його пацієнтами.
3. При проведенні II фази клінічного дослідження щодо застосування препарату Протефлазід у лікуванні первинної та рецидивуючої інфекції, обумовленої Herpes genitalis" спостерігалася висока ефективність препарату, за відсутності серйозних побічних ефектів у порівнянні з ефективністю та переносимістю препарату Зовіракс крем 5% у тубах по 5 г фірми "Glaxo Wellcome", Великобританія.
4. По відношенню до препарату Зовіракс крем 5% у тубах по 5 г препарат Протефлазід має як переваги, так і побічні ефекти.

	<p><i>Переваги:</i> препарат Протефлазід можна наносити на уражені слизові оболонки у розведенні 1:10 або прикладати примочки з даного препарату, а також використовувати при виготовленні піхвових тампонів. У той час як крем Зовіракс 5% у тубах по 5 г не рекомендується наносити на слизові оболонки, наприклад ротову порожнину, піхву. <i>До побічних ефектів відноситься:</i> препарат Протефлазід готується ex tempore, у розведенні 1:10, при його застосуванні в ділянці слизових оболонок, у деяких випадках може спостерігатися відчуття печіння, яке проходить при більшому розведенні препарату. Однак, при нанесенні крему Зовіракс також може спостерігатися печіння, яке з часом проходить, а в окремих пацієнтів розвиток еритеми або невелике лущення шкіри.</p> <p>5. Результати відкритого клінічного дослідження з вивчення ефективності та переносимості препарату Протефлазід виробництва ТОВ "НВК "Екофарм" у лікуванні первинної та рецидивуючої інфекції, обумовленої Herpes genitalis, дозволяють рекомендувати даний препарат у лікуванні первинної та рецидивуючої інфекції, обумовленої Herpes genitalis.</p>
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
(підпис)  
Генеральний директор  
ТОВ "НВК "ЕКОФАРМ"  
Олександр МИХАЙЛЕНКО  
(П. І. Б.)



**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ФЛАВОВІР® (FLAVOVIR®), 10 мл, 30 мл або 50 мл, краплі
2. Заявник	ТОВ «НВК «Екофарм». <b>Місцезнаходження заявника.</b> Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, буд. 136-Б
3. Виробник	ТОВ «НВК «Екофарм». <b>Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.</b> Україна, 30070, Хмельницька обл., Шепетівський район, с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	«Оцінка ефективності та переносимості препарату Флавозід у дітей з гострою респіраторною вірусною інфекцією з розвитком обструктивного синдрому»
6. Фаза клінічного випробування	Післяреєстраційне дослідження
7. Період проведення клінічного випробування	з 01.03.2008 по 01.09.2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: 35 фактична: 35
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: оцінка ефективності та переносимості препарату «Флавозід» у лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій з розвитком обструктивного синдрому у дітей. Вторинні цілі:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- вивчити ефективність досліджуваного препарату у дітей у лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій із розвитком обструктивного синдрому;</li> <li>- вивчити переносимість та можливі побічні явища досліджуваного препарату</li> </ul>														
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите клінічне випробування за обмеженою програмою.														
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти віком від 2 до 9 років, хворих на гостру респіраторну вірусну інфекцію з розвитком обструктивного синдрому.</p> <p>Критерієм включення дитини в клінічні випробування був встановлений клінічно та підтверджений лабораторно діагноз герпесвірусної інфекції (HSV 1/2) та гострої респіраторної вірусної інфекції.</p> <p>У хворих, які отримували Флавозід, спостерігалася хронічна герпесвірусна інфекція у стадії реактивації, що підтверджувалося відповідною клінічною картиною та лабораторними даними, та гостра респіраторна вірусна інфекція з розвитком обструктивного синдрому.</p>														
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва: Флавозід (Флавовір).</p> <p>Лікарська форма: сироп.</p> <p>Склад: активні речовини – 100 мл сиропу містять 2 мл протефлазиду, отриманого з диких злаків: щучки дернистої (<i>Deschampsia caespitosa</i> L.) та вейника наземного (<i>Calamagrostis epigeios</i> L.), з вмістом флавоноїдів у перерахунку на рутин не менше 0,0035 мг/мл.</p> <p>Допоміжні речовини: D-сорбіт, натрію сульфід, пропіленгліколь, метилпарабен, пропілпарабен, спирт етиловий 3,5-4,2%, вода очищена.</p> <p>Флавозід для внутрішнього застосування дозується за допомогою ємності, що дозує, і приймається за 20-30 хвилин до їжі.</p> <p>У педіатричній практиці препарат використовують у наступних дозах:</p> <table border="1" data-bbox="566 1556 1492 2027"> <tr> <td>Діти з народження до року</td> <td>по 0,5 мл 2 рази на день.</td> </tr> <tr> <td>Діти від 1 до 2 років</td> <td>по 1 мл 2 рази на день.</td> </tr> <tr> <td>Діти віком від 2 до 4 років</td> <td>з 1-го по 3-й день - по 1,5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 3 мл 2 рази на день.</td> </tr> <tr> <td>Діти віком від 4 до 6 років</td> <td>з 1-го по 3-й день - по 3 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 4 мл 2 рази на день.</td> </tr> <tr> <td>Діти віком від 6 до 9 років</td> <td>з 1-го по 3-й день - по 4 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 5 мл 2 рази на день.</td> </tr> <tr> <td>Діти віком від 9 до 12 років</td> <td>з 1-го по 3-й день - по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 6 мл 2 рази на день.</td> </tr> <tr> <td>Діти віком старші 12 років та дорослі</td> <td>з 1-го по 3-й день - по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 8 мл 2 рази на день.</td> </tr> </table>	Діти з народження до року	по 0,5 мл 2 рази на день.	Діти від 1 до 2 років	по 1 мл 2 рази на день.	Діти віком від 2 до 4 років	з 1-го по 3-й день - по 1,5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 3 мл 2 рази на день.	Діти віком від 4 до 6 років	з 1-го по 3-й день - по 3 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 4 мл 2 рази на день.	Діти віком від 6 до 9 років	з 1-го по 3-й день - по 4 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 5 мл 2 рази на день.	Діти віком від 9 до 12 років	з 1-го по 3-й день - по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 6 мл 2 рази на день.	Діти віком старші 12 років та дорослі	з 1-го по 3-й день - по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 8 мл 2 рази на день.
Діти з народження до року	по 0,5 мл 2 рази на день.														
Діти від 1 до 2 років	по 1 мл 2 рази на день.														
Діти віком від 2 до 4 років	з 1-го по 3-й день - по 1,5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 3 мл 2 рази на день.														
Діти віком від 4 до 6 років	з 1-го по 3-й день - по 3 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 4 мл 2 рази на день.														
Діти віком від 6 до 9 років	з 1-го по 3-й день - по 4 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 5 мл 2 рази на день.														
Діти віком від 9 до 12 років	з 1-го по 3-й день - по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 6 мл 2 рази на день.														
Діти віком старші 12 років та дорослі	з 1-го по 3-й день - по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 8 мл 2 рази на день.														

	<p>Тривалість курсу лікування становить: <span style="float: right;">3</span></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• для терапії дітей з ГРВІ та БОС — 1 місяць;</li> <li>• для терапії ГРВІ та БОС у поєднанні з хронічною формою герпесвірусної інфекції у стадії реактивації — 3 місяці.</li> </ul>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>-</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>У ході випробувань не допускалося призначення інших противірусних препаратів, імуномодулюючих, імуностимулюючих, імуносупресивних, імунокоригувальних препаратів.</p> <p>Базисна терапія включала патогенетичні та симптоматичні засоби, антибіотики (захищені пеніциліни, цефалоспорини I-III генерації, макроліди – азитроміцин), які призначали дітям із середньотяжким та тяжким перебігом ГРВІ, бронхолітики, десенсибілізуючі препарати, дезінтоксину. Пацієнтам після гострого періоду захворювання (після виписки зі стаціонару) до комплексного лікування включали Флавозід. Схема призначення Флавозиду при гострій респіраторній вірусній інфекції з розвитком БОС вказана в пункті 13.</p> <p>Як симптоматична терапія у дітей використовували жарознижувальні, десенсибілізуючі препарати, антисептики з метою ліквідації місцевого запального процесу в роті та горлі.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Оцінка ефективності досліджуваного препарату проводилася на підставі даних основних клінічних симптомів захворювання (інтоксикаційний синдром, лімфаденопатія); даних загальноклінічних аналізів (лейкоцитоз, лімфоцитоз, моноцитоз у загальному аналізі крові); серологічних досліджень (визначення IgG, IgM HSV 1-2); імунограми до початку лікування та в динаміці проведення лікування – через 1 та 3 місяці після початку лікування.</p> <p>Критерії ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• динаміка зменшення інтенсивності та тривалості симптомів інтоксикації;</li> <li>• динаміка зменшення вираженості та тривалості лімфаденопатії;</li> <li>• динаміка нормалізації загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою (нормалізація загальної кількості лейкоцитів, зниження лімфоцитозу, моноцитозу);</li> <li>• динаміка показників імунограми;</li> <li>• відсутність обструктивного синдрому;</li> </ul>


	<p>• динаміка результатів серологічного дослідження – зниження виявлення в динаміці через 1 та 3 місяці після початку лікування специфічних антитіл IgM та Ig G HSV 1-2.</p> <p>Оцінка ефективності досліджуваного препарату проводилася дослідником на підставі вищевказаних критеріїв, оцінених у балах за шкалою, наведеною в таблиці.</p> <table border="1" data-bbox="568 360 1485 1355"> <tr> <td data-bbox="568 360 762 689">Висока ефективність</td> <td data-bbox="762 360 1485 689">Зникнення інтоксикаційного синдрому через 1 місяць від початку лікування. Зниження інтенсивності вираження наступних симптомів захворювання: лімфаденопатії, через один, три місяці від початку лікування. Нормалізація загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою через 1 місяць після початку лікування При серологічному дослідженні – зниження</td> </tr> <tr> <td data-bbox="568 689 762 1086">Помірна ефективність</td> <td data-bbox="762 689 1485 1086">Зникнення інтоксикаційного синдрому через 1 місяць від початку лікування. Збереження із тенденцією до зменшення проявів симптомів лімфаденопатії через 1, 3 міс. після початку лікування. Тенденція до нормалізації загального аналізу крові зниження лімфоцитозу, моноцитозу через 1, 3 міс. після початку лікування. Тенденція до зниження при серологічному дослідженні в динаміці через 3 міс. після початку лікування</td> </tr> <tr> <td data-bbox="568 1086 762 1205">Низька ефективність</td> <td data-bbox="762 1086 1485 1205">Відсутність динаміки з боку будь-якого клінічного симптому та лабораторних показників, характерних для захворювання через 3 міс. після</td> </tr> <tr> <td data-bbox="568 1205 762 1355">Відсутня ефективність</td> <td data-bbox="762 1205 1485 1355">Відсутність динаміки з боку будь-якого клінічного симптому та лабораторних показників, характерних для захворювання, через 3 міс. після початку лікування наявність протягом цього</td> </tr> </table>	Висока ефективність	Зникнення інтоксикаційного синдрому через 1 місяць від початку лікування. Зниження інтенсивності вираження наступних симптомів захворювання: лімфаденопатії, через один, три місяці від початку лікування. Нормалізація загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою через 1 місяць після початку лікування При серологічному дослідженні – зниження	Помірна ефективність	Зникнення інтоксикаційного синдрому через 1 місяць від початку лікування. Збереження із тенденцією до зменшення проявів симптомів лімфаденопатії через 1, 3 міс. після початку лікування. Тенденція до нормалізації загального аналізу крові зниження лімфоцитозу, моноцитозу через 1, 3 міс. після початку лікування. Тенденція до зниження при серологічному дослідженні в динаміці через 3 міс. після початку лікування	Низька ефективність	Відсутність динаміки з боку будь-якого клінічного симптому та лабораторних показників, характерних для захворювання через 3 міс. після	Відсутня ефективність	Відсутність динаміки з боку будь-якого клінічного симптому та лабораторних показників, характерних для захворювання, через 3 міс. після початку лікування наявність протягом цього
Висока ефективність	Зникнення інтоксикаційного синдрому через 1 місяць від початку лікування. Зниження інтенсивності вираження наступних симптомів захворювання: лімфаденопатії, через один, три місяці від початку лікування. Нормалізація загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою через 1 місяць після початку лікування При серологічному дослідженні – зниження								
Помірна ефективність	Зникнення інтоксикаційного синдрому через 1 місяць від початку лікування. Збереження із тенденцією до зменшення проявів симптомів лімфаденопатії через 1, 3 міс. після початку лікування. Тенденція до нормалізації загального аналізу крові зниження лімфоцитозу, моноцитозу через 1, 3 міс. після початку лікування. Тенденція до зниження при серологічному дослідженні в динаміці через 3 міс. після початку лікування								
Низька ефективність	Відсутність динаміки з боку будь-якого клінічного симптому та лабораторних показників, характерних для захворювання через 3 міс. після								
Відсутня ефективність	Відсутність динаміки з боку будь-якого клінічного симптому та лабораторних показників, характерних для захворювання, через 3 міс. після початку лікування наявність протягом цього								
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Переносимість препарату оцінювалася на підставі суб'єктивних симптомів та об'єктивних даних, отриманих дослідником під час лікування та через 1, 3 місяці після початку лікування. Враховувалася динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення та характер побічних явищ. Переносимість препарату оцінювалася у балах.</p> <p>З метою виключення впливу на оцінку переносимості до дослідження не включалися пацієнти з клінічно значущими відхиленнями лабораторних показників, які потребували додаткового обстеження та інтерпретації даних.</p> <p>Переносимість препарату оцінювалася у балах.</p> <table border="1" data-bbox="584 1839 1476 2009"> <tr> <td data-bbox="584 1839 762 1888">5 балів</td> <td data-bbox="762 1839 1066 1888">Дуже добра</td> <td data-bbox="1066 1839 1476 1888">Побічні ефекти відсутні</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 1888 762 2009">4 бали</td> <td data-bbox="762 1888 1066 2009">Добра</td> <td data-bbox="1066 1888 1476 2009">Спостерігаються незначні побічні ефекти, які не створюють серйозних</td> </tr> </table>	5 балів	Дуже добра	Побічні ефекти відсутні	4 бали	Добра	Спостерігаються незначні побічні ефекти, які не створюють серйозних		
5 балів	Дуже добра	Побічні ефекти відсутні							
4 бали	Добра	Спостерігаються незначні побічні ефекти, які не створюють серйозних							

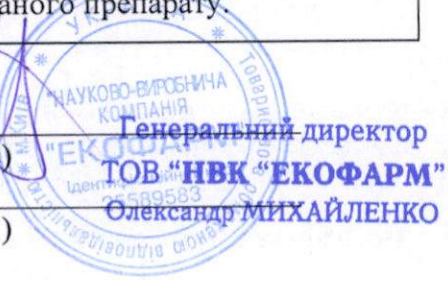
	3 бали	Задовільна	Спостерігаються побічні ефекти, які впливають на
	2 бали	Незадовільна	Спостерігається небажаний побічний ефект, який має значний негативний вплив на
	1 бал	Вкрай незадовільна	Побічний ефект, який вимагає відміни препарату та додаткових медичних
18. Статистичні методи	<p>Дані клінічних та лабораторних досліджень статистично опрацьовані різними методами варіаційної статистики.</p> <p>Також для оцінки достовірності відмінностей між відносними частотами використовували метод оцінки відмінностей між частотами появи ознаки окремих серій спостережень.</p> <p>До аналізу ефективності включалися лише ті хворі, які отримували повний курс лікування препаратом, який досліджували. До аналізу переносимості включалися всі пацієнти, які приймали препарат хоча б 1 раз і які вибули у зв'язку із виникненням побічного явища або відмови від участі у випробуванні.</p> <p>У разі, коли під час проведення випробування в окремих хворих було допущено будь-які порушення протоколу клінічного випробування (критерії включення/виключення, схема лікування тощо), такі хворі не включалися до аналізу ефективності та переносимості досліджуваного препарату.</p>		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Усього було обстежено 35 дітей із гострою респіраторною вірусною інфекцією, ускладненою розвитком обструктивного синдрому, хронічна герпесвірусна інфекція – у 10 дітей (28,5%). Обстежені діти мали вік від 2 до 9 років життя.</p> <p>Серед обстежених дітей хлопчиків було 17 (48,6%), дівчаток – 18 (51,4%). За віком пацієнти були розподілені таким чином: від 2 до 6 років – 24 (68,6%), від 7 до 9 років – 11 (31,4%) дітей. При визначенні чутливості лімфоцитів до Флавозиду високий ступінь виявлений у 56,7% хворих, середній ступінь – 35,3%, низький ступінь – 8,0%.</p>		
20. Результати ефективності	<p>Ефективність лікування оцінювали за вербальною шкалою, де відображали вираженість і динаміку основних симптомів захворювання: інтоксикаційного, лімфопроліферативного.</p> <p>Після лікування через 1 місяць у всіх хворих спостерігали зниження кількості лейкоцитів (<math>p &lt; 0,05</math>), лімфоцитів, моноцитів та атипових мононуклеарів.</p> <p>Після лікування Флавозідом характерним було достовірне підвищення показників клітинної та гуморальної ланки імунітету.</p> <p>Таким чином, препарат «Флавозід» має виражену ефективність у лікуванні хворих на ГРВІ з розвитком БОС. Про ефективність Флавозиду свідчить покращення клінічного стану пацієнтів: достовірне зниження тривалості окремих клінічних симптомів (інтоксикаційний синдром, лихоманка), достовірна реєстрація</p>		

	<p>зникнення лімфаденопатії у динаміці захворювання. При його застосуванні у дітей спостерігається позитивна динаміка у загальному аналізі крові (нормалізація лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів) та швидше зникнення атипичних мононуклеарів у динаміці захворювання, а також достовірне підвищення показників клітинної та гуморальної ланки імунітету.</p> <p>На основі загальноклінічних даних показано високу (85,7%), помірну (14,3%) клінічну ефективність препарату Флавозід.</p> <p>При серологічному дослідженні на HSV 1-2 інфекцію було зареєстровано зниження рівня IgG, IgM у крові. Результати цього серологічного дослідження представлені в таблиці 4.</p> <p>Таблиця 4.</p> <p>Динаміка рівня IgG та IgM HSV 1-2 при лікуванні Флавозідом.</p> <table border="1" data-bbox="568 672 1474 833"> <thead> <tr> <th>Показники</th> <th>До лікування (абс./%)</th> <th>Після лікування (абс./%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IgG HSV 1-2</td> <td>10 /100%-позит.</td> <td>2/20%-позит.</td> </tr> <tr> <td>IgM HSV 1-2</td> <td>5 /50%- позит.</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>При застосуванні Флавозиду спостерігалось зниження виявлення динаміки специфічних анти-HSV 1-2 антитіл, позитивна динаміка показників імунограми.</p>	Показники	До лікування (абс./%)	Після лікування (абс./%)	IgG HSV 1-2	10 /100%-позит.	2/20%-позит.	IgM HSV 1-2	5 /50%- позит.	0%
Показники	До лікування (абс./%)	Після лікування (абс./%)								
IgG HSV 1-2	10 /100%-позит.	2/20%-позит.								
IgM HSV 1-2	5 /50%- позит.	0%								
21. Результати безпеки	<p>У всіх досліджуваних дітей в індивідуальній реєстраційній формі лікар відмічав наявність і ступінь вираженості побічних дій Флавозиду.</p> <p>Протягом усього часу прийому препарату у дітей не виявлено жодних побічних ефектів та поганої переносимості досліджуваного препарату.</p>									
22. Висновок (заключення)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Флавозід (розробник ТОВ «НВК «Екофарм», Україна) є ефективним засобом із загальною противірусною та імуномодулюючою дією в лікуванні гострої респіраторної вірусної інфекції з розвитком БОС у дітей та рекомендується для застосування у комплексному лікуванні у вікових дозах протягом одного місяця.</li> <li>2. Флавозід має клінічну, лабораторно підтверджену ефективність лікування гострої респіраторної вірусної інфекції у поєднанні з герпетичною інфекцією з розвитком БОС. Рекомендується для лікування вікових доз протягом 3 місяців.</li> <li>3. Препарат має високу (85,7% дітей) та помірну (14,3%) клінічну ефективність у лікуванні вищезгаданої патології.</li> <li>4. При застосуванні Флавозиду спостерігається покращення клінічного стану пацієнтів: достовірне зниження тривалості інтоксикаційного синдрому, лихоманки, швидше зникнення лімфаденопатії у динаміці захворювання. При його застосуванні у дітей спостерігається позитивна динаміка у загальному аналізі крові (нормалізація лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів) та</li> </ol>									

	<p>швидше зникнення атипових мононуклеарів у динаміці захворювання, а також достовірне підвищення показників клітинної та гуморальної ланки імунітету.</p> <p>5. При серологічному дослідженні на HSV 1-2 інфекцію препарат сприяє зниженню рівня IgG, IgM у крові.</p> <p>6. Препарат є безпечним при лікуванні гострої респіраторної вірусної інфекції з розвитком БОС у дітей. Протягом усього часу прийому препарату у дітей не виявлено жодних побічних ефектів та поганої переносимості досліджуваного препарату.</p>
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
 (підпис)  
 \_\_\_\_\_  
 (П. І. Б.)



Генеральний директор  
 ТОВ "НВК "ЕКОФАРМ"  
 Олександр МИХАЙЛЕНКО

*Handwritten signature*

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

15

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ФЛАВОВІР® (FLAVOVIR®), 10 мл, 30 мл або 50 мл, краплі
2. Заявник	ТОВ «НВК «Екофарм». <b>Місцезнаходження заявника.</b> Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, буд. 136-Б
3. Виробник	ТОВ «НВК «Екофарм». <b>Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.</b> Україна, 30070, Хмельницька обл., Шепетівський район, с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	«Оцінка ефективності та переносимості препарату Флавозід у дітей з герпесвірусними інфекціями»
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	з 02.09.2006 по 30.01.2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: 350 фактична: 350
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження була оцінка ефективності та переносимості препарату «Флавозід» при лікуванні дітей з бронхіальною астмою, обструктивним бронхітом, із групи, які часто і довго хворіють, інфікованих герпесвірусами.

	<p>Вторинні цілі: <span style="float: right;">16</span></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- вивчити ефективність препарату «Флавозид» у дітей з бронхіальною астмою, обструктивним бронхітом, із групи, які часто та довго хворіють, інфікованих герпесвірусами;</li> <li>- вивчити переносимість та можливі побічні явища препарату «Флавозид» у дітей з бронхіальною астмою, обструктивним бронхітом, із групи часто та довго хворих, інфікованих герпесвірусами.</li> </ul>														
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, контрольоване, порівняльне														
12. Основні критерії включення	<p>Діти віком від 1 до 18 років.</p> <p>Критерієм включення дитини в клінічне випробування був встановлений клінічно та підтверджений лабораторно діагноз герпесвірусної інфекції (ЦМВ, ВЕБ, ВПГ I та II типу) у дітей з бронхіальною астмою, обструктивним бронхітом, з групи часто і довго хворіють.</p> <p>Поінформована письмова згода батьків або опікунів дитини на участь у випробуваннях.</p>														
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва: Флавозид (Флавовір).</p> <p>Лікарська форма: сироп.</p> <p>Склад: активні речовини – 100 мл сиропу містять 2 мл протекфлазиду, отриманого з диких злаків: щучки дернистої (<i>Deschampsia caespitosa</i> L.) та вейника наземного (<i>Calamagrostis epigeios</i> L.), з вмістом флавоноїдів у перерахунку на рутин не менше 0,0035 мг/мл.</p> <p>Допоміжні речовини: D-сорбіт, натрію сульфід, пропіленгліколь, метилпарабен, пропілпарабен, спирт етиловий 3,5-4,2%, вода очищена.</p> <p>Флавозид для внутрішнього застосування дозується за допомогою ємності, що дозує, і приймається за 20-30 хвилин до їжі.</p> <p>У педіатричній практиці препарат використовують у наступних дозах:</p> <table border="1" data-bbox="568 1592 1490 2063"> <tr> <td>Діти з народження до року</td> <td>по 0,5 мл 2 рази на день.</td> </tr> <tr> <td>Діти від 1 до 2 років</td> <td>по 1 мл 2 рази на день.</td> </tr> <tr> <td>Діти віком від 2 до 4 років</td> <td>з 1-го по 3-й день - по 1,5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 3 мл 2 рази на день.</td> </tr> <tr> <td>Діти віком від 4 до 6 років</td> <td>з 1-го по 3-й день - по 3 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 4 мл 2 рази на день.</td> </tr> <tr> <td>Діти віком від 6 до 9 років</td> <td>з 1-го по 3-й день - по 4 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 5 мл 2 рази на день.</td> </tr> <tr> <td>Діти віком від 9 до 12 років</td> <td>з 1-го по 3-й день - по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 6 мл 2 рази на день.</td> </tr> <tr> <td>Діти віком старші 12 років та дорослі</td> <td>з 1-го по 3-й день - по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 8 мл 2 рази на день.</td> </tr> </table>	Діти з народження до року	по 0,5 мл 2 рази на день.	Діти від 1 до 2 років	по 1 мл 2 рази на день.	Діти віком від 2 до 4 років	з 1-го по 3-й день - по 1,5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 3 мл 2 рази на день.	Діти віком від 4 до 6 років	з 1-го по 3-й день - по 3 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 4 мл 2 рази на день.	Діти віком від 6 до 9 років	з 1-го по 3-й день - по 4 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 5 мл 2 рази на день.	Діти віком від 9 до 12 років	з 1-го по 3-й день - по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 6 мл 2 рази на день.	Діти віком старші 12 років та дорослі	з 1-го по 3-й день - по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 8 мл 2 рази на день.
Діти з народження до року	по 0,5 мл 2 рази на день.														
Діти від 1 до 2 років	по 1 мл 2 рази на день.														
Діти віком від 2 до 4 років	з 1-го по 3-й день - по 1,5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 3 мл 2 рази на день.														
Діти віком від 4 до 6 років	з 1-го по 3-й день - по 3 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 4 мл 2 рази на день.														
Діти віком від 6 до 9 років	з 1-го по 3-й день - по 4 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 5 мл 2 рази на день.														
Діти віком від 9 до 12 років	з 1-го по 3-й день - по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 6 мл 2 рази на день.														
Діти віком старші 12 років та дорослі	з 1-го по 3-й день - по 5 мл 2 рази на день; з 4-го дня - по 8 мл 2 рази на день.														

	<p>Рекомендована тривалість курсу лікування становить: 14</p> <p>- для терапії гострих форм герпесвірусної інфекції або загострення хронічної форми (наявність активності процесу) – протягом 3 місяців;</p> <p>- для терапії хронічного процесу на стадії ремісії – 1 місяць терапії, потім 1 місяць перерву і потім знову 1 місяць терапії.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>-</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>У ході випробувань не допускалося призначення інших противірусних препаратів, імуномодулюючих, імуностимулюючих, імуносупресивних, імунокоригувальних препаратів.</p> <p>Як симптоматична терапія у дітей з групи, що часто і довго хворіють використовували жарознижувальні, десенсибілізуючі препарати з метою ліквідації місцевого запального процесу.</p> <p>У дітей з бронхіальною астмою проводилася базова терапія інгаляційними кортикостероїдами, в періоді загострення використовувалися <math>\beta</math>-2 агоністи короткої дії. У дітей з обструктивним бронхітом у періоді загострення призначалися <math>\beta</math>-2 агоністи короткої дії та топічні кортикостероїди через небулайзер.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Оцінка ефективності досліджуваного препарату проводилася на підставі даних основних клінічних симптомів захворювань (частота та тривалість ГРВІ, ускладнення ГРВІ, частота та тривалість бронхообструкції, тяжкість бронхообструкції); даних загальноклінічних аналізів (еозинофілія, лімфоцитоз, моноцитоз); серологічних досліджень (визначення рівня IgM, IgG до ЦМВ, ВЕБ, ВПГ I та II типу); визначення фрагментів ДНК ЦМВ, ВЕБ, ВПГ I та II типу в крові, сліні до початку лікування та через 1, 2, 3 місяці після початку лікування.</p> <p>Критерії ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- динаміка зменшення кількості та тривалості епізодів ГРВІ;</li> <li>- динаміка зменшення кількості ускладнень ГРВІ;</li> <li>- динаміка зменшення та тривалості епізодів бронхообструкції;</li> <li>- динаміка зменшення тяжкості епізодів бронхообструкції;</li> <li>- динаміка покращення показників функції зовнішнього дихання;</li> <li>- динаміка нормалізації загального аналізу крові (зниження кількості лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів);</li> <li>- динаміка результатів серологічного дослідження – зникнення IgM до ЦМВ, ВЕБ, ВПГ I та II типу, зниження рівня IgG до ЦМВ, ВЕБ, ВПГ I та II типу через 1,2,3 місяці після початку лікування, рівня IgE у сироватці крові;</li> </ul>

	<p>- динаміка результатів ПЛР дослідження сироватки крові та слини (отримання негативного результату).</p> <p>Оцінка ефективності досліджуваного препарату проводилася дослідником на підставі вищевказаних критеріїв, оцінених у балах за шкалою, наведеною в таблиці.</p>
Висока ефективність	<p>Зникнення інтоксикаційного синдрому через 1 тиждень від початку захворювання.</p> <p>Зниження інтенсивності вираження наступних симптомів захворювання: лімфаденопатії, через один, два, три місяці від початку лікування.</p> <p>Зникнення сухих свистячих хрипів через 7 днів після початку нападу бронхообструкції.</p> <p>Зникнення вологих хрипів через 10 днів після початку нападу бронхообструкції.</p> <p>Нормалізація загального аналізу крові із лейкоцитарною формулою через 1 місяць після початку лікування.</p> <p>При серологічному дослідженні зниження рівня специфічних імуноглобулінів – IgM, IgG, IgE через 1 місяць після початку лікування.</p> <p>При дослідженні ПЛР – зникнення активності процесу у 50% пацієнтів через 1 місяць після початку лікування.</p>
Помірна ефективність	<p>Зникнення інтоксикаційного синдрому через 1 тиждень після початку захворювання.</p> <p>Тенденція до зменшення симптомів захворювань: лімфаденопатії, гепатомегалії, спленомегалії через один, два, три місяці після початку лікування.</p> <p>Зникнення сухих свистячих хрипів через 10 днів після початку нападу бронхообструкції.</p> <p>Зникнення вологих хрипів через 14 днів після початку нападу бронхообструкції.</p> <p>Тенденція до нормалізації загального аналізу крові із лейкоцитарною формулою через 1, 2, 3 місяці після початку лікування.</p> <p>При серологічному дослідженні – тенденція до зниження рівня специфічних імуноглобулінів – IgM, IgG, IgE через 1 місяць після початку лікування.</p> <p>При дослідженні ПЛР – зникнення активності процесу у 50% пацієнтів через 3 місяці після початку лікування.</p>
Низька ефективність	<p>Відсутність динаміки з боку будь-якого клінічного симптому та лабораторних показників, характерних для захворювання через 3 міс. після початку лікування.</p>

	Відсутня ефективність	Відсутність динаміки з боку будь-якого клінічного симптому та лабораторних показників, характерних для захворювання, через 3 міс. після початку лікування наявність протягом цього терміну рецидиву.															
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Після завершення випробування проводилася оцінка переносимості препарату, що досліджується. Переносимість препарату оцінювалася на підставі суб'єктивних симптомів та об'єктивних даних, отриманих дослідником до початку лікування та через 1, 2, 3 місяці після початку лікування. Враховувалася динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення та характер побічних реакцій. Переносимість препарату оцінювалася у балах.</p> <p>З метою виключення впливу на оцінку переносимості препарату до дослідження не включалися пацієнти з клінічно значущими відхиленнями лабораторних показників, які потребували додаткового обстеження та інтерпретації даних.</p> <p>Переносимість препарату оцінювалася у балах.</p> <table border="1" data-bbox="584 864 1474 1794"> <tr> <td data-bbox="584 864 764 909">5 балів</td> <td data-bbox="764 864 1067 909">Дуже добра</td> <td data-bbox="1067 864 1474 909">Побічні ефекти відсутні</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 909 764 1167">4 бали</td> <td data-bbox="764 909 1067 1167">Добра</td> <td data-bbox="1067 909 1474 1167">Спостерігаються незначні побічні ефекти, які не створюють серйозних проблем пацієнтові та не вимагають відміни препарату.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 1167 764 1375">3 бали</td> <td data-bbox="764 1167 1067 1375">Задовільна</td> <td data-bbox="1067 1167 1474 1375">Спостерігаються побічні ефекти, які впливають на стан пацієнта, але не вимагають відміни препарату.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 1375 764 1599">2 бали</td> <td data-bbox="764 1375 1067 1599">Незадовільна</td> <td data-bbox="1067 1375 1474 1599">Спостерігається небажаний побічний ефект, який має значний негативний вплив на стан хворого та вимагає відміни препарату.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 1599 764 1794">1 бал</td> <td data-bbox="764 1599 1067 1794">Вкрай незадовільна</td> <td data-bbox="1067 1599 1474 1794">Побічний ефект, який вимагає відміни препарату та додаткових медичних заходів.</td> </tr> </table>		5 балів	Дуже добра	Побічні ефекти відсутні	4 бали	Добра	Спостерігаються незначні побічні ефекти, які не створюють серйозних проблем пацієнтові та не вимагають відміни препарату.	3 бали	Задовільна	Спостерігаються побічні ефекти, які впливають на стан пацієнта, але не вимагають відміни препарату.	2 бали	Незадовільна	Спостерігається небажаний побічний ефект, який має значний негативний вплив на стан хворого та вимагає відміни препарату.	1 бал	Вкрай незадовільна	Побічний ефект, який вимагає відміни препарату та додаткових медичних заходів.
5 балів	Дуже добра	Побічні ефекти відсутні															
4 бали	Добра	Спостерігаються незначні побічні ефекти, які не створюють серйозних проблем пацієнтові та не вимагають відміни препарату.															
3 бали	Задовільна	Спостерігаються побічні ефекти, які впливають на стан пацієнта, але не вимагають відміни препарату.															
2 бали	Незадовільна	Спостерігається небажаний побічний ефект, який має значний негативний вплив на стан хворого та вимагає відміни препарату.															
1 бал	Вкрай незадовільна	Побічний ефект, який вимагає відміни препарату та додаткових медичних заходів.															
18. Статистичні методи	<p>Дані клінічних та лабораторних досліджень статистично опрацьовані різними методами варіаційної статистики.</p> <p>Також для оцінки достовірності відмінностей між відносними частотами використовували метод оцінки відмінностей між частотами появи ознаки окремих серій спостережень.</p>																

	<p>До аналізу ефективності включалися лише ті хворі, які отримували повні курси лікування препаратом, який випробовувався. До аналізу переносимості включалися всі пацієнти, які приймали препарат хоча б один раз і які вибули через виникнення побічного явища або відмови від участі у випробуванні.</p> <p>У разі, коли під час проведення випробування в окремих хворих було допущено будь-які порушення протоколу (критерії включення/виключення, схема лікування та ін.), такі хворі не включалися до аналізу ефективності препарату, який випробовувався.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Під час проведення дослідження під наглядом перебували 350 пацієнтів віком від 1 до 18 років, інфікованих герпесвірусами. З них: 200 дітей із групи, що часто і довго хворіють, 100 дітей із обструктивними бронхітами, 50 дітей із бронхіальною астмою.</p> <p>В дослідження в групі часто і довго хворіючих дітей було включено 200 дітей віком від одного року до п'яти років (таблиця 5), серед яких 60,50% (n=121) хлопчиків та 39,50% (n=79) дівчаток, які перебували на поліклінічному диспансерному спостереженні, як часто і довго хворіють на гострі респіраторні інфекції або надійшли в стаціонари у зв'язку з ускладненням ГРВІ. Середньостатистичний вік дітей – 3,19±0,11 років. Від 1 до 3 років було 109 дітей (54,5%), від 3 до 5 років – 91 дитина (45,5%).</p> <p>Серед 50 дітей із бронхіальною астмою було від 1 до 3 років – 12 дітей (24,0%), від 3 до 8 років – 22 (44,0%) випадків, старше 8 років – 16 (32,0%). Хлопчиків було 24 (48,0%), дівчаток – 26 (52,0%)</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Оцінку ефективності лікування проводили на підставі дослідження динаміки клінічних показників: інтоксикаційного синдрому (слабкість, головний біль, зниження апетиту, анорексія), тривалість лихоманки, закладеність носа, динаміка вираженості лімфоаденопатії, гепатоспленомегалії, частоти ГРВІ, обструкції, тривалість. Контроль загального аналізу крові проводили при госпіталізації хворих через 1 тиждень після перебування в стаціонарі, при виписці через 1, 2, 3 місяці після початку лікування. Також при надходженні, через 1, 2, 3 місяці проводили імунологічне дослідження з визначенням рівнів IgE, специфічних IgM та IgG, певні ДНК у сироватці крові та змивах зі слизової носоглотки.</p> <p>Ефективність лікування оцінювали за вербальною шкалою, на якій відображали вираженість та динаміку основних симптомів захворювання, інтоксикаційного, бронхообструктивного, лімфопроліферативного.</p> <p>Вербальна шкала: 0 балів – ознака відсутня, 1 бал – виражений незначно, 2 бали – виражені помірно, 3 бали – значно виражені.</p> <p>1. При використанні «Флавозіда» відзначено позитивну динаміку вираженості лімфопроліферативного синдрому: розміри передньошийних, задніх лімфатичних вузлів, печінки, селезінки значно зменшилися на фоні лікування.</p>

2. В результаті застосування препарату «Флавозид» значно покращився стан дітей, які часто і довго хворіють: інфекційний індекс знизився у 1,5 рази, а тривалість перебігу ГРВІ практично у 2 рази. Достовірної відмінності в ефективності диференційованого застосування препарату «Флавозид» у дітей, які часто і довго хворіли при латентному та активному перебігу герпесвірусної інфекції, не відзначалося.
3. Необхідно відмітити, що знизилася і частота виникнення захворювань середнього і нижнього відділів респіраторного тракту: захворюваність на бронхіти, повторні бронхіти, обструктивні бронхіти та повторні обструктивні бронхіти знизилася в 2 рази, а захворюваність на пневмонії та повторні пневмонії – у 3,5 – 4,0 рази. Цей процес був практично однаково виражений як при активному, так і при латентному перебігу герпесвірусних інфекцій у дітей, що часто і довго хворіють за умови диференційованого призначення препарату «Флавозид».
4. Відзначалася позитивна динаміка на фоні застосування препарату «Флавозид» показників захворюваності на ЛОР-органи у дітей, що часто і довго хворіють: цей процес стосувався як одноразових отитів, етмоїдитів, тонзилітів, і повторних цих захворювань. Причому, показники повторних захворювань зменшилися в порівнянні з початковими показниками у 2,5 – 3 рази.
5. При застосуванні препарату "Флавозид" відзначалося поліпшення протягом бронхіальної астми:
  - тривалість загострення бронхіальної астми скоротилася у 1,5 рази;
  - приступи бронхіальної астми протікали рідше, легше, і поліпшення у стані дітей наставало до кінця другої доби.
  - швидше зникала експіраторна задишка, на 3 дні раніше припиняли вислуховуватися сухі хрипи;
  - вологі хрипи зникали через тиждень від початку нападу, в 1,5 рази швидше, ніж до прийому препарату Флавозид;
  - поліпшувався перебіг бронхіальної астми у дітей, що виразилося у швидкому усуненні нападу, зменшенні ступеня тяжкості захворювання. У зв'язку з цим змінилася кількість дітей, які мають середньотяжкий та тяжкий ступінь тяжкості бронхіальної астми. Якщо до початку застосування комплексної терапії препарату «Флавозид» основну групу становили діти з середньотяжким перебігом захворювання, то через 1 рік основну групу склали діти з легким перебігом бронхіальної астми.
6. Позитивна динаміка спостерігалася і щодо рівня IgE в сироватці крові. У дітей всіх вікових груп відзначалося його зниження у 2,0 – 2,5 рази. При рецидивному обструктивному бронхіті зниження рівня IgE в 2,0 рази спостерігалася при латентному перебігу герпесвірусних інфекцій. При активному перебігу герпесвірусних інфекцій до лікування відзначалося незначне підвищення рівня IgE, тому на фоні лікування констатовано тенденцію до його зниження.

7. У групі дітей з рецидивним обструктивним бронхітом застосування препарату «Флавозід» вплинуло на частоту виникнення бронхообструкції, тяжкість та тривалість її перебігу. Частота обструкцій, що виникають, знизилася в 1,5 - 2,0 рази, тривалість обструкції - в 1,5 рази. При цьому тяжкість нападу обструкції зменшилася, у дітей в 15-20 рази швидше зникали сухі свистячі і вологі різнокаліберні хрипи.
8. Катамнестичне спостереження за дітьми протягом шести місяців показало повну відсутність рецидивів обструктивного бронхіту у половини дітей з активним перебігом інфекції та у 2/3 пацієнтів – з латентним. Частота бронхообструкції у дітей із третьої групи залишилася на колишньому рівні.
9. Для обстежуваних дітей з різною патологією спочатку характерними були анемізація, схильність до лейкоцитозу та відносної лімфопенії. У динаміці спостерігалось зниження кількості лейкоцитів до кінця першого місяця лікування, до кінця третього місяця зникали лімфоцитоз та анемія.
10. При проведенні імунологічного дослідження було виявлено, що застосування препарату «Флавозід» позитивно впливає на перебіг герпесвірусних інфекцій: зменшується кількість дітей з активним перебігом захворювань, знижується рівень IgG та IgM. Ці дослідження проводились через 3 місяці після початку лікування. Так, серед дітей з групи часто і довго хворіють, активність перебігу герпесвірусних інфекцій знизилася в 2,4 рази, у дітей з бронхіальною астмою – у 1,9 рази, у дітей із рецидивним обструктивним бронхітом – у 2,1 рази.

Таким чином, препарат «Флавозід» має виражену ефективність при лікуванні хворих з групи, що часто і довго хворіють, з бронхіальною астмою, з рецидивуючим обструктивним бронхітом, які інфіковані різними герпесвірусами. При його застосуванні швидше реєструється зникнення інтоксикаційного синдрому, зменшується кількість ускладнень основного захворювання, знижується частота та тривалість нападів бронхообструкції. При призначенні "Флавозід" швидше нормалізуються показники периферичної крові, знижується рівень IgE.

Крім того, відзначається покращення перебігу герпесвірусних інфекцій – знижується кількість хворих, у яких виявляється активний перебіг даної інфекції, що у свою чергу впливає на стан імунокомпетентних органів та покращує перебіг основних захворювань у дітей.

Отже, отримані результати підтверджують високу лікувальну клінічну ефективність досліджуваного препарату «Флавозід» у комплексній терапії дітей з групи, що часто і довго хворіють, з бронхіальною астмою, з обструктивним рецидивним бронхітом, інфікованих герпесвірусами.

У таблиці нижче наведено результати оцінки ефективності лікування дітей з групи часто і довго хворіючих, з бронхіальною

	<p>астмою, з рецидивуючим обструктивним бронхітом, інфікованих герпесвірусами, із застосуванням препарату «Флавозід» на основі загальноклінічних даних.</p> <table border="1" data-bbox="576 237 1477 589"> <thead> <tr> <th>Характеристика ефективності лікування</th> <th>Абсолютно число</th> <th>% від загальної кількості хворих</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Висока ефективність</td> <td>223</td> <td>63,7</td> </tr> <tr> <td>Помірна ефективність</td> <td>82</td> <td>23,4</td> </tr> <tr> <td>Низька ефективність</td> <td>45</td> <td>12,9</td> </tr> <tr> <td>Відсутня ефективність</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ВСЬОГО</td> <td>350</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Таким чином, на підставі отриманих результатів доведено протівірусну ефективність препарату «Флавозід»</p>	Характеристика ефективності лікування	Абсолютно число	% від загальної кількості хворих	Висока ефективність	223	63,7	Помірна ефективність	82	23,4	Низька ефективність	45	12,9	Відсутня ефективність	0	0	ВСЬОГО	350	100
Характеристика ефективності лікування	Абсолютно число	% від загальної кількості хворих																	
Висока ефективність	223	63,7																	
Помірна ефективність	82	23,4																	
Низька ефективність	45	12,9																	
Відсутня ефективність	0	0																	
ВСЬОГО	350	100																	
21. Результати безпеки	<p>У всіх досліджуваних дітей в індивідуальній реєстраційній формі лікар відмічав наявність і ступінь вираженості побічних дій Флавозіду.</p> <p>Протягом усього часу прийому препарату у дітей не виявлено жодних побічних ефектів та поганої переносимості досліджуваного препарату.</p>																		
22. Висновок (заключення)	<p>Персистуючу герпесвірусну інфекцію можна розглядати як тригерний фактор, що призводить до підвищення гіперреактивності бронхів, погіршення перебігу бронхіальної астми і рецидивуючого обструктивного бронхіту, підвищення захворюваності на респіраторні інфекції у дітей, що може визначати необхідність, введення у комплекс лікування дітей специфічної етіотропної терапії, зокрема препарату «Флавозід».</p> <p>Препарат «Флавозід» (ТОВ «НВК «Екофарм», Україна) є ефективним протівірусним засобом у лікуванні герпесвірусних інфекцій у дітей з групи, які часто і довго хворіють, з бронхіальною астмою, з рецидивуючим обструктивним бронхітом. Клінічна та лабораторна ефективність підтверджується при застосуванні препарату «Флавозід» при активному перебігу герпесвірусних інфекцій у вікових дозах протягом 3 місяців. За наявності латентного перебігу герпесвірусних інфекцій препарат «Флавозід» призначається у вікових дозуваннях протягом 1 місяця, потім 1 місяць перерва та знову призначення препарату протягом 1 місяця.</p> <p>Препарат «Флавозід» має високу та помірну клінічну активність.</p> <p>Препарат «Флавозід» є безпечним препаратом при лікуванні активного та латентного герпесвірусного інфікування у дітей із групи часто і довго хворіють, при різних ступенях тяжкості бронхіальної астми, при рецидивному обструктивному бронхіті.</p>																		

	У зв'язку з вище переліченим препарат «Флавозід» рекомендується в комплексній терапії герпесвірусної інфекції у дітей із групи часто і довго хворіють, при різних ступенях тяжкості бронхіальної астми, при рецидивному, обструктивному бронхіті.
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)

 Генеральний директор  
ТОВ "НВК "ЕКОФАРМ"  
Олександр МИХАЙЛЕНКО

*Handwritten signature*

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):	ФЛАВОВІР® (FLAVOVIR®), 10 мл, 30 мл, 50 мл, краплі  UA/4220/01/01
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
2) проведені дослідження	<u>так</u>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>ЛЗ «Протефлазід» (ЛЗ «П») та його діючих речовин (ДРП), що характеризує спектр противірусної дії, була досліджена протягом 1997 – 2020 років в шістнадцяти дослідженнях , результати яких викладено в офіційних звітах.</p> <p>Дослідження були проведені за умов <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> (за наявності офіційних експериментальних моделей).</p> <p>Противірусна дія була досліджена і підтверджена на різних моделях патології вірусної етіології, а саме:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– при вірусних інфекціях, викликаних вірусом простого герпесу (Herpes simplex) I-го та II-го типів на моделях <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> ;</li> <li>– при Herpes zoster, вірусі Епштейн-Барр (ЕБВ), цитомегаловірусі (ЦМВ) на моделях <i>in vitro</i> ;</li> <li>– при грипі на моделях <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> ;</li> <li>– при ГРВІ (моделі поліо- та інших ентеро-вірусів, моделі аденовірусу) – <i>in vitro</i> ;</li> <li>– при гепатиті С на моделях <i>in vitro</i> ;</li> <li>– при папіломовірусній інфекції на моделях <i>in vitro</i> ;</li> <li>– при ВІЛ-інфекції на моделі ВІЛ-1 <i>in vitro</i> .</li> </ul> <p>Визначальним моментом первинної фармакодинаміки ДРП та ЛЗ «П» є механізм противірусної дії, який ґрунтується на пригніченні синтезу центральних (основних) вірусспецифічних ферментів ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотньої транскриптази та нейромінідази.</p>

Вказані механізми антивірусної дії вивчені з використанням очищеної від допоміжних речовин тест-субстанції діючих речовин ЛЗ «П» – ДРП в дослідженнях *in vitro* та *in vivo*.

#### **2.1.1. Антивірусна дія (Герпес 1-го та 2-го типів) на моделях *in vitro*.**

Культури клітин Vero (Герпес 1-го типу)

Визначено, що при профілактичній та лікувальній діях в діапазоні концентрацій від 6,80 до 0,212 мкг/мл відзначається виражена антигерпетична активність.

Культура клітин RK13 (Герпес 2-го типу)

Діапазон доз від 3,2 мкг/мл до 0,32 мкг/мл. Спостерігалось зменшення інфекційного титру на 3,0lg в порівнянні з контролем.

Вірус Епштейн-Барр

Клітини Raji + вірусний матеріал із клітин В25-8 (трансформовані ВЕВ та продукуючі вірус). Мінімально діюча концентрація ЛЗ «П» складає 0,5 мкг/мл (репродукція вірусу знижується на 50%).

Вірус папіломи людини (ВПЛ)

Клітини ВНК та МТ-4. Штами : 16,31,35,39. ЛЗ «П» в дозі 5 мкг/мл при культивуванні до 4-х дій знижував репродукцію ВПЛ на 2ID50. Окрім того, зменшувалась експресія онкогенних пептидів E7HPV, pEgFR, p16INK та стимулює синтез протипухлинних білків p53 та pRb.

#### **2.1.2. Вірус грипу та ГРВІ.**

Клітини MDCK/ Грип Н1N1 (А/FM/1/47). Препарат ЛЗ «П» пригнічував репродукцію вірусу в дозах від 4,5 до 0,45 мкг/мл на 2,5 – 4 lgID50 при профілактичній та лікувальній схемах введення.

Аденовірус.

Клітини Нер-2 оброблені сумішшю аденовірусів людини 2-го та 5-го серотипів (розведення 1:20 та 1:10).

При дозі 0,32 мкг/мл ЛЗ «П» зниження інфекційного титру складало 2 – 3 lg ТЦД50.

При інфікуванні клітин на 22% та при дії препарату в дозі 0,64 мкг/мл препарат повністю подавлював репродукцію вірусу.

При інфікуванні клітин на 58% та при дії ЛЗ «П» в дозі 0,64 мкг/мл рівень пригнічення аденовірусу склав 2-3 lg ТЦД50.

Поліовірус і ентеровірус Коксаки

Клітини НЕР-2 + поліовірус та ентеровірус.

Дія ЛЗ «П» та ДРП продемонстрували високу ефективність як при профілактичному, так і при лікувальному введеннях із індексами селективності від 220 до 850 одиниць.

Коронавірус

Клітини СПЕВ модель трансмісійний гастроентерит свиней (ТГС).

Показано, що ЛЗ «П» інгібує репродукцію ТГС в концентраціях від 0,020 до 0,225 мкг/мл на (6,0 – 2,0) lg ID50.

#### **2.1.3. Гепатит С (ВГС).**

Клітини НГУК при інфікуванні їх вірусом гепатиту С (№337).

Рівень репродукції ВГС в культурі склав 4,0 lg ID50, вірусне навантаження РНК ВГС – (6000 – 8500) г/екв.

Найбільш ефективні концентрації ЛЗ «П» склали від 0,01 до 0,05 мкг/мл. Інгибування ВГС на 60% за показниками вірусного навантаження спостерігалось починаючи з дози 0,01 мкг/мл.

ВІЛ

Клітини МТ-4 інфіковані ВІЛ-1 (клітинна суспензія з концентрацією  $2 \cdot 10^6$  клітин/мл, множинне зараження 1,0 lg ID50). Інгибуючий ефект препарату оцінювали на 5-ту добу за кількістю вірусного антигена

	<p>імуноферментним методом. Після введення 1,1 % та 7,0 % розведеного ЛЗ «П» пригнічення експресії антигена р24 ВІЛ-1 спостерігалось на 3,0 і 4,0 lg ID<sub>50</sub>.</p> <p><b>2.1.4. Антивірусна дія <i>in vivo</i></b></p> <p><b>ВІГ-1.</b> Модель герпесвірусного менінгоенцефаліта у білих безпородних мишей.</p> <p>Препарат порівняння Ацикловір. Препарати вводили per-os по 0,25 мл. ЛЗ «П» в кількості 0,340 мкг/кг, 0,068 мкг/кг. Ацикловір за рекомендаціями виробника (KRKA, Словенія).</p> <p>Оцінки антивірусної активності визначали за кількістю летальності в дослідних та контрольних групах (по 10 тварин в групі).</p> <p>Визначено, що доза 0,068 мкг/кг є ефективною для лікувальної схеми, а доза 0,340 мкг/кг є ефективною для профілактичної схеми.</p> <p>У групах з Ацикловіром була 100% летальність.</p> <p><b>ВІГ-2.</b> Модель генітальної герпесвірусної інфекції морських свинок. Тваринки інфікували вірусомісною рідиною з інфекційним титром (5,0-5,5) lg ТЦД<sub>50</sub> /мл. Критеріями важкості інфекційного процесу були: величина поверхні та ступінь специфічних уражень, наявність та ступінь набряку, гіперемії, орхіт.</p> <p>Препарат ЛЗ «П» вводили всередину брюшини по 0,2мл (в розведенні). Препарат порівняння Ацикловір (KRKA, Словенія).</p> <p>Введення препаратів відбувалось за профілактичною та лікувальною схемами протягом 5-ти діб.</p> <p>В трьох групах (по 6 тварин) 1-а – не отримувала лікування, 2-га – референт препарат, 3-я – ЛЗ «П». Протяжність захворювання складала: для лікувальної схеми 15,0; 9,75; 8,0 діб; для профілактичної схеми 15,0; 5,0; 2,0 діб.</p> <p><b>2.1.5. Вірус грипу</b></p> <p>Вірус грипу H1N1 (A/FM/1/47). Модель грипозної пневмонії у мишей.</p> <p>Встановлено, що при профілактичній схемі введення ЛЗ «П» захисний ефект становить 66,7% при дозі 45 мкг/кг, а при лікувальній схемі введення захисний ефект становить 37,5% при дозі 4,5 мкг/кг.</p> <p>ЛЗ «П» в дозі 6,4 мкг/кг одноразовому введенні (профілактична схема) знижує репродукцію вірусу в легеневій тканині на 2 lg ID<sub>50</sub>, а індекс ефективності становить 50%.</p> <p>Індекс ефективності при лікувальному введенні препарату (щодобове введення протягом 5-ти діб) дорівнює 63%, а інгібіція репродукції вірусу в легеневій тканині дорівнювала 1,8 lg ID<sub>50</sub>.</p> <p><b>P.S.</b> Результати досліджень первинної фармакодинаміки підтверджуються серією ініціативних досліджень викладених в спеціалізованих публікаціях, дисертаційних роботах, тощо.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p><b>2.2.1. Захворювання курей і телят.</b></p> <p><b>Вивчення лікувальних та профілактичних властивостей ЛЗ «Протефлазід» на курях з хворобою Марека (1997 р.).</b></p> <p>Дослідження проведені на 18 курях (вік 35-42 дні) з ознаками хвороби Марека та лейкозу. ЛЗ «Протефлазід» випоювали з водою птиці в дозі 50 мг/кг протягом 15-18 діб. В 17 курей із 18 буловилікування.</p> <p>Гематологічні дослідження (на 5-ти курях) проведені до лікування та після. Визначено, що під дією ЛЗ «Протефлазід» збільшилась кількість еритроцитів, бактерицидна та фагоцитарна активність крові.</p> <p>В 1999 році ЛЗ «Протефлазід» досліджений на молодих курях птахоферми з метою профілактичних захворювань лейкозом та саркомою,</p>

при пероральному введенні у вигляді водного розчину в дозі 100-200 мг/кг протягом 30 діб.

Дослідна група 809 курей, контрольна – 796 курей.

Результати наступні:

- не спостерігалось відходу тварин;
- збільшення середньої ваги на 30%;
- фагоцитарна активність нейтрофілів крові курей збільшилась на 72%, фагоцитарний індекс в 2,5 рази, фагоцитарне число збільшилось на 47%.

Дослідження на телятах господарства з метою профілактики вірусу лейкозу.

Профілактична доза 50 мг/кг, терапевтична 100 мг/кг.

Обробка телят, отриманих від PID – негативних корів протягом 20 днів привела до відсутності PID-позитивної реакції в телят протягом 8-ми місячного спостереження.

### **2.2.2. Дія ЛЗ «Протефлазід» на загальні фізіологічні реакції організму.**

1. Вплив на «психічну» та «фізичну» працездатність.

Тварини: статевозрілі білі щури.

Моделльні експерименти: модель «басейн» із стовбчиковим острівком; плавальна проба за методом М.Л. Рилової; проби з «підвішуванням» за Ю.І Василенко, а також проба із підняттям навантаження за С.В. Сперанським.

Для введення рег-ос ЛЗ «Протефлазід»: 0,01 LD50; 0,1 LD50; 0,5 LD50; 0,2 LD50.

Результати тестування свідчать, що ЛЗ «Протефлазід» підвищує рівень «психічної» та фізичної працездатності, тобто виявляє адаптогенні властивості.

2. Вплив ЛЗ «Протефлазід» при інтоксикаціях, викликаних введенням білим щурам альдинаміду, ДДТ, бензолу, формальдегіду.

Досліджені інтегральні показники здоров'я білих щурів, яким вводили альдинамід (150 мг/кг). Час спостереження 75 діб. Результати тестування свідчать, що ЛЗ «Протефлазід» проявляє детоксикаційні властивості: підвищує виживаність тварин, покращує загальний стан, збільшує рухливість, знижує ступінь симптоматики (ціаноз шкіри, судоми, діарея, підвищена температура).

Екотоксиканти ДДТ, бензол, формальдегід вводили в дозах, еквівалентних в 5 разів перевищуючих ГДК і починаючи з 30 діб досліду тварини отримували ЛЗ «Протефлазід» в дозі Limac. Термін проведення дослідів склав 120 діб.

### **2.2.3. Висновки про вплив ЛЗ «Протефлазід» робили на підставі генограми крові і за параметрами функціонального стану печінки (АЛАТ, АсАТ, білок, холестерин).**

Результати тестування свідчать:

- ЛЗ «Протефлазід» суттєво знижує дію зовнішніх екотоксичних факторів. Дія ЛЗ «Протефлазід» підтримує кровообіг, детоксикаційну функцію печінки, нирок;

- показано, що в субтоксичних і порогових дозах ЛЗ «Протефлазід» в умовах довгострокового введення (до 90 діб на фоні введення токсикантів протягом 120 діб) не приводить до розвитку уражень, а фактично адаптує організм до дії зовнішніх чинників;

- ознак мутагенного ураження не виявлено.

Оцінка протизапальної, анальгетичної, жарознижуючої дії ЛЗ «Протефлазід».

	<p>Протизапальну дію вивчали на моделі карагенінового і формалінового набряку. ЛЗ «Протефлазід» вводили в шлунок в дозі 0,1 LD50. Критерій оцінки: відсоток інгібіції набряку.</p> <p><b>2.2.4. Дослідження препарату на ексудативне запалення, ноцицептивні реакції, лихорадку, злоякісні утворення.</b></p> <p>Дослідження продемонстрували наявність специфічних терапевтичних властивостей: ЛЗ «Протефлазід» чинить м'яку жарознижуючу дію з розвитком ефекту через 0,5 год після введення з досягненням максимуму протягом однієї години.</p> <p>Ознак суттєвого анальгізуючого та протизапального ефектів не виявлено.</p> <p>При пухлинній хворобі оральне введення не викликає суттєвої дії.</p> <p>Дослідження комплексної дії ЛЗ «Протефлазід» на фоні пірогену на людях пухлинної хвороби показали гарні та задовільні результати.</p> <p><u>Вплив ЛЗ «Протефлазід» на ендокринну функцію тимусу і стан імунної системи в умовах штучного імунодефіциту.</u></p> <p>Дослідження на 163 мишах лінії СВА.</p> <p>Штучна імуносупресія – введення цитостатика циклофосфана (200 мг/кг). ЛЗ «Протефлазід» по 0,5 мг/кг внутрішньочеревно 1 раз на добу, 5 діб.</p> <p>Показники імунної системи відновились до рівня інтактних тварин через 6 діб.</p>
3) фармакологія безпеки	<p><b>2.3.1. Вивчення загальнофармакологічних властивостей ЛЗ «Протефлазід».</b></p> <p>Місцево подразнюючу дію вивчали на кролях альбіносах та на інбридних білих щурах за загально прийнятою методикою.</p> <p>Доза ЛЗ «Протефлазід» – 0,01 LD50.</p> <p>Нанесення ЛЗ «Протефлазід» на шкіру протягом 14 діб викликало відновлювальне пригнічення поверхневої аутофлори, глибокої аутофлори, E.coli на шкірі та in oris в період введення.</p> <p>В подальшому спостережувані показники змін нормалізувались.</p> <p><b>2.3.2. Дослідження стану серцево-судинної, дихальної та центральної нервової системи щурів при дії ЛЗ «Протефлазід».</b></p> <p>Протокол дослідження був сформований за загальноприйнятими показниками.</p> <p>Дослідження проводили при щоденному введенні ЛЗ «Протефлазід» в дозі 0,001 LD50, що відповідає дозі 40-50 крапель для людини протягом 14 діб.</p> <p><u>Результати:</u> ЛЗ «Протефлазід» в зазначених дозах протягом 14 діб не впливав на стан серцево-судинної, дихальної та на функціональний стан центральної нервової системи щурів.</p> <p><b>2.3.3. Дія ЛЗ «Протефлазід» на детоксикаційну функцію печінки, екскреторні функції.</b></p> <p>Введення 0,01 LD50 Протефлазиду протягом 30 діб.</p> <p>Гексагеналова проба з розрахунку 80 мг/кг ваги тварин.</p> <p><u>Результат:</u> Достовірних змін протяжності гексагеналового наркозу протягом 1, 3, 14, 20 і 30 діб не виявлено. Впливу на екскреторні функції не виявлено.</p> <p><b>2.3.4. Імунотоксичність.</b></p> <p>Тест система: 93 білі миші та 25 білих щурів (Wistar). ЛЗ «Протефлазід» вводили перорально один раз на добу по 3 краплі на кг ваги тіла (40-50 крапель для людини).</p> <p>Дизайн вивчення:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- показники первинної гуморальної відповіді;</li> <li>- клітинна ланка імунітету;</li> <li>- зміни маси органів імунної системи.</li> </ul> <p>Результат: відхилення показників імунної системи від норм не спостерігалось.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Фармакодинамічні взаємодії на етапі доклінічних досліджень не вивчались.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Пробопідготовку біоматеріалів щурів (плазма, кров, печінка) проводили шляхом кислотного гідролізу з подальшим вилученням діючих речовин етилацетатом. Ідентифікацію діючих речовин ЛЗ «Протефлазід» здійснювали методом ГХ з мас-спектрометричним детектором. Домінуючі аглікони (та їх глікозиди) ЛЗ «Протефлазід» (трицин, лотеолін, апігенін) в біоматеріалах визначали методом ВЕРХ UPLC-PDA. Поріг чутливості складав 0,002 мг/л, точність визначення складала біля 4%.</p> <p>Валідація методу визначення діючих речовин ЛЗ «Протефлазід» не проводилась.</p>
2) всмоктування 3) розподіл 4) метаболізм 5) виведення	<p>Фармакокінетичні дослідження на щурах (Wistar) були проведені за методикою одноразового внутрішньовенного введення згущеного ЛЗ «Протефлазід».</p> <p>Динаміка зміни концентрації діючих речовин препарату (ДРП) Протефлазід в плазмі крові має двохфазний характер і описується двохкамерною фармакокінетичною моделлю.</p> <p>При внутрішньовенному введенні препарат вводили в хвостову вену в дозах 2,1 мг/кг; 4,3 мг/кг.</p> <p>При пероральному введенні препарат вводили зондом в дозах 4,3 мг/кг, 17,0 мг/кг.</p> <p>Досліджувались наступні часові точки: через 0,167; 0,33; 0,67; 1,0; 1,5; 2,0; 4,0; 8,0; 14,25 годин.</p> <p>При внутрішньовенному введенні вміст ДРП в плазмі крові в середньому знаходиться біля 2,5 годин і далі ДРП розподіляються в організмі тварин.</p> <p>При пероральному введенні ДРП швидко абсорбуються із шлунково-кишкового тракту в кров, досягаючи максимальної концентрації вже через 20 хв після введення. Період напіввиведення із плазми складає біля 2,3 год. Біодоступність при пероральному введенні складає біля 80%. Рівень накопичення ДРП клітинами крові в порівнянні з плазмою значно вищий, що забезпечує пролонгацію дії препарату на організм.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не вивчались
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не проводились
4. Токсикологія:	

<p>1) токсичність у разі одноразового введення</p>	<p>Гостра токсичність ЛЗ «Протефлазід» вивчалась в п'яти офіційних дослідженнях на щурах, мишах, котях, курях, за діючими вимогами фармакологічного комітету МОЗ України.</p> <p>Гостра токсичність ЛЗ «Протефлазід» вивчена як для рекомендованого для клінічного застосування способу введення (шлункового), так і при дермальному, інгаляційному, брюшинному та внутрішньовенному введеннях (узагальнююча таблиця № 1 (Модуль 4 розділ «Токсикологія»)).</p> <p>Введення летальних доз препарату приводило до смерті тварин в період 1-72 години при введенні в шлунок, на шкіру, інгаляційно.</p> <p>При введенні у шлунок ЛЗ «Протефлазід» LD50 складала: щури – 8500±133,3 мг/кг; миші – 9900±154,0 мг/кг; коти (за результатами введення лімітуючої дози) – більше 5000 мг/кг; кури – більше 5000 мг/кг.</p> <p>При пероральному, дермальному, внутрішньом'язовому, внутрішньовенному введеннях ЛЗ «Протефлазід» відноситься до 4-го – 5-го класів токсичності (малотоксичні речовини).</p> <p>Інгаляційне введення відноситься до 3-го класу токсичності (помірно – токсичні речовини).</p> <p>За даними вивчення кумулятивних властивостей ЛЗ «Протефлазід» відноситься до речовин із середнім ступенем кумуляції (0,85 – 1,0). Тобто для речовини не властива міжвидова специфічна токсичність, тому екстраполяція із лабораторних тварин на людину є обґрунтованою.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Оцінка безпеки препарату за показниками підгострої (щури, миші) та хронічної токсичності (120 днів) на щурах проведена до вимог ГОСТ 12.1.007-76 (а також рекомендацій GLP). Кількість білих шурів 250 осіб.</p> <p>Дози кратні 0,1 LD50; 0,01 LD50; 0,001 LD50 за схемами, які прогноуються для клінічного використання.</p> <p>Підгостре введення 28-30 діб. Оцінка інтегральних показників стану тварин: виживаність, відношення до їжі і води, ЕКГ, гематологія, діурез, резистентність ЦНС, бактеріальна аутофлора.</p> <p>Встановлено, що пероральне та внутрішньовенне введення у всіх діапазонах вказаних доз не викликало змін інтегральних показників.</p> <p>Показники ЕКГ не виявляли змін через 1, 14, 28 діб після перорального та внутрішнього введення препарату.</p> <p>Гематологічні показники при вказаних вище дозах і шляхах введення не відрізнялись від контрольних значень.</p> <p>Змін параметрів сечі і порушень діурезу не виявлено.</p> <p>Статистично достовірних змін поверхневої аутофлори та E.coli in oris не виявлено.</p> <p>При вивченні хронічної токсичності використовували дози препарату: 0,1; 0,01 LD50. Окрім показників стану тварин, які використовувались при вивченні підгострої токсичності вивчались також патоморфологічні зміни головного мозку, легень, серця, нирок, селезінки, лімфатичних вузлів, шлунку, товстих і тонких кишок.</p> <p>За показниками вказаними вище розвиток можливої токсичної дії не відрізнявся від параметрів контрольної групи.</p> <p>Патоморфологічні дослідження.</p> <p>При введенні доз 0,1 LD50 протягом 28 діб в шурів спостерігались мінімальні неспецифічні зміни, які не виходять за межі фізіологічної норми: печінка – невеликі гемодинамічні порушення і активація купферових клітин, селезінка – активація тканин фолікулів, в головному мозку – активація глії.</p>

	<p>ЛЗ «Протефлазід» при дії на тварин не відрізнявся при порівнянні парентерального і перорального способів введення.</p> <p>Специфічних патоморфологічних ознак ураження препаратом при використанні порогових доз і концентрації протягом 14 діб щоденного введення per-os та внутрішньовенно не виявлено.</p>
3) генотоксичність: in vitro	<p>Мутаційний тест Еймса; штами <i>Salmonella typhimurium</i> (TA97; TA98; TA100; TA 1535; TA1536; TA1538).</p> <p>Протефлазід застосовували в концентраціях 1,7 мкг/мл та 0,68 мкг/мл. Негативний контроль – розчинник: фосфатний буфер (100мл) + 5 мл етилового спирту.</p> <p>Позитивний контроль: хімічний мутаген – N-метил-N-нітро-N-нітрозогуанідин (70 мкг/мл).</p> <p>В кожній групі 95 – 96 чашок Петрі.</p> <p><u>Результат:</u> Протефлазід у вказаних дозах не виявив мутагенної активності.</p>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<p>Вивчено дію Протефлазиду на хромосоми кісткового мозку у мишей при одноразовому і повторному (4-ри кратному_ пероральному введенні препарату в дозі 6,5 мкг/мл.</p> <p>Позитивний контроль: внутрішньочеревно циклофосфамід 20 мг/кг ваги тварини .</p> <p><u>Результат:</u> цитогенетичної активності Протефлазиду на білих мишах не встановлено.</p> <p><u>Вплив Протефлазиду на індукцію мікроядер в еритроцитах кісткового мозку мишей.</u></p> <p>Миші: самки і самці. Дози 0,1 – 0,01LD50 з їдою, однократно, а також протягом 4-х діб.</p> <p><u>Результат:</u> на моделі мікроядерного тесту в еритроцитах кісткового мозку мишей Протефлазід не індукував підвищеної кількості мікроядер, що свідчить про відсутність мутагенної дії.</p>
4) канцерогенність:	<p><u>ДОСЛІДЖЕННЯ: Вплив Протефлазиду на стан гену С-МҮС в культурах злоякісних лімфоїдних клітин людини.</u></p> <p>Клітини: лінія Namalwa; лінія MT4 ген: С-МҮС фрагмент із м. Хіросіма (Японія).</p> <p>Дози Протефлазиду 0; 1,7; 3,4; 6,8 мкг/мл, які не проявляли гострої токсичності.</p> <p>При дії Протефлазиду в дозі 1,7 мкг/мл (9 діб) величина і розподіл реєстраційних фрагментів поліморфізму гену С-МҮС (лінія Namalwa) при використанні рестриктази MspI не помінявся, що свідчить про незмінність цього аллеля при дії дослідної речовини.</p> <p>При інкубації із Протефлазидом в дозі 1,7 мкг/мл клітин MT-4 (9 діб) виявлено, що зміни в геномі не відбуваються.</p> <p>Позитивний контроль: інкубація клітин MT-4 із етопозидом (0,4 мкг/мл) приводила до суттєвих змін, суттєвих перебудов гену С-МҮС.</p>

<p>– довгострокові дослідження;</p> <p>– короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості;</p> <p>– додаткові дослідження.</p>	<p>Довгострокові дослідження потенційної канцерогенності на тваринах не проводились, оскільки наявні дані <i>in vivo</i> щодо потенційної протипухлинної активності препарату:</p> <p>«Звіт про дослідження впливу протепфлазиду на ріст та метастазування карциноми Льюїс в мишей C57BL/6», – Київ, 2004р.;</p> <p>«Звіт вивчення впливу Протепфлазиду на ексудативне запалення, ноцецептивні реакції, лихоманку злоякісні утворення», – «Екорегіо-ЕТХі», Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ, 1997р.</p>
<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p>	<p><b>ДОСЛІДЖЕННЯ:</b> <u>Вивчення впливу Протепфлазиду на репродуктивну функцію щурів самців та самок.</u></p> <p><u>Тест-система:</u> щури альбіноси нелінійні, вагою 180-200 г, по 15 самців та 20 самок у групі.</p> <p><u>Тест-субстанція та дози:</u> Протепфлазід у дозах 0.34 мг/кг, 0.17 мг/кг, 0.068 мг/кг. Введення – перорально.</p> <p><u>Дизайн дослідження:</u> Самцям Протепфлазід вводили 60 днів, самкам - 15 днів, потім самок і самців спарювали з інтактними самками та самцями у співвідношенні 2:1, терміном на 2 естральні цикли, формуючи 3 групи для кожної дози. Запліднення реєстрували за допомогою вагінальних мазків.</p> <p>По 10 самок, що завагітніли, умертвляли на 20-21 день вагітності. На розтині підраховували кількість жовтих тіл у яєчниках, місця імплантації в матці та кількість живих та загиблих плодів. Передімплантаційну смертність визначали за різницею між кількістю жовтих тіл у яєчниках та кількістю місць імплантації в матці; постімплантаційну смертність за різницею між кількістю місць імплантації та кількістю живих плодів.</p> <p><u>Результати:</u> При дії Протепфлазиду в дозах 0.34 мг/кг, 0.17мг/кг, 0.068 мг/кг на організм самців у 60-денний період, що передуює спаровуванню, і на організм самок в 15 денний період, що передуює спаровуванню, впливу на кількість самок, що завагітніли, кількість жовтих тіл у матці, місць імплантації, кількість живих плодів, резорбцій та мертвих плодів. перед- та пост-імплантаційну загибель, а також краніокаудальний розмір плодів на 20-21 дні вагітності не виявлено.</p> <p><b>ВИСНОВКИ:</b> Вплив препарату Протепфлазід у дозах 0.34 мг/кг, 0.17 мг/кг, 0.068 мг/кг на репродуктивну функцію самців та самок щурів у проведеному дослідженні не виявлено.</p>
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p> <p>ембріотоксичність</p>	<p><b>ДОСЛІДЖЕННЯ:</b> <u>Дослідження ембріолетальних, фето- та ембріотоксичних ефектів Протепфлазиду. Вивчення тератогенної та мутагенної дії Протепфлазиду</u></p> <p><u>Тест-система:</u> Дослідження проведено на інбридних білих щурах самках з вагою тіла 180-240 г, (дві групи – контрольна та дослідна, по 10 тварин).</p> <p><u>Дизайн дослідження:</u> Препарат вводили в дозі 0.1-0.01LD50 per os щурам самкам у період парування і до закінчення періоду вигодовування.</p> <p>У фазі дослідження фето- та ембріотоксичного ефектів Протепфлазиду оцінювали настання вагітності, загальний стан самок у період вагітності, кількість щуренят у посліді, тривалість лактаційного періоду, а також масу тіла новонароджених щурів, їх загальний стан у період вигодовування у порівнянні з потомством контрольної групи, основні етапи розвитку (терміни відкриття вух, появи вовняного покриву, відкриття очей, прорізування різців), масу тіла після вигодовування.</p>

У фазі дослідження тератогенного та мутагенного ефектів Протефлазиду оцінювали наявність зовнішніх ознак аномалій у будові скелета, кінцівок, сечостатевого органу протягом 60 діб з моменту народження щурят у порівнянні з контрольною групою тварин. Досліджували макроморфологічні препарати, виготовлені на 1-у, 14-ту, 30-ту, 45-ту добу після народження тварин при зовнішньому огляді і при розтині. Оцінювали наявність пухлин, вітилію, змін консистенції внутрішніх та зовнішніх органів у дорослих тварин та новонароджених щурів після введення Протефлазиду. Проводили гістологічні дослідження у новонароджених легень, серця, головного мозку, органів травлення, печінки, нирок, лімфатичної системи.

Результати дослідження: Токсикологічно значимих відмінностей вивчених показників щурів-матерів та їх потомства при впливі Протефлазиду порівняно з контрольними тваринами не виявлено, що свідчить про відсутність фето- та ембріотоксичних, а також тератогенних ефектів дослідженого препарату.

ВИСНОВКИ: При внутрішньошлунковому введенні Протефлазиду щурам у діапазоні доз 0.1-0.01LD50 у період парування та до закінчення періоду вигодовування фето- та ембріотоксичних, а також тератогенних ефектів дослідженого препарату не виявлено.

ДОСЛІДЖЕННЯ: Вивчення тератогенної та мутагенної дії Протефлазиду

Тест-система: Дослідження проведено на інбридних білих щурах самках з вагою тіла 180-240 г (дві групи – контрольна та дослідна, по 10 тварин).

Дизайн дослідження: Препарат вводили в дозі 0.1-0.01LD50 per os щурам самкам у період парування і до закінчення періоду вигодовування. Оцінювали загальний стан новонароджених на наявність аномалій розвитку, наявність макроморфологічних і гістопатологічних змін на 1-у, 14-ту, 30-ту, 45-ту добу після народження.

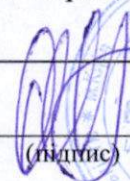

Результати дослідження: У фазі дослідження тератогенного та мутагенного дій Протефлазиду новонароджені щури піддавалися детальному огляду за допомогою лупи. Зовнішній стан їх як у контролі, так і в досліді суттєво не відрізнявся. Шкірні покриви мали розширену судинну сітку, що добре спостерігалася. У жодному з дослідів гематом різної локалізації та поширення ознак травмування зовнішніх та внутрішніх органів не спостерігалось. Як було вище описано, відбувалося поступове формування волосяного покриву.

Зовнішніх ознак аномалій у будові скелета, кінцівок, сечостатевого органу протягом 60 діб з моменту народження щурів у контролі та досліді не було виявлено. Макроморфологічні препарати, виготовлені на 1-у, 14-ту, 30-ту, 45-ту добу після народження тварин при розтині при зовнішньому огляді не мали ознак атиповості розміщення органів та їх будови. протягом усього терміну спостереження у дослідках на тваринах не призводило до проявів, які могли б говорити про розвиток пухлинної хвороби. При дослідженні новонароджених щурів (1-45 добу життя), в жодному з випадків, фактів, які б свідчили про можливу канцерогенну дію, визначено не було. Пухлин, вітилію, змін внутрішніх та зовнішніх органів у дорослих тварин та новонароджених щурів після введення ЛЗ не відмічено.

Свідчень про можливі ознаки мутації нами не було знайдено. При проведенні гістологічних досліджень у зазначений термін у новонароджених чітко спостерігається характерна цитоархітектоніка

	<p>легень, серця, головного мозку, органів травлення, печінки, нирок, лімфатичної системи тощо.</p> <p><b>ВИСНОВОК:</b> Ознак тератогенної дії Протефлазиду у потомства при пероральному введенні препарату в діапазоні доз 0.1-0.01LD50 щурам самкам у період спарювання і до закінчення періоду вигодовування не виявлено.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p><b>ДОСЛІДЖЕННЯ:</b> <u>Вивчення ембріо- та фетотоксичної дії та впливу на розвиток потомства при впливі Протефлазиду в антенатальному періоді розвитку.</u></p> <p><b>Тест-система:</b> Тестування ембріотоксичних властивостей Протефлазиду проводили на щурах. Кожна експериментальна група тварин, як у досвіді, так і у контролі складалася з 20 вагітних щурів. Першим днем вагітності вважали день виявлення сперматозоїдів у вагінальному мазку.</p> <p><b>Тест-субстанція, дози, шлях введення:</b> Протефлазид у дозах 0.34, 0.17, 0.068 мг/кг вводили вагітним самкам (групи по 20 тварин) per os один раз на добу в один і той же час з 1-ої по 19-ту добу вагітності.</p> <p>Щурам контрольної групи в ті ж терміни вводили розчинник.</p> <p><b>Дизайн дослідження:</b> У групах із 10 самок досліджували вплив в антенатальному періоді, у групах із 10 інших тварин оцінювали вплив на постнатальний розвиток.</p> <p>Спостереження за поведінкою вагітних самок здійснювали 1 раз на тиждень. Показники ембріотоксичності при дії Протефлазиду включали: перед- та постімплантаційну ембріональну смертність, морфологічні (анатомічні) вади розвитку, а також загальну затримку розвитку плодів. Передімплантаційну смертність визначали за різницею між кількістю жовтих тіл у яєчниках та кількістю місць імплантації в матці; постімплантаційну смертність - за різницею між кількістю місць імплантацій та кількістю живих плодів. Оцінюючи тератогенну дію, підраховували кількість плодів з аномаліями, помітними при зовнішньому огляді, а потім поділяли плоди на 2 групи - у одній досліджували стан внутрішніх органів, у другій - стан скелета. Крім того, плоди зважували та визначали їхній краніокаудальний розмір.</p> <p>У групах із 10 самок досліджували вплив Протефлазиду на постнатальний розвиток - проводився облік кількості дитинчат та термінів народження; протягом 30 днів після народження спостерігали за розвитком потомства. Реєстрували розмір посліду, кількість живих особин кожної статі, масу тіла новонароджених тварин на 1-й, 3, 8, 16, 24 та 29 день після народження, виживання потомства протягом 30 днів після народження, а також основні етапи розвитку - відлипання вушної раковини, поява первинного волосяного покриву, прорізування різців, відкриття очей, опускання сім'яників, відкриття піхви.</p> <p><b>Результати:</b> При внутрішньошлунковому введенні Протефлазиду в дозах 0.34 мг/кг, 0.17 мг/кг, 0.068 мг/кг самкам щурів у період з 1-го по 19 день вагітності не було виявлено відмінностей вивчених показників від показників тварин контрольної групи.</p> <p><b>ВИСНОВОК:</b> Дослідження впливу препарату Протефлазид у дозах 0.34 мг/кг, 0.17мг/кг, 0.068 мг/кг показало, що у вивченому діапазоні доз препарат не має ембріо- та фетотоксичної дії, яка реєструється в антенатальному та постнатальному періодах розвитку експериментальних тварин (щурів).</p>
<p>дослідження, при яких препарат</p>	<p>Дослідження на нестатевозрілих тваринах не проводилось.</p>

уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	
б) місцева переносимість	<p><u>Тест-система:</u> Дослідження проведено на кролях альбіносах та на інбридних білих щурах.</p> <p><u>Дизайн дослідження:</u> Протефлазід у дозі, еквівалентній 0.01LD50, наносили на шкіру кролям протягом 14 діб. Оцінювали загальний стан тварин (рухливість, апетит, реакцію на зовнішні подразники), а також стан аутофлори (поверхневий, глибокий, E.Coli на шкірі та in oris) через 7, 14, 28 днів експозиції досліджуваної речовини та через 45 та 60 днів з дня початку аплікацій; температурну реакцію шкіри кролів (через 1, 5, 15, 30, 60 хв після аплікації в динаміці – через 1, 3, 7 та 14 днів); зміна товщини шкірної складки (через 1, 3, 7, 14 діб експозиції та через 30, 45, 60 діб від початку експозиції), формула периферичної крові оцінювалася на 30 добу після початку експозиції.</p> <p><u>Результати дослідження:</u> Нанесення Протефлазиду на шкіру протягом 14 днів викликало оборотне пригнічення поверхневої аутофлори, глибокої аутофлори, E. coli на шкірі та in oris у період введення та через 28 днів від його початку. У пізніші терміни спостереження відбувалася нормалізація досліджених показників.</p> <p>За рівнем температурної реакції та за значенням зміни динаміки бар'єрної функції рогового шару епідермісу нами спостерігаються помірні реакції подразнення.</p> <p>За результатами досліджень, зміни товщини шкірної складки спостерігалися як і контролю, і при нанесенні Протефлазиду. Однак у досліді вони були суттєвішими і свідчили про місцево-дратівливий, рефлекторний ефект впливу Протефлазиду, який супроводжувався деякими змінами бар'єрної функції. Характер цих змін не можна вважати патологічним, оскільки в жодного з піддослідних кролів вже за годину після аплікації не було ознак гіперемії. У той же час, як по рухливості, по ставленню до їжі, реакціям на больові та температурні подразники тварини, що досліджуються, не відрізнялися від контрольних.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	Додаткові дослідження токсичності лікарського засобу Протефлазід <sup>®</sup> , краплі у флаконах, виробництва НВК «Екофарм», (Україна) не надаються.
антигенність (утворення антитіл)	Не вивчалась
імунотоксичність	<p>Тест система: 93 білі миші та 25 білих щурів (Wistar). ЛЗ «Протефлазід» вводили перорально один раз на добу по 3 краплі на кг ваги тіла (40-50 крапель для людини).</p> <p>Дизайн вивчення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- показники первинної гуморальної відповіді;</li> <li>- клітинна ланка імунітету;</li> <li>- зміни маси органів імунної системи.</li> </ul> <p><u>Результат:</u> відхилення показників імунної системи від норм не спостерігалось.</p>

дослідження механізмів дії	Дослідження механізмів дії викладені в розділі 2.1. Первинна фармакодинаміка.
лікарська залежність	Доклінічними дослідженнями не вивчалась.
токсичність метаболітів	ЛЗ «Протефлазід» рослинного походження із злакових рослин, які є нетоксичними.
токсичність домішок	Допоміжні речовини ЛЗ – це речовини природного походження, які є нетоксичними.
інше	---
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Доклінічні дослідження ЛЗ «Протефлазід» виконані в провідних інститутах АМН та МОЗ України у відповідності до вимог Фармакологічного комітету МОЗ України до нових лікарських засобів на час проведення досліджень
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	  (П. І. Б.)

Генеральний директор  
**ТОВ "НВК "ЕКОФАРМ"**  
 Олександр МИХАЙЛЕНКО

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}