| | |
|---|---|
| | Додаток 30<br>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 |

**Звіт про клінічні випробування**

| | |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності, номер реєстраційного посвідчення): | БРІМОФТАЛ |
| 2. Заявник | БРУСЧЕТТІНІ – С.Р.Л., Італія |
| 3. Виробник | Фарма Штульн ГмбХ, Німеччина<br>ТОВ «Сантоніка», Литва |
| 4. Проведені дослідження: | так ні якщо ні, обґрунтувати. |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Гібридний лікарський засіб однокомпонентний<br>Подання на розгляд гібридного лікарського засобу згідно з Директивою ЄС 2001/83/ЕС |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | Одноцентрове, однодозове, плацебо контрольоване, подвійне, приховане, послідовне, трьох періодове, перехресне дослідження щодо ефекту двох різних форм бримонідину на внутрішньо очний тиск протягом доби у здорових пацієнтів<br>2005-000536-24 |
| 6. Фаза клінічного випробування | І фаза досліджень з біоеквівалентності |
| 7. Період проведення клінічного випробування | Початок дослідження: 06.06.2005<br>Завершення дослідження: 22.02.2006 |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | Німеччина |
| 9. Кількість досліджуваних | на 40 здорових чоловіках та жінках, за яким слідував проміжний аналіз (частина І). 40 додаткових суб'єктів повинні бути залученими, якщо проміжний аналіз не зможе продемонструвати біоеквівалентність на перший погляд (частина ІІ). |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | Біоеквівалентність була продемонстрована з точки зору фармакодинамічних кінцевих точок, оскільки системна доступність бримонідину була замалою, щоб підтвердити фармакокінетику. Примітка щодо керівництва щодо дослідження біодоступності та біоеквівалентності пропонує використання фармакодинамічної кінцевої точки як сурогату для ефективності у даному випадку.<br>Метою даного дослідження є встановлення ефекту тестованого продукту та продукту порівняння на внутрішньо очний тиск, порівняно з плацебо та з метою досягнути біоеквівалентності тестованого та референтного поєднання з точки зору рівня та ступеню сумарного ефекту (кінцевого результату) , який очікувався в якості різниці між внутрішньо очним тиском після плацебо та після прийому ЛЗ. |

| | |
|---|---|
| 11. Дизайн клінічного випробування | Одноцентрове, однодозове, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, рандомізоване, трьох періодове, з перехресним дизайном, з фазою виведення не менше 1 тижня, на 40-ка здорових чоловіках та жінках, за яким слідував проміжний аналіз (частина I). Якщо проміжний аналіз не зміг продемонструвати біоеквівалентність на перший погляд, 40 додаткових суб'єктів повинні були бути залученими (частина II). |
| 12. Основні критерії включення | У дослідженні взяли участь здорові чоловіки та жінки європеоїдної раси від 18 до 55 років |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | Бримонідин тартрат, розчин 2 мг/мл,<br>виробництва Фарма Штульн ГмбХ, Німеччина<br>Серія № 041253 |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | Алфаган®, розчин, 2 мг/мл, виробництва Аллерган Фармасьютикалс Ірландія Лтд, Ірландія (власник РП: Фарм-Аллерган ГмбХ, Німеччина)<br>Серія № E39710 |
| 15. Супутня терапія | Не застосовано |
| 16. Критерії оцінки ефективності | Біоеквівалентність очікувалась за умови, що (100 (1-2 α)% довірчий інтервал на різницю TEST-REFERENCE області під кривою результату в оціночному інтервалі 12 годин (δAUECPLO-12) був включений при діапазоні прийнятних значень +/- 5,8 mmHg*h, що відповідає усередненим середньо арифметичним пропорціям в межах 80%-120%.<br>Для δEPLmax був встановлений діапазон прийнятних значень в +/- 1,64 mmHg (що відповідає 25 % δEPLmax порівняння). Розширений діапазон прийнятних значень для рівня вимог був вмотивований фактом, що вища варіабельність максимального результату не мала впливу на безпеку профілю бримонідину. Для ефективності більшу вагу має тривалість адекватного зменшення внутрішньо очного тиску, ніж максимальне зменшення.<br><br>Діапазон прийнятних значень був встановлений за лінійною шкалою так як негативний результат міг бути отриманий та дані були передбачені в якості норми, замість розподілених за приписом. |
| 17. Критерії оцінки безпеки | Під час проведення дослідження про жодні серйозні чи небезпечні для життя побічні реакції не повідомлялося. |
| 18. Статистичні методи | Згідно дизайну дослідження |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | Стать: чоловіча та жіноча<br>Вік: 18- 55 рр.<br>Расова приналежність: європеоїдна раса |

| | |
|---|---|
| 20. Результати ефективності | У підсумку, співвідношення користь/ризик бримонідину тартрату сприятливе, його профіль ефективності та безпеки вказує на те, що він може бути корисним терапевтичним засобом в офтальмології. |
| 21. Результати безпеки | Досліджуваний та референтний лікарський засіб порівняли з огляду на їх безпеку та переносимість.<br>Під час дослідження не було зафіксовано летальних випадків чи значних побічних реакцій. |
| 22. Висновок | У ході проведення дослідження з біоеквівалентності було доведено, що лікарський засіб Бримонідин тартрат, розчин 2 мг/мл, виробництва Фарма Штульн ГмбХ, Німеччина є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Алфаган®, розчин, 2 мг/мл, виробництва Аллерган Фармасьютикалс Ірландія Лтд, Ірландія (власник РП: Фарм-Аллерган ГмбХ, Німеччина). Характеристика бримонідину тартрату чітко викладена у Короткій характеристиці лікарського засобу, а його показання та застереження щодо застосування обґрунтовані фармакологічними властивостями.<br>У підсумку, співвідношення користь/ризик бримонідину тартрату сприятливе, його профіль ефективності та безпеки вказує на те, що він може бути корисним терапевтичним засобом в офтальмології. |

**Представник заявника в Україні**
**компанії БРУСЧЕТТІНІ – С.Р.Л., Італія**
**Бе фарма, трейдінг, маркетінг, консалтінг, Лтд,**
**товариство з обмеженою відповідальністю, Словенія**
**Уповноважена особа** _____ **О.І.Перехрест**

BE PHARMA D.O.O.
PRODAJA, MARKETING, SVETOVANJE
LJUBLJANA, SLOVENIJA

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): | БРІМОФТАЛ |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | Гібридний лікарський засіб |
| 2) проведені дослідження | так **ні** якщо ні, обґрунтувати<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 2. Фармакологія: | |
| 1) первинна фармакодинаміка | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 2) вторинна фармакодинаміка | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 3) фармакологія безпеки | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 4) фармакодинамічні взаємодії | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 3. Фармакокінетика: | |

| | |
|---|---|
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 2) всмоктування | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 3) розподіл | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 4) метаболізм | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 5) виведення | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 4. Токсикологія: | |
| 1) токсичність у разі одноразового введення | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 2) токсичність у разі повторних введень | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 3) генотоксичність:<br>in vitro | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |

| | |
|---|---|
| in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 4) канцерогенність: | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| довгострокові дослідження | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| короткострокові дослідження<br>або дослідження середньої тривалості | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| додаткові дослідження | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| ембріотоксичність | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| пренатальна і постнатальна токсичність | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 6) місцева переносимість | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС |

| | |
|---|---|
| | (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 7) додаткові дослідження токсичності: | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| антигенність (утворення антитіл) | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| імунотоксичність | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| дослідження механізмів дії | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| лікарська залежність | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| токсичність метаболітів | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| токсичність домішок | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| інше | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення | Не застосовано.<br>Заява на гібридний лікарський засіб відповідно до Директиви ЕС 2001/83/ЕС (Стаття 10 (3)) не вимагає проведення доклінічних досліджень |

**Представник заявника в Україні**
**компанії БРУСЧЕТТІНІ – С.Р.Л., Італія**
**Бе фарма, трейдінг, маркетінг, консалтінг, Лтд,**
**товариство з обмеженою відповідальністю, Словенія**
**Уповноважена особа** _____ **О.І.Перехрест**

BE PHARMA d.o.o.
Prodaja, marketing, svetovanje
Ljubljana, Slovenija