

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):                                                                        | Метара<br>Лікарська форма та дозування:<br>спрей назальний, дозований                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація                                                                              | Лікарський засіб з фіксованою комбінацією                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 2) проведені дослідження <span style="float: right;">так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати</span> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 2. Фармакологія:                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 1) первинна фармакодинаміка                                                                                                                           | "Звіт про доклінічне дослідження первинної фармакодинаміки препарату Мометазон + оксиметазолін назальний спрей дозований".<br>ДП «ДНЦЛЗ» 09.03.2017 р.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 2) вторинна фармакодинаміка                                                                                                                           | Відповідно до Керівництва доклінічної розробки фіксованих комбінацій лікарських засобів EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 у разі, коли фіксована комбінація, що розробляється, включає сполуки, для яких достатньо документально підтверджений досвід їх індивідуального та комбінованого використання у людини, дослідження на тваринах, як правило, проводити не потрібно (CPMP/EWP/240/95). Метаспрей® Актив містить АФІ, які протягом тривалого часу застосовуються в клінічній практиці, в тому числі і комбіновано в запропонованих дозах. |
| 3) фармакологія безпеки                                                                                                                               | Відповідно до Керівництва доклінічної розробки фіксованих комбінацій лікарських засобів EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 у разі, коли фіксована комбінація, що розробляється, включає сполуки, для яких достатньо документально підтверджений досвід їх індивідуального та комбінованого використання у людини, дослідження на тваринах, як правило, проводити не потрібно (CPMP/EWP/240/95). Метаспрей® Актив містить АФІ, які протягом тривалого часу застосовуються в клінічній практиці, в тому числі і комбіновано в запропонованих дозах. |

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4) фармакодинамічні взаємодії                     | Відповідно до Керівництва доклінічної розробки фіксованих комбінацій лікарських засобів EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 у разі, коли фіксована комбінація, що розробляється, включає сполуки, для яких достатньо документально підтверджений досвід їх індивідуального та комбінованого використання у людини, дослідження на тваринах, як правило, проводити не потрібно (CPMP/EWP/240/95). Метаспрей® Актив містить АФІ, які протягом тривалого часу застосовуються в клінічній практиці, в тому числі і комбіновано в запропонованих дозах. |
| 3. Фармакокінетика:                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації | Згідно з EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 та CPMP/EWP/239/95 не вимагається для комбінованих ЛЗ, діючі речовини яких не мають системної дії.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 2) всмоктування                                   | Згідно з EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 та CPMP/EWP/239/95 не вимагається для комбінованих ЛЗ, діючі речовини яких не мають системної дії.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 3) розподіл                                       | Згідно з EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 та CPMP/EWP/239/95 не вимагається для комбінованих ЛЗ, діючі речовини яких не мають системної дії.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 4) метаболізм                                     | Згідно з EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 та CPMP/EWP/239/95 не вимагається для комбінованих ЛЗ, діючі речовини яких не мають системної дії.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 5) виведення                                      | Згідно з EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 та CPMP/EWP/239/95 не вимагається для комбінованих ЛЗ, діючі речовини яких не мають системної дії.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)        | Згідно з EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 та CPMP/EWP/239/95 не вимагається для комбінованих ЛЗ, діючі речовини яких не мають системної дії.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження              | Згідно з EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 та CPMP/EWP/239/95 не вимагається для комбінованих ЛЗ, діючі речовини яких не мають системної дії.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 4. Токсикологія:                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 1) токсичність у разі одноразового введення       | «Звіт про доклінічне токсикологічне дослідження (гостра токсичність, субхронічна токсичність, місцевоподразнювальна дія, сенсibiliзуюча дія, імунотоксична дія) комбінованого препарату Мометазон+Оксиметазолін, спре назальний дозований, розробленого ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна»<br>ДП «ДНЦЛЗ» 16.02.2017 р.                                                                                                                                                                                                                       |
| 2) токсичність у разі повторних введень           | «Звіт про доклінічне токсикологічне дослідження (гостра токсичність, субхронічна токсичність, місцевоподразнювальна дія, сенсibiliзуюча дія, імунотоксична дія) комбінованого препарату Мометазон+Оксиметазолін, спре назальний дозований, розробленого ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна»<br>ДП «ДНЦЛЗ» 16.02.2017 р.                                                                                                                                                                                                                       |
| 3) генотоксичність: in vitro                      | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)                                                        | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 4) канцерогенність:                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| довгострокові дослідження                                                                                     | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості                                              | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| додаткові дослідження                                                                                         | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток                                                         | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ембріотоксичність                                                                                             | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| пренатальна і постнатальна токсичність                                                                        | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 6) місцева переносимість                                                                                      | Місцевоподразнювальна дія.<br>«Звіт про доклінічне токсикологічне дослідження (гостра токсичність, субхронічна токсичність, місцевоподразнювальна дія, сенсibilізуєча дія, імунотоксична дія) комбінованого препарату Мометазон+Оксиметазолін, спре назальний дозований, розробленого ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна»<br>ДП «ДНЦЛЗ» 16.02.2017 р. |
| 7) додаткові дослідження токсичності:                                                                         | Сенсibilізуєча дія.<br>«Звіт про доклінічне токсикологічне дослідження (гостра токсичність, субхронічна токсичність, місцевоподразнювальна дія, сенсibilізуєча дія, імунотоксична дія) комбінованого препарату Мометазон+Оксиметазолін, спре назальний дозований, розробленого ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна»<br>ДП «ДНЦЛЗ» 16.02.2017 р.        |
| антигенність (утворення антитіл)                                                                              | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| імунотоксичність                                                                                              | Імунотоксична дія.<br>«Звіт про доклінічне токсикологічне дослідження (гостра токсичність, субхронічна токсичність, місцевоподразнювальна дія, сенсibilізуєча дія, імунотоксична дія) комбінованого препарату Мометазон+Оксиметазолін, спре назальний дозований, розробленого ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна»<br>ДП «ДНЦЛЗ» 16.02.2017 р.         |

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| дослідження механізмів дії             | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| лікарська залежність                   | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| токсичність метаболітів                | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| токсичність домішок                    | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| інше                                   | Не вимагається для комбінації відомих діючих речовин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення | <p><b><u>Первинна фармакодинаміка.</u></b></p> <p>Встановлено, що інтраназальне 7-денне лікувальне введення препарату <i>Мометазон + оксиметазолін, спрей назальний</i> (0,04 л/тварина/добу) щурам з гострим формалін-індукованим катаральним ринітом, як та його 17-денне лікувально-профілактичне введення в тій ж добовій дозі щурам з хронічним декстран-індукованим катаральним ринітом (з алергічним компонентом) на фоні пригнічення імунітету надає виражений протизапальний ефект, запобігаючи запальним порушенням морфологічної структури слизової оболонки носовий порожнини тварин. В умовах обох моделей запальної патології носової порожнини щурів інтраназальне введення розробленого препарату, як і препарату <i>Назонекс, спрей назальний</i>, викликало зниження кількості келихоподібних клітин, нормалізацію функції залоз, зменшувало виразність інфільтрації лейкоцитами, сприяло збереженню нормальної морфології епітеліального пласта зі збереженням цілісності щіткової облямівки, що забезпечувало збереження функції евакуації слизу. За вираженістю протизапального ефекту розроблений спрей відповідав препарату порівняння - <i>Назонекс, назальний спрей</i>.</p> <p>При одноразових інстиляціях в очі здорових кроликів (у обсязі 0,06 мл/око) препарати <i>Мометазон + оксиметазолін</i> і <i>Називін</i> викликають характерний для <math>\alpha_2</math>-адреноміметиків мідріатичний ефект, що виявлявся через 0,25 год після інстиляції і склав, відповідно, 8,3% та 16,7%. В подальшому ефекти порівнюваних препаратів наростають, склавши до 0,5 год - 32,5% і 31,0%, до 0,75 год - 56,4% і 50,7%, до 1 год - 69,5% і 63,1%.</p> <p>Максимальний мідріатичний ефект спостерігався: у тварин, які отримували <i>Мометазон + оксиметазолін</i>, через 3 год (92,8%), у групі, яка отримувала <i>Називін</i> - через 2 год після інстиляції (88,3%). В подальшому вираженість ефекту препаратів знижується, склавши: до 4 год - 87,2% і 74,8%, до 5 год - 69,7% та 66,4%, до 6 год - 57,3% та 58,1%. Сумарний мідріатичний ефект препарату <i>Мометазон + оксиметазолін спрей назальний</i> склав 435,8%×год, що на 10% перевищує показник препарату <i>Називін, краплі назальні</i> - 397,6 %×г.</p> <p>Загалом, результати проведеного дослідження первинної фармакодинаміки препарату <i>Мометазон + оксиметазолін спрей назальний дозований</i> (ТОВ «Валартін Фарма») свідчать, що препарат надає виражений протизапальний і адреноміметичний ефекти. За виразністю протизапального ефекту розроблений препарат відповідає препарату порівняння <i>Назонекс, спрей назальний</i> (Schering-Plough Labo N.V., Бельгія), а по виразності адреноміметичної дії</p> |

відповідає препарату *Називін, краплі назальні 0,05% (Merck KGaA, Німеччина)*.

**Гостра токсичність.**

При вивченні гострої токсичності встановлено, що досліджуваний препарат при інтраназальному введенні щурам у дозі 3,5 г/кг і кроликам у дозі 0,3 г/кг та внутрішньошлунковому введенні мишам у дозі 5,0 г/кг за лікарською формою не викликає загибелі експериментальних тварин, не впливає на їх поведінку, не чинить токсичного впливу на динаміку маси тіла. Одноразове інтраназальне введення досліджуваного препарату щурам спричиняє некроз дистальної ділянки хвоста щурів по типу сухої гангрен.

**Субхронічна токсичність.**

Субхронічну токсичність на щурах вивчено при інтраназальному введенні досліджуваного препарату в дозах 0,11 г/кг, 0,35 г/кг і 0,7 г/кг за лікарською формою (терапевтична доза з урахуванням коефіцієнту видової чутливості та дози, що складають 1/10 та 1/5 від дози, яку вивчали у гострому експерименті) протягом 1 місяця. Встановлено, що досліджуваний препарат не чинить токсичного впливу на загальний стан, поведінку, споживання їжі та води, динаміку маси тіла, показники периферичної крові і показники, що характеризують функціональний стан ЦНС, серця, печінки і нирок. Препарат не викликає мофодисфункціональних змін внутрішніх органів у щурів. Досліджуваний препарат при багаторазовому застосуванні в рамках експериментів з вивчення субхронічної токсичності на кроликах і щурах не чинить подразнювальної дії.

**Сенсибілізуюча активність.**

Сенсибілізуючу дію вивчали в дослідках на мурчаках при інтраназальному застосуванні досліджуваного препарату в дозах 0,08 г/кг і 0,32 г/кг за лікарською формою (терапевтична доза з урахуванням коефіцієнту видової чутливості та дози, що в 4 рази її перевищує). Досліджуваний препарат на рівні випробуваних доз за результатами провокаційних проб та імунологічних тестів не проявляє сенсибілізуючої активності та не чинить алергізуючої дії.

**Імунотоксичність.**

Імунотоксичну дію вивчали у дослідках на мишах при наскірному застосуванні досліджуваного препарату в дозах 0,25 г/кг і 1,0 г/кг за лікарською формою (терапевтична доза з урахуванням коефіцієнту видової чутливості та дози, що в 4 рази перевищує її). Проведені дослідження показали, що препарат не чинить негативного впливу на гуморальний і клітинний імунітет.

У цілому результати оцінки безпеки комбінованого препарату Мометазон+Оксиметазолін, спрей назальний дозований дозволяють рекомендувати його для отримання дозволу на проведення клінічних досліджень.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

Заст директора ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» Перемот З.П.

(П. І. Б.)



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

### ЗВІТ № 1 про клінічне випробування

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | Метара<br>Лікарська форма та дозування:<br>спрей назальний, дозований                                                                                                                                                  |
| 2. Заявник                                                                    | ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна                                                                                                                                                                                          |
| 3. Виробник                                                                   | ТОВ «Мікрофарм», Україна<br><i>виробництво, пакування, контроль якості</i><br>ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна<br><i>випуск серії</i>                                                                                     |
| 4) проведені дослідження                                                      | так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати                                                                                                                              |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація      | Лікарський засіб з фіксованою комбінацією                                                                                                                                                                              |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Відкрите клінічне випробування по вивченню переносимості, безпеки лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований у здорових добровольців з ескалацією дози<br>Val/Ph-MOM/OKS Версія 2.0 від 07.03.2024 |
| 6. Фаза клінічного випробування                                               | I                                                                                                                                                                                                                      |
| 7. Період проведення клінічного випробування                                  | 12.04.2024 р. по 15.05.2024 р.                                                                                                                                                                                         |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування                               | Україна                                                                                                                                                                                                                |
| 9. Кількість досліджуваних                                                    | запланована: 30<br>фактична: 30                                                                                                                                                                                        |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування                             | Вивчення безпеки і переносимості лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований у здорових добровольців з послідовною ескалацією дози                                                                  |

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11. Дизайн клінічного випробування                                | КВ I фази, проводилося як відкрите дослідження з вивчення безпеки і переносимості різних дозувань досліджуваного лікарського засобу у трьох групах здорових добровольців, які послідовно включалися у дослідження після оцінки переносимості в попередній групі, яку проводив Відповідальний дослідник.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 12. Основні критерії включення                                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові добровольці обох статей віком від 18 до 55 років.</li> <li>2. Індекс маси тіла в межах норми (<math>\geq 18,5 \text{ кг/м}^2</math> і <math>\leq 30 \text{ кг/м}^2</math>).</li> <li>3. Надання здоровим добровольцем письмової інформованої згоди на участь у клінічному випробуванні до початку будь-яких процедур скринінгу.</li> <li>4. Доброволець не має гострих і хронічних захворювань серцево-судинної системи, нейро-ендокринної системи, нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, дихальної системи.</li> <li>5. Результати фізикального, інструментального та лабораторного обстеження добровольців в межах норми або відхилення розцінені Дослідником як клінічно незначущі.</li> <li>6. Здатність здорового добровольця, на думку Дослідника, до адекватної співпраці під час клінічного випробування, а також виконання всіх вимог КВ.</li> <li>7. Здоровий доброволець не палить.</li> <li>8. Результати флюорографії/рентгенографії органів грудної клітки в межах норми (обстеження повинно бути проведено не більше ніж за 11 місяців до госпіталізації).</li> <li>9. Згода здорового добровольця застосовувати клінічно підтверджені бар'єрні методи контрацепції протягом усього КВ.</li> <li>10. Негативний результат експрес-тесту на визначення антигену SARS-CoV-2.</li> </ol> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований, для місцевого застосування</p> <p><b>Склад діючих речовин:</b><br/>мометазону фуруат, оксиметазоліну гідрохлорид</p> <p>1 доза спрею містить мометазону фуруату моногідрату мікронізованого (в перерахунку на мометазону фуруат безводний) 50 мкг, оксиметазоліну гідрохлориду (в перерахунку на 100 % безводну речовину) 50 мкг.</p> <p><b>Допоміжні речовини:</b><br/>бензалконію хлорид (в перерахунку на 100 % безводну речовину); динатрію едетат (в перерахунку на 100 % речовину); мікрокристалічна целюлоза і натрію карбоксиметилцелюлоза (у перерахунку на суху речовину); полісорбат 20; гліцерин; лимонна кислота моногідрат; натрію цитрат; вода очищена.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії      | Відсутні                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15. Супутня терапія                                                         | Відсутня                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 16. Критерії оцінки ефективності                                            | Вивчення ефективності не передбачено Протоколом випробування (залучались здорові добровольці)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 17. Критерії оцінки безпеки                                                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дані об'єктивного спостереження (загальний огляд, стан шкіри та слизових, риноскопія, оцінка рівня АТ, ЧСС, ЧД, температура тіла.);</li> <li>2. Наявність зміни даних лабораторних досліджень крові та сечі;</li> <li>3. Динаміка даних ЕКГ в 12 відведеннях в стані спокою, в День 6 у порівнянні з даними, отриманими на етапі скринінгу;</li> <li>4. Динаміка даних ЛОР-огляду при риноскопії в День 6 у порівнянні з даними, отриманими на етапі скринінгу;</li> <li>5. Наявність і ступінь вираженості ПР/ПЯ після застосування ДЛЗ.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 18. Статистичні методи                                                      | <p>При статистичному аналізі були застосовані методи описової статистики (для кількісних змінних – <math>\bar{x}</math>, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум; для категоріальних – частота і частка у %). Перевірка нормальності кількісних даних має робитися за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Порівняння в групах «до» і «після» кількісних даних має робитися за допомогою критерію Стьюдента для парних даних або критерію знакових рангів Уїлкоксона в залежності від виконання передумов аналізу (нормальності розподілу різниць <math>[T_{\text{після}} - T_{\text{до}}]</math>). Для порівняння категоріальних даних «до» і «після» має бути застосований критерій Мак-Німара або критерій однорідності маргінальних частот (в залежності від кількості категорій в категоріальній шкалі, за якою вимірюється відповідна змінна). За результатами аналізу були зроблені статистичні висновки.</p> |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | До КВ були включені здорові добровольці обох статей віком від 18 до 55 років.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 20. Результати ефективності                                                 | Вивчення ефективності не передбачено Протоколом випробування (залучались здорові добровольці)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 21. Результати безпеки                                                      | <p>В аналіз безпеки і переносимості було включено 30 добровольців, що отримали хоча б один раз ДЛЗ. Було отримано наступні результати:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. При застосуванні Метаспрей Активу протягом 5 днів по 1 впорскуванню один раз на день (вранці в 8.00) в кожен носовий хід (<b>Група І</b>) було зареєстровано 5 ПР/ПЯ у 2 (20,0 %) добровольців, а саме, короткотривале відчуття печії в порожнині носа (протягом 4 днів застосування ДЛЗ) та подразнення слизової оболонки носа та глотки (1 день). Ці прояви були передбачуваними, несерйозними, легкого ступеня тяжкості, не потребували вживання будь-яких заходів та мали, на думку лікаря-дослідника,</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                        |

вірогідний або визначений зв'язок з застосуванням ДЛЗ Метаспрей Активом та закінчилось без наслідків для добровольця.

2. При застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів по 1 впорскуванню два рази на день (вранці в 8.00 та ввечері в 20.00, через 12 годин) в кожен носовий хід (**Група II**) було зареєстровано 1 ПР у 1 (10,0 %) добровольця, (а саме короткотривале, поодинокі чхання). Ця ПР була передбачуваною, несерйозною, легкого ступеня тяжкості, не потребувала вживання будь-яких заходів та мала, на думку лікаря-дослідника, вірогідний зв'язок із застосуванням ДЛЗ Метаспрей Актив та закінчилась без наслідків для здоров'я добровольця.

3. При застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів по 2 впорскування два рази на день (вранці в 8.00 і ввечері в 20.00, тобто через 12 годин) в кожен носовий хід (**Група III**) було зареєстровано 1 ПР у 1 (10,0 %) добровольця (а саме, короткотривала носова кровотеча), яка була короткотривалою, передбачуваною, несерйозною, легкого ступеня тяжкості, не потребувала вживання будь-яких додаткових заходів або призначення медикаментозної терапії та мала, на думку лікаря-дослідника, вірогідний зв'язок із застосуванням ДЛЗ. Закінчилась без наслідків для здоров'я добровольця.

4. У підсумку в даному КВ було зареєстровано 7 ПР у 4 (13,3 %) добровольців (печія слизової оболонки носа, подразнення у порожнині рота та носоглотки, чхання, носова кровотеча), які були короткотривалими, передбачуваними, легкого ступеню тяжкості, закінчилися без наслідків, не потребували вживання будь-яких заходів чи медикаментів для їх лікування, та, на думку лікаря-дослідника, мали вірогідний, визначений або можливий зв'язок з застосуванням ДЛЗ Метаспрей Активом..

5. Ґрунтуючись на аналізі зареєстрованих клінічних симптомів / скарг після застосування ДЛЗ можна констатувати:

5.1 В **Групі I** було зареєстровано 5 випадків виникнення клінічних симптомів після застосування Метаспрею Актив у 2 (20,0 %) добровольців, а саме, у 1 (10,0 %) добровольця (№ 07) були зареєстровані симптоми відчуття печії слизової оболонки носа (через 5 хвилин після застосування ДЛЗ в 1-й, 2-й, 3-й і 4-й дні тривалістю – 10-15 хвилин) і у 1 (10,0 %) добровольця (№08) була зареєстрована симптоми подразнення слизової оболонки носа та глотки після застосування ДЛЗ, яке тривало до 25 хвилин але не потребувало додаткової терапії чи відміни препарату. Такі прояви були оцінені дослідником як легкі, передбачувані ПР, короткотривалі симптоми яких пройшли самостійно (не потребували додаткової терапії) та не нанесли добровольцю ніякої шкоди здоров'ю. Зв'язок з ДЛЗ визначений лікарем-дослідником як – «вірогідний». Інших місцевих та загальних (системних) проявів не було зареєстровано у жодного добровольця цієї

7

групи. Це свідчить про безпечність та добру переносимість застосування ДЛЗ Метаспрей Актив по 1 впорскуванню в кожний носовий хід один раз на день, вранці. Жоден з добровольців не був виключений з цієї групи.

5.2. В **Групі II** після застосування Метаспрею Актив по 1 впорскуванню два рази на день (вранці та ввечері) було зареєстровано 1 (один) клінічний симптом після застосування ДЛЗ в 1 (10,0 %) добровольця (№14), а саме, чхання (через 10 хвилин після вранішнього застосування ДЛЗ на 5 день), яке тривало 10 хвилин. Даний випадок був розцінений лікарем –дослідником як передбачувана ПР, легкого ступеню, короткотривала та не потребувала додаткової терапії. Зв'язок з прийомом ДЛЗ – «вірогідний». Інших місцевих та загальних (системних) проявів не було зареєстровано у жодного добровольця цієї групи. Це свідчить про безпечність та добру переносимість застосування ДЛЗ Метаспрей Актив по 1 впорскуванню в кожний носовий хід два рази на день, (вранці та ввечері, тобто через 12 годин) протягом 5 днів. Жоден доброволець не був виключений із групи II.

5.3. В **Групі III** після застосування Метаспрею Актив (по два впорскування в кожний носовий хід вранці та ввечері) було зареєстровано 1 випадок скарги у 1 (10,0 %) добровольця (№26) на носову кровотечу після застосування ДЛЗ ввечері на 5-й день застосування ДЛЗ, тривалістю до 5 хвилин. Дані симптоми кровотечі пройшли самостійно, не потребували додаткової терапії та не нанесли добровольцю шкоди його здоров'ю. Даний випадок був оцінений лікарем-дослідником як передбачувана ПР та зв'язок з ДЛЗ – «можливий». Інших місцевих та загальних (системних) проявів не було зареєстровано у жодного добровольця цієї групи. Це свідчить про безпечність та добру переносимість застосування ДЛЗ Метаспрей Актив по 2 впорскуванню в кожний носовий хід два рази на день (вранці та ввечері, тобто через 12 годин) протягом 5 днів. Жоден доброволець не був виключений з групи III.

Усі добровольці, у яких спостерігались симптоми ПР, відмічали їх легкий ступінь проявів, коротку тривалість та одужання без наслідків для їх здоров'я. Всі ПР були передбачуваними (описані в інструкціях по медичному застосуванню монокомпонентних препаратів), проходили самостійно без наслідків для здоров'я добровольців.

Це свідчить про хорошу переносимість та безпечність застосування ДЛЗ Метаспрей Актив по 2 впорскування в кожний носовий хід вранці та ввечері протягом 5 днів.

**6. Результати аналізу впливу застосування ДЛЗ на лабораторні показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі дозволяють констатувати наступне:**

6.1. В **групі I** - відсутність негативного впливу ДЛЗ на лабораторні показники загального аналізу крові, на

5

лабораторні показники біохімічного аналізу крові, на лабораторні показники загального аналізу сечі при застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів по 1 впорскуванню один раз на день (вранці) в кожен носовий хід.

**6.2. В групі II** - відсутність негативного впливу ДЛЗ на лабораторні показники загального аналізу крові, на лабораторні показники біохімічного аналізу крові, на лабораторні показники загального аналізу сечі добровольців при застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів по 1 впорскуванню два рази на день (вранці та ввечері, тобто через 12 годин) в кожен носовий хід.

**6.3. В групі III** - відсутність негативного впливу ДЛЗ на лабораторні показники загального аналізу крові, на лабораторні показники біохімічного аналізу крові, на лабораторні показники загального аналізу сечі при застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів по 2 впорскування два рази на день (вранці та ввечері, тобто через 12 годин) в кожен носовий хід.

**7. Результати аналізу впливу застосування ДЛЗ на життєво-важливі параметри дозволяють констатувати:**

**7.1. В Групі I** не було виявлено статистично і клінічно значущих змін при фізикальному огляді добровольців в порівнянні з вихідним станом в точках реєстрації даних. Зміни, які спостерігалися, мали випадковий характер і не були пов'язані із застосуванням ДЛЗ в дозі застосування ДЛЗ 1 раз на день (вранці). Це свідчить про відсутність негативного впливу ДЛЗ на фармакодинамічні параметри добровольця (САТ, ДАТ, ЧСС, ЧД та температуру тіла) при застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів по 1 впорскуванню один раз на день (вранці) в кожен носовий хід.

**7.2. В Групі II** не було виявлено статистично і клінічно значущих змін при фізикальному огляді добровольців в порівнянні з вихідним станом в точках реєстрації даних. Зміни, які спостерігалися, мали випадковий характер і не були пов'язані з застосуванням ДЛЗ в даній дозі, а саме 1 раз в кожний носовий хід 2 рази в день (вранці та ввечері, тобто через 12 годин). Це свідчить про відсутність негативного впливу ДЛЗ на фармакодинамічні параметри (САТ, ДАТ, ЧСС ЧД та температуру тіла) при застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів по 1 впорскуванню два рази на день (вранці та ввечері, тобто через 12 годин) в кожен носовий хід.

**7.3. В Групі III** не було виявлено статистично і клінічно значущих змін при фізикальному огляді добровольців в порівнянні з вихідним станом в точках реєстрації даних. Зміни, які спостерігалися, мали випадковий характер і не були пов'язані з застосуванням ДЛЗ в даній дозі, а саме, 2 рази на день в кожний носовий хід вранці та ввечері. Це свідчить про відсутність негативного впливу ДЛЗ на фармакодинамічні параметри (САТ, ДАТ, ЧСС, ЧД та температуру тіла) при застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів

по 2 вприскування два рази на день (вранці та ввечері, тобто через 12 годин) в кожен носовий хід.

7.4. Результати фізикального огляду органів і систем (загальний стан; шкірні покриви, видимі слизові оболонки; аускультация серця і легень; пальпація органів черевної порожнини; пальпація периферичних лімфатичних вузлів) в усіх трьох групах (Група I, Група II та Група III) у 100 % добровольців відповідали нормі в усіх часових точках (скринінг, День 0, День 1, День 2, День 3, День 4, День 5 та День 6), що свідчить на користь доброї переносимості та безпеки застосування ДЛЗ.

**8. Результати аналізу впливу застосування ДЛЗ Метаспрей Активна ЛОР-органи за результатами їх огляду та проведення риноскопії свідчать про наступне:**

8.1. В **Групі I** за результатами огляду ЛОР-органів не було виявлено статистично і клінічно значущих змін на заключному візиті у порівнянні зі скринінгом, що вказує на відсутність негативного впливу ДЛЗ на ЛОР-органи (в тому числі слизової носа та глотки) при застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів по 1 вприскуванню один раз на день (вранці) в кожен носовий хід.

8.2. В **Групі II** за результатами огляду ЛОР-органів не було виявлено статистично і клінічно значущих змін на заключному візиті у порівнянні зі скринінгом, що вказує на відсутність негативного впливу ДЛЗ на ЛОР-органи (в тому числі слизової носа та глотки) при застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів по 1 вприскуванню два рази на день (вранці та ввечері, тобто через 12 годин) в кожен носовий хід.

8.3. В **Групі III** за результатами огляду ЛОР-органів не було виявлено статистично і клінічно значущих змін на заключному візиті у порівнянні зі скринінгом, що вказує на відсутність негативного впливу ДЛЗ на ЛОР-органи (в тому числі слизової носа та глотки) при застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів по 2 вприскування два рази на день (вранці та ввечері через 12 годин) в кожен носовий хід.

**9. Результати аналізу впливу застосування ДЛЗ на серцево-судинну систему за результатами ЕКГ-дослідження дозволяють констатувати:**

9.1. В **Групі I** за результатами ЕКГ-дослідження не було виявлено статистично і клінічно значущих змін ЕКГ на заключному візиті у порівнянні зі скринінгом, що вказує на відсутність негативного впливу ДЛЗ Метаспрей Активу на ЧСС та провідну систему серця при застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів по 1 вприскуванню один раз на день (вранці) в кожен носовий хід.

9.2. В **Групі II** за результатами ЕКГ-дослідження не було виявлено статистично і клінічно значущих змін ЕКГ на заключному візиті у порівнянні зі скринінгом, що вказує на відсутність негативного впливу ДЛЗ Метаспрей Активу на ЧСС та провідну систему серця при його застосуванні протягом 5 днів по 1 вприскуванню два рази на день

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | <p>(вранці та ввечері, тобто через 12 годин) в кожен носовий хід.</p> <p>9.3. В <b>Групі III</b> за результатами ЕКГ-дослідження не було виявлено статистично і клінічно значущих змін ЕКГ на заключному візиті у порівнянні зі скринінгом, що свідчило на відсутність негативного впливу ДЛЗ Метаспрей Активу на ЧСС та провідну систему серця при застосуванні ДЛЗ протягом 5 днів по 2 впорскування два рази на день (вранці та ввечері, тобто через 12 годин) в кожен носовий хід.</p> <p>9.4 Загальна переносимість була:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- в <b>Групі I</b> «хорошою» у 8 (80,0%) добровольців і «задовільною» у 2 (20,0 %) добровольців;</li> <li>- в <b>Групі II</b> «хорошою» у 9 (90,0%) добровольців і «задовільною» у 1 (10,0 %) добровольця;</li> <li>- в <b>Групі III</b> «хорошою» у 9 (90,0%) добровольців і «задовільною» у 1 (10,0 %) добровольця.</li> </ul> <p>Відмінності між групами за загальною переносимістю були статистично не значимими (<math>p = 1,000</math>).</p> <p>10. У підсумку: на підставі аналізу динаміки лабораторних показників загального аналізу крові (лейкоцити, показники лейкоцитарної формули, еритроцити, гемоглобін, тромбоцити, ШОЕ), біохімічного аналізу крові (глюкоза, АЛТ, АСТ, білірубін загальний, креатинін, білок загальний) та загального аналізу сечі (питома вага, рН, глюкоза, еритроцити, лейкоцити, наявність нітратів і білка), аналізу динаміки показників життєво-важливих функцій (САТ, ДАТ, ЧСС, ЧД та температура тіла), аналізу динаміки ЕКГ та динаміки даних огляду ЛОР-органів, оцінки виникнення, легким проявам, розвитку та короткотривалому строку передбачуваних ПР/ПЯ можна констатувати, що застосування ДЛЗ Метаспрей Актив є безпечним і добре переноситься при застосуванні 1 раз на день вранці при 1 впорскуванні в кожен носовий хід, при застосуванні 2 рази на день (вранці та ввечері, тобто через 12 годин) при 1 впорскуванні в кожен носовий хід і при застосуванні 2 рази на день (вранці та ввечері, тобто через 12 годин) по 2 впорскування в кожен носовий хід.</p> |
| 22. Висновок (заклучення) | <p>1. Лікарський засіб <b>Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований для місцевого застосування</b> - є безпечним і добре переноситься при різному дозуванні - від мінімального дозування - 1 впорскування 1 раз на добу (вранці) в кожен носовий хід та по 1 впорскуванню в кожен носовий хід (вранці та ввечері тобто через 12 годин), до максимального дозування – по 2 впорскування 2 рази на день (вранці та ввечері, тобто через 12 годин) в кожен носовий хід протягом 5 днів.</p> <p>2.Рекомендувати подальше дослідження щодо оцінки ефективності, безпечності та переносимості лікарського</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|  |                                                                                                                                                                                                                        |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | засобу <b>Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований</b> із застосуванням визначених в даному дослідженні схем та доз ДЛЗ, які можуть бути застосовані в рамках II фази КВ даного лікарського засобу Метаспрей Актив. |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)  
Заст директора ТОВ «ВАДАРТІН ФАРМА» Перемот З.П.  
(П.І.Б.)



## Додаток 30

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

**ЗВІТ № 2 про клінічне випробування**

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | Метара<br>Лікарська форма та дозування:<br>спрей назальний, дозований                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2. Заявник                                                                    | ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 3. Виробник                                                                   | ТОВ «Мікрофарм», Україна<br><i>виробництво, пакування, контроль якості</i><br>ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна<br><i>випуск серії</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 4) проведені дослідження                                                      | так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація      | Лікарський засіб з фіксованою комбінацією                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Відкрите, рандомізоване, порівняльне клінічне випробування по вивченню ефективності та безпеки лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований, виробництва ТОВ «МІКРОФАРМ» для ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» у порівнянні з Назонекс®, спрей назальний, дозований 50 мкг/доза, виробництва Органон Хейст бв, Бельгія та Назол®, спрей назальний 0,5 мг/мл, виробництва Істітуті Де Анжелі С.р.л., Італія у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню Val/Ph-MOM/OKS-2 Версія 2.0 від 22.09.2024 р. |
| 6. Фаза клінічного випробування                                               | II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 7. Період проведення клінічного випробування                                  | 23.12.2024 р. по 30.06.2025 р.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування                               | Україна                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 9. Кількість досліджуваних                                                    | запланована: 90<br>фактична: 90                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування                             | Доведення не гіршої ефективності, переносимості та безпеки, лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований виробництва ТОВ «МІКРОФАРМ» для ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» у порівнянні з лікуванням монокомпонентними                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | <p>препаратами Назонекс<sup>®</sup>, спрей назальний, дозований та Назол<sup>®</sup>, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню</p> <p>1. Оцінити ефективність лікування ЛЗ Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований виробництва ТОВ «МІКРОФАРМ» для ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» в порівнянні з лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс<sup>®</sup>, спрей назальний, дозований та Назол<sup>®</sup>, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню протягом 7 днів.</p> <p>2. Оцінити безпеку та переносимість комбінованого препарату Метаспрей Актив протягом періоду лікування.</p> <p>3. Оцінити збереження ефекту лікування у групах протягом періоду спостереження.</p> <p>4. Оцінити зручність застосування препарату Метаспрей Актив.</p>                                                                                                                                                                           |
| 11. Дизайн клінічного випробування | <p>Відкрите, рандомізоване, порівняльне випробування по вивченню ефективності та безпеки лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований, для місцевого застосування у порівнянні з монокомпонентними лікарськими засобами Назонекс<sup>®</sup> та Назол<sup>®</sup>, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 12. Основні критерії включення     | <p>1. Підписана письмова інформована згода, отримана до виконання будь-яких процедур, пов'язаних із дослідженням.</p> <p>2. Чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років.</p> <p>3. Пацієнти, у яких підтверджений діагноз*: сезонний та/або цілорічний алергічний риніт середньо-тяжкого ступеню на пилок при цвітінні рослин та/або побутові та/або епідермальні алергени.</p> <p>4. Оцінка тяжкості перебігу захворювання у пацієнта за шкалою ВАШ <math>\geq 5</math> см.</p> <p>5. Основні клінічні назальні симптоми алергічного риніту:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-закладеність носа;</li> <li>-ринорея;</li> <li>-чхання;</li> <li>-свербіж у порожнині носа.</li> </ul> <p>Вираженість симптомів оцінюється в балах від 0 до 3 балів, причому вираженість симптому «закладеність носа» повинна становити не менше 2 балів, а загальна сума вираженості основних назальних симптомів <math>\geq 6</math> балів.</p> <p>6. Наявність хоча б одного з симптомів алергічного риніту за даними риноскопії (набряклість слизової</p> |

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | <p>оболонки носу, зміна кольору слизової носу, наявність секрету в порожнині носу);</p> <p>7. Негативний тест на вагітність у жінок дітородного періоду.</p> <p>8. Здатність пацієнта до адекватної співпраці у процесі дослідження.</p> <p>9. Результати біохімічних аналізів, загальних аналізів крові та сечі в межах нормальних значень.</p> <p>* Наявність результатів шкірних алергічних прик-тестів (проведених протягом останнього року для підтвердження діагнозу), або проведення шкірних прик-тестів у разі необхідності з пилковим та/або побутовим, та/або епідермальним алергеном; або наявність результату аналізів специфічних імуноглобулінів Е на пилок рослин або інші інгаляційні алергени, проведених протягом останнього року для підтвердження діагнозу.</p> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований, для місцевого застосування:</p> <p><b>Склад діючих речовин:</b> мометазону фуруат, оксиметазоліну гідрохлорид</p> <p>1 доза спрею містить мометазону фуруат моногідрат мікронізований (в перерахунку на мометазону фуруат безводний) 50 мкг, оксиметазоліну гідрохлориду (в перерахунку на 100 % безводну речовину) 50 мкг.</p> <p><b>Допоміжні речовини:</b> бензалконію хлорид, динатрію едетат, мікрокристалічна целюлоза і натрію карбоксиметилцелюлоза, полісорбат 20, гліцерин, кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат, вода очищена.</p>                                                                                                                                                                                 |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії      | <p>Назонекс®, спрей назальний, дозований 50 мкг/доза, виробництва Органон Хейст бв, Бельгія (мометазон) +</p> <p>Назол®, спрей назальний 0,5 мг/мл, виробництва Іституту Де Анжелі С.р.л., Італія (оксиетазолін)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 15. Супутня терапія                                               | <p>Базова терапія антигістамінним препаратом левоцетиризин 5 мг 1 раз на добу.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 16. Критерії оцінки ефективності                                  | <p><b>Первинною кінцевою точкою ефективності</b> в даному випробовуванні є частка пацієнтів, для яких на Візиті 4 лікування є ефективним, а саме: лікування вважається ефективним, якщо на Візиті 4 оцінка тяжкості перебігу захворювання у пацієнта за шкалою ВАШ <math>&lt; 5</math> см і назальні симптоми, що оцінюються за вираженістю не більше 1 балу.</p> <p><b>Головна змінна ефективності</b> є комбінованою, категоріальною і дихотомічною з категоріями: «препарат ефективний» (оцінка тяжкості перебігу захворювання у пацієнта на Візиті 4 за шкалою ВАШ <math>&lt; 5</math> см і вираженість назальних симптомів не більше 1 балу) та «препарат неефективний» (не виконання умов категорії «препарат ефективний»).</p> <p><b>Вторинні кінцеві точки:</b></p>         |

1. Динаміка вираженості кожного з назальних симптомів, та тих що оцінюються при проведенні риноскопії, на Візиті 4 в порівнянні з Візитом 1.
2. Динаміка суми балів вираженості назальних симптомів, та тих, що оцінюються при проведенні риноскопії, на Візиті 6 у порівнянні з Візитом 4.
3. Динаміка суми балів вираженості усіх симптомів, що оцінюються при проведенні риноскопії, на Візиті 4 в порівнянні з Візитом 1.
4. Динаміка суми балів вираженості усіх симптомів, що оцінюються при проведенні риноскопії, на Візиті 6 у порівнянні з Візитом 4.
5. Динаміка оцінок тяжкості перебігу захворювання у пацієнта в балах за ВАШ на Візиті 4 у порівнянні з Візитом 1.
6. Динаміка оцінок тяжкості перебігу захворювання у пацієнта в балах за ВАШ на Візиті 6 у порівнянні з Візитом 4.
7. Частка пацієнтів, для яких на Візиті 6 лікування є ефективним. Лікування вважається ефективним, якщо на Візиті 6 оцінка тяжкості перебігу захворювання у пацієнта за шкалою ВАШ  $< 5$  см і назальних симптоми та тих, що оцінюються під час риноскопії, за вираженістю не більше 1 балу.

**Вторинні змінні:**

Вторинні кінцеві точки трансформуються у наступні вторинні змінні ефективності.

1. Різниця вираженості у балах кожного назального симптому та тих, що оцінюються при проведенні риноскопії,  $[T_{\text{візит 4}} - T_{\text{візит 1}}]$ .
2. Різниця вираженості у балах кожного симптому та тих, що оцінюються при проведенні риноскопії,  $[T_{\text{візит 6}} - T_{\text{візит 4}}]$ .
3. Різниця вираженості суми балів симптомів та тих, що оцінюються при проведенні риноскопії,  $[T_{\text{візит 4}} - T_{\text{візит 1}}]$ .
4. Різниця вираженості суми балів назальних симптомів та тих, що оцінюються при проведенні риноскопії,  $[T_{\text{візит 6}} - T_{\text{візит 4}}]$ .
5. Різниця оцінок тяжкості перебігу захворювання у пацієнта за ВАШ  $[T_{\text{візит 4}} - T_{\text{візит 1}}]$ .
6. Різниця оцінок тяжкості перебігу захворювання у пацієнта за ВАШ  $[T_{\text{візит 6}} - T_{\text{візит 4}}]$ .
7. Комбінована, категоріальна і дихотомічна змінна з категоріями: «препарат ефективний» (оцінка тяжкості перебігу захворювання у пацієнта на Візиті 6 за шкалою ВАШ  $< 5$  см і вираженість назальних симптомів не більше 1 балу) та «препарат неефективний» (не виконання умов категорії «препарат ефективний»).

|                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17. Критерії оцінки безпеки                                                 | <p>Критерії</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дані об'єктивного спостереження (АТ, ЧСС, ЧД, стан шкіри та слизових, органів та систем не змінний);</li> <li>2. Дані лабораторних досліджень: загальний аналіз крові та сечі, біохімічні обстеження (незмінні або відхилення клінічно незначущі);</li> <li>3. Наявність і ступінь вираженості побічних реакцій та наявність серйозних ПР/ПЯ.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 18. Статистичні методи                                                      | <p><b>Застосовані методи статистичного аналізу</b></p> <p>Було використано методи описової статистики (для категоріальних змінних – кількість і частка у %, для кількісних змінних – n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум), включаючи побудову графіків і діаграм, методи інтервального оцінювання. Для порівняння груп між собою за кількісними параметрами було використано критерій Стюдента для незалежних вибірок або критерій Манна-Уїтні в залежності від виконання передумов. У разі неоднорідності груп за певним параметром у вихідному стані мало бути застосовано коваріаційний аналіз (ANCOVA) для урахування цієї неоднорідності. При порівнянні категоріальних змінних було використано точний критерій Фішера або критерій хі-квадрат Пірсона в залежності від виконання передумов.</p> <p>Для оцінки значущості динаміки, у випадку оцінки параметру на двох візитах (до і після), у разі кількісних змінних було застосовано критерій Стюдента для парних даних або критерій знакових рангів Уїлкоксона в залежності від результатів перевірки нормальності розподілу різниць [після – до] за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для оцінки динаміки категоріальних змінних у групах було застосовано критерій Мак-Німара або критерій однорідності маргінальних частот в залежності від кількості категорій.</p> <p>Для критерію Шапіро-Уїлка рівень значимості було взято 0,01, а для інших критеріїв – 0,05. У випадку можливості виникнення ефекту множинних порівнянь передбачалося застосування коригування рівня значимості з використанням методу Бонферроні.</p> |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Чоловіки та жінки від 18 до 65 років                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 20. Результати ефективності                                                 | <p>В аналіз ефективності було включено 89 з 90 рандомізованих пацієнтів з встановленим діагнозом сезонний та/або цілорічний алергічний риніт з середньоважким перебігом захворювання.</p> <p>Показники стану пацієнтів відповідали критеріям включення та невключення до КВ відповідно до протоколу. Усі пацієнти були рандомізовані на 2 групи по 45 досліджуваних (1 гр. – основна, пацієнти якої приймали комбінований препарат Метаспрей Актив та 2</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

гр.- контрольна, пацієнти якої приймали два монокомпонентних препарати Назол® та Назонекс®). Групи були статистично однорідними за віком, статтю, вираженістю клінічних симптомів алергічного риніту та оцінкою тяжкості його перебігу, за даними риноскопії, даними лабораторних аналізів (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі) і збалансованими за місцем проведення дослідження. У підсумку аналізу ефективності лікування пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню в даному КВ можна зазначити наступне:

**1. За головною кінцевою точкою і її складовими:**

1.1. Оцінка вираженості кожного з назальних симптомів, що оцінювалися, не більше 1 балу спостерігалася у 26 (59,1 %) суб'єктів основної групи і у 29 (64,4 %) суб'єктів контрольної групи. Відмінності між групами були статистично не значущими ( $p = 0,666$ ).

1.2. Оцінка тяжкості перебігу захворювання у пацієнта за шкалою ВАШ  $< 5$  см спостерігалася у 40 (90,9 %) суб'єктів основної групи та у 29 (64,4 %) суб'єктів контрольної групи. Дані відмінності були статистично значущими ( $p = 0,004$ ).

1.3. Спосіб лікування (ДЛЗ Метаспрей Актив, спрей назальний або лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс®, спрей назальний, дозований та Назол®, спрей назальний) був оцінений як ефективний у 54,55 % пацієнтів основної групи та у 53,33 % пацієнтів контрольної групи. Різниця часток в групах для категорії «лікування ефективне» становила 1,21 % (95% ДІ: - 18,74 % - 21,02 %). Так як нижня границя 95 % ДІ (- 18,74 %) більше нижньої границі зони не гіршої ефективності (- 20 %), то ми можемо констатувати, що **доведено** не гіршу ефективність лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований у порівнянні з лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс®, спрей назальний, дозований та Назол®, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню.

**2. За динамікою симптомів алергічного риніту:**

2.1. Для основної і контрольної групи спостерігалася статистично значуще ( $p < 0,001$ ) зменшення на Візиті 4 у порівнянні з Візитом 1 вираженості назальних (закладеність носа, виділення з носа, свербіж в носі, чхання) та очних (почервоніння очей, свербіж очей та сльозотечіння) симптомів. Так, сума вираженості (в балах) назальних симптомів в середньому зменшилася на 62,15% в основній групі і на 63,54 % в контрольній групі і це зменшення було статистично значущим ( $p < 0,001$  в обох групах). Сума вираженості очних симптомів на Візиті 4 статистично значимо ( $p < 0,001$  в

обох групах) зменшилася у порівнянні з Візитом 1 (на 74,36 % в основній і на 77,57 % в контрольній групах). Загальна сума вираженості симптомів на Візиті 4 статистично значуще ( $p < 0,001$  в обох групах) зменшилася у порівнянні з Візитом 1 (на 65,18 % в основній групі і на 67,52 % в контрольній групі). Це свідчить про ефективність лікування сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середньо-тяжкого ступеню у кожній групі.

2.2. Відмінності між групами за динамікою вираженості симптомів [ $T_{\text{візит 4}} - T_{\text{візит 1}}$ ] були статистично незначущими для усіх симптомів, а саме: закладеність носа ( $p = 0,771$ ), виділення з носа ( $p = 0,567$ ), свербіж в носі ( $p = 0,069$ ), чхання ( $p = 0,244$ ), почервоніння очей ( $p = 0,735$ ), свербіж очей ( $p = 0,996$ ), слюзотечіння ( $p = 0,481$ ), сума назальних симптомів ( $p = 0,590$ ), сума очних симптомів ( $p = 0,520$ ) та загальна сума вираженості симптомів ( $p = 0,943$ ). Дані результати підтверджують не гіршу ефективність лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований у порівнянні з лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс®, спрей назальний, дозований та Назол®, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню.

2.3. При оцінці збереження ефекту за динамікою (різниці [ $T_{\text{візит 6}} - T_{\text{візит 4}}$ ]) вираженості назальних і очних симптомів в кожній групі спостерігалася тенденція до зменшення їх вираженості, а, для деяких симптомів, вона була статистично значущою. Так сума вираженості назальних симптомів на Візиті 6 зменшилася в порівнянні з Візитом 4 на 18,64 % ( $p < 0,001$ ) в основній групі і на 18,84 % ( $p < 0,001$ ) в контрольній групі, сума вираженості очних симптомів – на 20,51 % ( $p = 0,002$ ) в основній групі і на 18,69 % ( $p = 0,001$ ) в контрольній групі, загальна сума вираженості симптомів – на 19,11 % ( $p < 0,001$ ) в основній групі і на 18,80 % ( $p < 0,001$ ) в контрольній групі. Це свідчить на користь збереження ефекту протягом періоду спостереження після періоду лікування сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середньо-тяжкого ступеню в обох групах.

2.4. Були відсутні статистично значущі відмінності між групами за динамікою (різниці [ $T_{\text{візит 6}} - T_{\text{візит 4}}$ ]) вираженості назальних і очних симптомів на Візиті 6 у порівнянні з Візитом 4, а саме для: закладеність носа ( $p = 0,789$ ), виділення з носа ( $p = 0,111$ ), свербіж в носі ( $p = 0,922$ ), чхання ( $p = 0,082$ ), почервоніння очей ( $p = 0,508$ ), свербіж очей ( $p = 0,067$ ), слюзотечіння ( $p = 0,147$ ), сума назальних симптомів ( $p = 0,899$ ), сума очних симптомів ( $p = 0,806$ ) та загальна сума вираженості симптомів ( $p = 0,963$ ). Це свідчить на

користь не гіршої ефективності лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований у порівнянні з лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс®, спрей назальний, дозований та Назол®, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню.

### **3. За оцінками тяжкості перебігу захворювання пацієнта за ВАШ:**

3.1. Для основної і контрольної групи спостерігалось статистично значуще ( $p < 0,001$ ) зменшення на Візиті 4 у порівнянні з Візитом 1 оцінок ВАШ (на 61,94 % в основній і на 62,43 % в контрольній групах). Це свідчить про ефективність лікування сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середньо-тяжкого ступеню у кожній групі.

3.2. Відмінності між групами за динамікою оцінок ВАШ ( $[T_{\text{візит 4}} - T_{\text{візит 1}}]$ ) були статистично не значущими ( $p = 0,771$ ), що свідчить на користь не гіршої ефективності лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований у порівнянні з лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс®, спрей назальний, дозований та Назол®, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню.

3.3. При оцінці збереження ефекту протягом періоду спостереження за динамікою (різниця  $[T_{\text{візит 6}} - T_{\text{візит 4}}]$ ) оцінок ВАШ в кожній групі було виявлено статистично значуще ( $p < 0,001$  для обох груп) зменшення їх вираженості. Оцінки тяжкості перебігу захворювання за ВАШ на Візиті 6 зменшилася в середньому у порівнянні з Візитом 4 на 42,22 % в основній і на 31,92 % в контрольній групах, що свідчить на користь збереження ефекту лікування сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середньо-тяжкого ступеню в обох групах протягом періоду спостереження.

3.4. Були відсутні статистично значущі відмінності між групами за динамікою (різниця  $[T_{\text{візит 6}} - T_{\text{візит 4}}]$ ) оцінок ВАШ на Візиті 6 у порівнянні з Візитом 4 ( $p = 0,789$ ), що свідчить на користь не гіршої ефективності лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований в порівнянні з лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс®, спрей назальний, дозований та Назол®, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню.

### **4. За даними риноскопії:**

4.1. Для основної і контрольної групи спостерігалось статистично значуще ( $p < 0,001$  в обох групах) зменшення на Візиті 4 у порівнянні з Візитом 1

вираженості симптомів, що оцінюються в балах при риноскопії. Загальна сума вираженості (в балах) симптомів риноскопії в середньому зменшилася на 54,55% в основній і на 57,44 % в контрольній групах, що свідчило про ефективність лікування сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середньо-тяжкого ступеню у кожній групі.

4.2. Відмінності між групами за динамікою суми оцінок (в балах) вираженості симптомів риноскопії [ $T_{\text{візит 4}} - T_{\text{візит 1}}$ ] були статистично не значущими ( $p = 0,953$ ), що підтверджує не гіршу ефективність лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований у порівнянні з лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс®, спрей назальний, дозований та Назол®, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню.

4.3. При оцінці збереження ефекту протягом періоду спостереження за динамікою (різниця [ $T_{\text{візит 6}} - T_{\text{візит 4}}$ ]) суми балів вираженості симптомів в кожній групі спостерігалось їх статистичне зменшення ( $p < 0,001$  в обох групах). Сума вираженості цих симптомів на Візиті 6 зменшилася у порівнянні з Візитом 4 на 47,78 % в основній та на 38,55 % в контрольній групах, що свідчить на користь збереження ефекту лікування сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середньо-тяжкого ступеню в обох групах протягом періоду спостереження.

4.4. Були відсутні статистично значущі відмінності між групами за динамікою (різниця [ $T_{\text{візит 6}} - T_{\text{візит 4}}$ ]) суми вираженості симптомів, які оцінювалися в балах при риноскопії, на Візиті 6 у порівнянні з Візитом 4 ( $p = 0,370$ ), що свідчило на користь не гіршої ефективності лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований у порівнянні з лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс®, спрей назальний, дозований та Назол®, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню.

4.5. В основній групі частка пацієнтів зі зміненим кольором слизової оболонки носа (гіперемія, синюшність або блідість) статистично значимо ( $p = 0,002$ ) зменшилася з 95,5 % (Візит 1) до 65,9 % (Візит 4). В контрольній групі частка пацієнтів зі зміненим кольором слизової оболонки носа (гіперемія, синюшність або блідість) статистично значуще ( $p = 0,001$ ) зменшилася з 93,3 % (Візит 1) до 68,9 % (Візит 4). Це свідчить про ефективність лікування сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середньо-тяжкого ступеню в обох групах.

4.6. Відмінності між групами на Візиті 4 за часткою пацієнтів зі зміненим кольором слизової оболонки носа

(гіперемія, синюшність або блідість) були статистично на значущими ( $p = 0,823$ ), що підтверджує не гіршу ефективність лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований у порівнянні з лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс®, спрей назальний, дозований та Назол®, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню.

4.7. Частка пацієнтів зі зміненим кольором слизової оболонки носа (гіперемія, синюшність або блідість) протягом періоду спостереження в основній групі статистично значуще ( $p < 0,001$ ) зменшилася з 65,9 % (Візит 4) до 29,5 % (Візит 6) а в контрольній групі статистично значуще ( $p = 0,002$ ) зменшилася з 68,9 % (Візит 4) до 46,7 % (Візит 6). Це свідчить на користь збереження ефекту лікування сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середньо-тяжкого ступеню в обох групах протягом періоду спостереження.

4.8. Відмінності між групами за часткою пацієнтів зі зміненим кольором слизової оболонки носа на Візиті 6 були статистично не значущими ( $p = 0,127$ ), що свідчить на користь не гіршої ефективності лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований у порівнянні з лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс®, спрей назальний, дозований та Назол®, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню.

**5. За кінцевою точкою «ефективність лікування» на Візиті 6 і її складовими (аналогічна первинній кінцевій точці на Візиті 4):**

5.1. Оцінка вираженості кожного з назальних симптомів, що оцінювалися, не більше 1 балу на Візиті 6 спостерігалася у 40 (90,9 %) суб'єктів основної групи та у 41 (91,1 %) суб'єктів контрольної групи і ці відмінності були статистично не значущими ( $p = 1,000$ ).

5.2. Оцінка тяжкості перебігу захворювання за шкалою ВАШ  $< 5$  см на Візиті 6 спостерігалася у 41 (93,2 %) суб'єктів основної групи і у 44 (97,8 %) суб'єктів контрольної групи, а відмінності між групами були статистично не значущими ( $p = 0,739$ ).

5.3. Спосіб лікування (ДЛЗ Метаспрей Актив, спрей назальний або лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс®, спрей назальний, дозований та Назол®, спрей назальний) був оцінений як ефективний у 39 (88,6 %) пацієнтів основної групи та у 41 (91,1 %) пацієнтів контрольної групи. Різниця часток в групах для категорії «лікування ефективно» становила -2,5 % (95% ДІ: -16,19 % – 10,99 %). Так як нижня границя 95 % ДІ (-16,19 %) більше нижньої границі зони ефективності, що не поступається (- 20 %) то ми можемо констатувати, що на Візиті 6 підтверджено не гіршу ефективність

лікарського засобу Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований у порівнянні з лікуванням монокомпонентними препаратами Назонекс®, спрей назальний, дозований та Назол®, спрей назальний, у пацієнтів з сезонним та/або цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню. Це, також, свідчить про збереження ефекту лікування протягом періоду спостереження.

**6. За оцінками дослідником відносного покращення стану суб'єктів на 1-й, 3-й і 7-й дні:**

6.1. За результатами порівняльного аналізу можна констатувати, що на 1-й день статистично значущих відмінностей між групами за оцінками стану пацієнтів виявлено не було ( $p = 0,062$ ). Так, в основній групі, за результатами 1-го дня у 4 (9,1%) пацієнтів виразно покращало, у 14 (31,8 %) пацієнтів помітно покращало, у 17 (38,6 %), слабо покращало і у 9 (20,5 %) було без змін. В контрольній групі у 9 (20,0 %) помітно покращало, у 27 (60,0 %) слабо покращало і у 9 (20,0 %) було без змін.

6.2. На 3-й день виразно покращало у 12 (27,3 %) пацієнтів основної групи і 3 (6,7 %) пацієнтів контрольної групи, помітно покращало у 25 (56,8 %) пацієнтів основної групи і у 33 (73,3 %) пацієнтів контрольної групи, слабо покращало у 4 (9,1 %) пацієнтів основної групи і у 9 (20,0 %) пацієнтів контрольної групи, без змін було у 1 (2,3 %) пацієнта основної групи і дещо погіршилося у 2 (4,5 %) пацієнтів основної групи. Відмінності між групами були статистично значущими ( $p = 0,022$ ).

6.3. На 7-й день виразно покращало у 30 (68,2 %) пацієнтів основної групи і 23 (51,1%) пацієнтів контрольної групи, помітно покращало у 11 (25,0 %) пацієнтів основної групи і у 21 (46,7 %) пацієнтів контрольної групи, слабо покращало у 1 (2,3 %) пацієнта основної групи і у 2 (2,2 %) пацієнта контрольної групи, без змін було у 1 (2,3 %) пацієнта основної групи і дещо погіршилося у 1 (2,3 %) пацієнта основної групи. Відмінності між групами були статистично не значущими ( $p = 0,196$ ), що свідчить на користь не гіршої ефективності лікування в основній групі у порівнянні з контрольною групою.

**7. За оцінками дослідником ефективності лікування та збереження ефекту:**

7.1. На Візиті 4 дослідники оцінили ДЛЗ ефективним у 42 (95,5 %) пацієнтів основної групи і у 45 (100,0 %) пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами статистично не значущі ( $p = 0,242$ ). Різниця часток [основна – контрольна] пацієнтів у групах, в яких ДЛЗ оцінили ефективним, становила -4,55% (95% ДІ: -15,13 – 3,98), що свідчить на користь не гіршої ефективності

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>лікування в основній групі у порівнянні з контрольною групою.</p> <p>7.2. На Візиті 6, після періоду спостереження, дослідники оцінили ДЛЗ ефективним у 41 (93,2 %) пацієнта основної групи і у 45 (100,0 %) пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами статистично не значущі (<math>p = 0,117</math>). Різниця часток [основна – контрольна] пацієнтів у групах, в яких ДЛЗ оцінили ефективним, становила -4,55% (95% ДІ: -15,13 – 3,98), що свідчить на користь не гіршої ефективності лікування в основній групі у порівнянні з контрольною групою.</p> <p>7.3. Оцінка збереження ефекту (лікування ефективне) після періоду лікування та періоду спостереження на Візиті 6 була позитивною у 41 (93,2 %) пацієнтів основної групи і у 45 (100,0 %) пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами статистично не значущі (<math>p = 0,117</math>). Різниця часток [основна – контрольна] пацієнтів у групах, в яких ДЛЗ оцінили ефективним, становила -4,55% (95% ДІ: -15,13 – 3,98), що свідчить на користь не гіршої ефективності лікування в основній групі у порівнянні з контрольною групою.</p> <p><b>8. За динамікою вираженості клінічних симптомів захворювання згідно даних щоденника пацієнта:</b></p> <p>8.1. За даними щоденника пацієнта сума назальних симптомів (закладеність носа, виділення з носа, свербіж в носі і чхання) на вечір 1-го дня знизилася у порівнянні з ранком 1-го дня на 19,37 % в основній групі і на 17,44 % в контрольній, що було статистично значуще в обох групах (<math>p &lt; 0,001</math>). В усіх інших точках оцінювання (День 2 ранок, ... День 7 вечір) сума назальних симптомів продовжувала поступово зменшуватися в обох групах і на вечір 7-го дня зменшилася в середньому на 62,96 % в основній 66,49 % у контрольній групах у порівнянні з ранком 1-го дня. Це зменшення було статистично значимим в обох групах (<math>p &lt; 0,001</math>), що свідчить про ефективність лікування.</p> <p>8.2. Сума оцінок вираженості очних симптомів (почервоніння та свербіж очей, слезотечіння) на вечір 1-го дня знизилася у порівнянні з ранком 1-го дня на 15,79 % в основній і на 14,15 % в контрольній групах, що було статистично значуще (<math>p = 0,018</math> в основній і <math>p = 0,042</math> в контрольній групах). В подальших точках оцінювання (День 2 ранок, ... День 7 вечір) сума очних симптомів поступово зменшувалася в обох групах і на вечір 7-го дня це зменшення становило 72,81 % в основній групі та 79,25 % у контрольній групі у порівнянні з ранком 1-го дня і було статистично значимим в обох групах (<math>p &lt; 0,001</math>), що свідчило про ефективність лікування в обох групах.</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

8.3. Загальна сума оцінок вираженості назальних і очних симптомів на вечір 1-го дня знизилася у порівнянні з ранком 1-го дня на 18,49 % в основній і на 16,7 % в контрольній групах, що було статистично значуще ( $p < 0,001$  в обох групах). В наступних точках оцінювання (День 2 ранок, ... День 7 вечір) загальна сума оцінок вираженості назальних і очних симптомів продовжувала зменшуватися в обох групах і, на вечір 7-го дня, це зменшення в середньому становило 65,38 % в основній і 69,34 % у контрольній групах у порівнянні з ранком 1-го дня та було статистично значущим в обох групах ( $p < 0,001$ ), що свідчило на користь ефективності лікування в обох групах.

8.4. В результаті порівнянні оцінок вираженості назальних і очних симптомів та суми цих оцінок, як окремо назальних і очних симптомів, так і їх загальної суми в усіх часових точках (День 1 ранок, День 1 вечір, День 2 ранок, ... День 7 вечір) було виявлено, що у всіх точках оцінювання відмінності між групами статистично не значущі ( $p > 0,05$ ), що свідчить на користь не гіршої ефективності лікування в основній групі у порівнянні з контрольною групою.

**9. За динамікою оцінок тяжкості перебігу захворювання за ВАШ згідно даних щоденника пацієнта:**

9.1. За даними щоденника пацієнта на 2-й день після початку лікування оцінки тяжкості перебігу захворювання за ВАШ в середньому знизилися у порівнянні з 1-м днем на 22,17 % в основній і на 16,83 % в контрольній групах, що було статистично значуще в обох групах ( $p < 0,001$ ). В наступні дні (День 3, ... День 7) оцінки тяжкості перебігу захворювання за ВАШ продовжували зменшуватися в обох групах і на 7-й день це зменшення становило в середньому 61,54 % для основної і 64,96 % для контрольної груп у порівнянні з 1-м днем та було статистично значущим в обох групах ( $p < 0,001$ ), що свідчить про ефективність лікування в обох групах.

9.2. В результаті порівнянні груп за оцінками тяжкості перебігу захворювання за ВАШ в часових точках (День 1, ... День 7) було виявлено, що у всіх цих точках оцінювання відмінності між групами статистично не значущі ( $p > 0,05$ ), що свідчить на користь не гіршої ефективності лікування в основній групі у порівнянні з контрольною групою.

**10. За динамікою клінічних симптомів захворювання протягом періоду спостереження згідно даних щоденника пацієнта:**

10.1. За даними щоденника пацієнта протягом періоду спостереження (День 8, День 9, ... День 19) сума назальних симптомів (закладеність носа, виділення з носа, свербіж в носі і чхання) продовжувала

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | <p>зменшуватись в обох групах і на 19-й день це зменшення становило в середньому 94,48 % в основній і 97,64 % у контрольній групах у порівнянні з початком періоду спостереження (День 8) та було статистично значущим (<math>p &lt; 0,001</math> в обох групах), що свідчило про високу ефективність лікування в обох групах і збереження ефекту лікування протягом періоду спостереження.</p> <p>10.2. Сума оцінок вираженості очних симптомів (почервоніння та свербіж очей, сльозотечіння) на 19-й день знизилася у порівнянні з 8-м днем в середньому на 93,55 % в основній і на 95,45 % в контрольній групах, що було статистично значущим (<math>p \leq 0,001</math> в обох групах). Це свідчить про високу ефективність лікування в обох групах і збереження ефекту лікування протягом періоду спостереження.</p> <p>10.3. Загальна сума оцінок вираженості назальних і очних симптомів на 19-й день знизилася у порівнянні з 8-м днем в середньому на 94,32 % в основній і на 97,32 % в контрольній групах, що було статистично значущим (<math>p &lt; 0,001</math> в обох групах), що свідчить про високу ефективність лікування в обох групах і збереження ефекту лікування протягом періоду спостереження.</p> <p>10.4. В результаті порівняння оцінок вираженості назальних і очних симптомів та їх загальної суми в усіх часових точках періоду спостереження (День 8, День 9, ... День 19) було виявлено, що у всіх точках оцінювання відмінності між групами статистично не значущі (<math>p &gt; 0,05</math>), що свідчить на користь не гіршої ефективності лікування в основній групі у порівнянні з контрольною групою.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>Статистичний аналіз даних безпеки та переносимості був проведений на популяції пацієнтів, які були рандомізовані та отримали хоча б одну дозу досліджуваного/референтного ЛЗ (SA-популяція), відповідно усі 90 рандомізованих пацієнтів були включені в аналіз безпеки і переносимості досліджуваного/референтного ЛЗ (45 пацієнтів в основній групі та 45 пацієнтів в контрольній групі) із отриманням нижчезазначених результатів:</p> <p>На основі аналізу даних, що стосуються безпеки і переносимості досліджуваних ЛЗ можна зробити наступні висновки.</p> <p><b>1. На основі розвитку ПР/ПЯ</b></p> <p>1.1. Протягом дослідження було зареєстровано 217 ПР/ПЯ у 22 (48,7 %) пацієнтів основної групи і 187 ПР у 27 (60,0 %) пацієнтів контрольної групи. Усі зареєстровані ПР в основній і контрольній групах були несерйозними, передбачуваними, короткотривалими (описані в інструкціях для медичного застосування однокомпонентних препаратів), легкого ступеню тяжкості,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

проходили самостійно та не потребували додаткового медикаментозного лікування. Відмінності між групами за частками пацієнтів, в яких розвинулися ПР/ПЯ є статистично не значущими ( $p = 0,397$ ).

1.2. В основній групі 216 (99,5 %) ПР/ПЯ а в контрольній групі 184 (98,4 %) ПР/ПЯ були передбачуваними а відмінності між групами за часткою передбачуваних ПР/ПЯ були статистично не значущими ( $p = 0,340$ ).

1.3. Найчастіше серед ПР зустрічалася «сухість слизової оболонки носа» - 101 (46,5 %) випадків в основній групі і 85 (45,5 %) випадків в контрольній групі. Наступною за частотою ПР в даному КВ є «Сухість в носоглотці та ротовій порожнині» - 51 (23,5 %) випадків у основній групі і 45 (24,1 %) випадків в контрольній групі. На третьому місці за частотою є ПР «Відчуття пекучості в носі» - 28 (12,9 %) випадків в основній групі і 41 (21,9 %) випадків в контрольній групі. Наступною за частотою ресстрації є ПР «головний біль» - 20 (9,2 %) випадка в основній групі і 4 (2,1 %) випадка в контрольній групі. Частка кожної з інших зареєстрованих в даному КВ ПР становила менше 3 % у кожній з груп.

1.4. Результати аналізу розвитку ПР/ПЯ свідчать про високу безпечність і задовільну переносимість досліджуваних лікарських засобів в рамках даного КВ.

## **2. На основі аналізу динаміки вітальних функцій (САД, ДАТ, ЧСС, ЧД і температури тіла)**

2.1. Результати аналізу безпеки досліджуваного/референтного ЛЗ за даними об'єктивного спостереження (АТ, ЧСС, ЧД, температура тіла, стан шкіри та слизових) при застосуванні досліджуваного препарату Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований при місцевому застосуванні по 2 впорскування в кожний носовий хід 2 рази на день (о 8.00 та 20.00) протягом 3 днів, а з 4 по 7 день - по 1 впорскуванню в кожний носовий хід 2 рази на день (о 8.00 та 20.00) в основній групі та застосуванні двох монокомпонентних препаратів Назонекс® 50 мкг/дозу та Назол® 0,5 мг/мл по 2 впорскування в кожний носовий хід 2 рази на день (о 8.00 та 20.00) протягом 3 днів, а з 4 по 7 день - по 1 впорскуванню в кожний носовий хід 2 рази на день (о 8.00 та 20.00) в контрольній групі виявили відсутність клінічно значущих змін вітальних функцій пацієнтів в обох досліджуваних групах. Виявлені незначні коливання АТ, ЧСС та ЧД на різних візитах не були клінічно значущими, що свідчить про відсутність будь-якого негативного впливу терапії із застосуванням досліджуваного ЛЗ на показники вітальних функцій (САТ, ДАТ, ЧСС, ЧД і температура тіла).

## **3. На основі аналізу динаміки лабораторних показників загального аналізу крові**

3.1. В основній групі при аналізі кількісних значень лабораторних показників загального аналізу крові не було

виявлено статистично значущих змін на Візиті 4 у порівнянні із Візитом 1 для більшості показників. Виявлене статистично значуще зменшення лейкоцитів ( $p = 0,003$ ), паличкоядерних нейтрофілів ( $p = 0,001$ ), лімфоцитів ( $p = 0,013$ ) та ШОЕ ( $p = 0,001$ ) було спрямоване в сторону нормалізації відповідних лабораторних показників, що свідчить на користь безпечності і доброї переносимості застосування ЛЗ Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований при лікуванні сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середнього ступеню важкості.

3.2. В контрольній групі при аналізі кількісних значень лабораторних показників загального аналізу крові не було виявлено статистично значущих змін на Візиті 4 у порівнянні із Візитом 1 для більшості показників. Виявлене статистично значуще зменшення еозинофілів ( $p = 0,139$ ) та ШОЕ ( $p = 0,001$ ) було спрямоване в сторону нормалізації відповідних лабораторних показників, що свідчить на користь безпечності і доброї переносимості застосування препаратів Назонекс®, спрей назальний, дозований 50 мкг/доза, та Назол®, спрей назальний 0,5 мг/мл при лікуванні сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середнього ступеню важкості.

3.3. Результати порівняння груп за відповідністю нормам лабораторних показників загального аналізу крові не виявили статистично значущих відмінностей між ними що свідчить на користь однакової безпечності і переносимості застосування відповідних ДЛЗ у групах.

#### **4. На основі аналізу динаміки лабораторних показників біохімічного аналізу крові**

4.1. В основній групі при аналізі кількісних значень лабораторних показників біохімічного аналізу крові не було виявлено статистично значущих змін на Візиті 4 у порівнянні із Візитом 1 для білірубіну загального ( $p = 0,220$ ), АсАТ ( $p = 0,081$ ), креатиніну ( $p = 0,282$ ) та глюкози ( $p = 0,097$ ). Виявлене статистично значуще зменшення АлАТ ( $p = 0,032$ ) було спрямоване в сторону нормалізації цього лабораторного показника. Частка пацієнтів, в яких АлАТ відповідав нормі на Візиті 4 у порівнянні з Візитом 1 статистично значуще не змінилася ( $p = 0,705$ ). Це свідчить на користь відсутності негативного впливу на лабораторні показники біохімічного аналізу крові застосування ЛЗ Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований при лікуванні сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середнього ступеню важкості.

4.2. В контрольній групі при аналізі кількісних значень лабораторних показників біохімічного аналізу крові не було виявлено статистично значущих змін на Візиті 4 у порівнянні із Візитом 1. Це свідчить про відсутність негативного впливу на лабораторні показники біохімічного аналізу крові застосування препаратів Назонекс®, спрей назальний, дозований 50 мкг/доза та Назол®, спрей назальний 0,5 мг/мл при лікуванні сезонного та/або

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | <p>цілорічного алергічного риніту середнього ступеню важкості.</p> <p><b>5. На основі аналізу динаміки лабораторних показників загального аналізу сечі</b></p> <p>5.1. В основній групі при аналізі кількісних значень лабораторних показників загального аналізу сечі не було виявлено статистично значущих змін на Візиті 4 у порівнянні із Візитом 1 для більшості показників. Статистично не значущою була динаміка pH (<math>p = 0,667</math>). Статистично значуще зменшення (<math>p = 0,021</math>) частки пацієнтів на Візиті 4 у порівнянні з Візитом 1 за наявністю солей в сечі свідчило про нормалізацію у деяких пацієнтів основної групи цього лабораторного показника. Це свідчить на користь відсутності негативного впливу на лабораторні показники біохімічного аналізу крові застосування ЛЗ Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований при лікуванні сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середнього ступеню важкості.</p> <p>5.2. В контрольній групі при аналізі кількісних значень лабораторних показників загального аналізу сечі не було виявлено статистично значущих змін на Візиті 4 у порівнянні із Візитом 1 для більшості показників. Статистично не значущою була динаміка pH (<math>p = 0,667</math>) і частки пацієнтів з наявністю солей у сечі (<math>p = 0,070</math>). Це свідчить про відсутність негативного впливу на лабораторні показники біохімічного аналізу крові застосування препаратів Назонекс®, спрей назальний, дозований 50 мкг/доза та Назол®, спрей назальний 0,5 мг/мл при лікуванні сезонного та/або цілорічного алергічного риніту середнього ступеню важкості.</p> <p><b>6. На основі аналізу результатів оцінки безпеки і переносимості лікарем дослідником</b></p> <p>6.1. На Візиті 4, після закінчення курсу лікування, переносимість була оцінена як: «добра» у 23 (51,1 %) пацієнтів основної групи і у 18 (40,0 %) пацієнтів контрольної групи, «задовільна» у 22 (48,9 %) пацієнтів основної групи і у 27 (60,0 %) пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами є статистично не значущими (<math>p = 0,397</math>).</p> <p>6.2. На Візиті 6, після закінчення 10-ти денного періоду спостереження, переносимість за цей період була оцінена як: «добра» у 42 (95,5 %) пацієнтів основної групи і у 44 (97,8 %) пацієнтів контрольної групи, «задовільна» у 2 (4,5 %) пацієнтів основної групи і у 1 (2,2 %) пацієнта контрольної групи. Відмінності між групами є статистично не значущими (<math>p = 0,616</math>).</p> <p>6.3. Отримані результати свідчать про добру і задовільну переносимість досліджуваних ЛЗ.</p> |
| 22. Висновок (заклучення) | <p>1. Комбінований лікарський засіб <b>Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований для місцевого застосування</b> є лікарським засобом з доведеною ефективністю в лікуванні пацієнтів з сезонним та/або</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>цілорічним алергічним ринітом середньо-тяжкого ступеню при застосуванні у дозуванні по 2 впорскування в кожний носовий хід 2 рази на день (о 8.00 та 20.00) протягом 3 днів, а з 4 по 7 день лікування – по 1 впорскуванню в кожний носовий хід 2 рази на день (о 8.00 та 20.00).</p> <p>2 Комбінований лікарський засіб <b>Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований</b> є безпечним і добре переноситься при застосуванні хворими на алергічний риніт середньо-тяжкого ступеню при застосуванні у дозуванні по 2 впорскування в кожний носовий хід 2 рази на день (о 8.00 та 20.00) протягом 3 днів, а з 4 по 7 день лікування – по 1 впорскуванню в кожний носовий хід 2 рази на день (о 8.00 та 20.00).</p> <p>3. Комбінований лікарський засіб <b>Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований для місцевого застосування</b> не спричиняв у хворих на алергічний риніт клінічно значущих змін у їх загальному стані, не спостерігалось клінічно значущих змін АТ, ЧСС, ЧД та лабораторних показників крові та сечі при застосуванні вищезазначених доз <b>Метаспрей Актив</b> протягом 7 днів.</p> <p>4. Побічні реакції, які спостерігались у хворих на алергічний риніт при застосуванні комбінованого лікарського засобу <b>Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований для місцевого застосування</b>, були передбаченими (описані в інструкціях для медичного застосування зареєстрованих однокомпонентних препаратів, які входять до складу ДЛЗ Метаспрей Актив), короткотривалими, проходили самостійно, без наслідків для здоров'я пацієнтів та не вимагали застосування додаткових лікувальних заходів; зв'язок зазначених ПР із застосуванням ДЛЗ був визначений як безперечний або ймовірний.</p> <p>5. За отриманими характеристиками ефективності та безпеки комбінований лікарський засіб <b>Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований для місцевого застосування</b> може бути рекомендований до реєстрації для медичного застосування за показаннями «сезонний та/або цілорічний алергічний риніт середньо-тяжкого ступеню».</p> <p>5. Комбінований лікарський засіб <b>Метаспрей Актив, спрей назальний, дозований для місцевого застосування</b> може бути також рекомендований для подальшого дослідження його ефективності, безпечності та переносимості в дослідженні із залученням пацієнтів із патологією запальною характеру порожнини носа та навколоносових синусів.</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
(підпис)  
Заст директора ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» Перемот З.П.  
(П.І.Б.)