

Non-Clinical Study Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any):	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
2) conducted studies	Yes
<p>2. Pharmacology:</p> <p>Budesonide has a high affinity for the glucocorticoid receptor (GR) and has displayed broad anti-allergic and anti-inflammatory effects in animal studies. The efficacy of budesonide in preclinical animal models and clinical diseases has been well documented over many years.</p>	
1) primary pharmacodynamics	<p><u>Steric Aspects</u> Budesonide is a chiral compound and is developed as racemates. Budesonide is a mixture of about 50/50 of epimer A (22S) and epimer B (22R), both of which possess high glucocorticoid activity. The 22(R) epimer has slightly higher receptor affinity (850-RD-0102), topical-local anti-inflammatory potency (850-RD-0010), and hepatic first-pass inactivation than the 22(S) epimer. The potency of budesonide is in between that of the two epimers. Neither of the epimers has a markedly better topical/local to systemic ratio than budesonide.</p> <p><u>Gluconeogenic Properties and Affinity for Glucocorticoid Receptors</u> Budesonide is a glucocorticoid because it induces glycogen deposition in the liver of adrenalectomized rats (850-RD-0004).</p> <p>The binding affinity of budesonide for GR is at least 2 times higher than triamcinolone acetonide (TAAC) and prednisolone acetonide, and 8 and 200 times higher than dexamethasone and hydrocortisone, respectively (850-RD-0102), however, it is somewhat lower than mometasone furoate and fluticasone propionate (FP).</p> <p>Two main metabolites of budesonide, 6β-OH-budesonide and 15α-OH-prednisolone, have low affinity for the glucocorticoid receptors.</p> <p>The KD for budesonide in human white blood cells is approximately 6×10^{-10} M (Klint and Axelsson 1987). The KD of budesonide for the GR is 0.5 nmol/L. Effective anti-inflammatory concentrations of budesonide are 10 to 100 nmol/L, which are reached in human airways by inhalation.</p> <p><u>Hydrophilicity and Lipophilicity</u> Budesonide was developed to have high intrinsic activity as well as stability against local inactivation in target organs such as the lung and the skin, but with a high systemic inactivation in the liver. At the target organs, an optimal glucocorticoid requires a suitable balance between hydrophilic and lipophilic properties to facilitate cellular uptake of the formulation and subsequent reach of the intracellular GR.</p>

	<p>The solubility of budesonide in water is at least one hundred times higher than beclomethasone dipropionate (BDP), and FP, but lower than that of TAAC and flunisolide.</p> <p>Once inside the cells, budesonide has been shown to transform into highly lipophilic fatty acid, 21-esters (Tunek et al 1997). Although budesonide is less lipophilic than BDP and FP, the budesonide-21 esters (i.e., oleate, stearate, palmitate, and palmitoleate) are 2-3 orders of magnitude more lipophilic than all these steroids including budesonide itself. The intracellular transformation from a steroid to a steroid ester appears to be a unique property of budesonide (Tunek et al 1997). Hence, the lipophilicity of the steroid inside the cells does not necessarily correlate with the water solubility of the steroids. Thus, the airway uptake and intracellular binding of budesonide are improved by its optimal combination of hydrophilic and lipophilic properties (Brattsand 1997). The moderate water solubility enables its dissolution in the epithelial lining fluid whereas the lipophilic property facilitates its intracellular uptake, after which it is partly and reversibly transformed into the much more lipophilic ester form inside the cells.</p> <p><u>Reversible Fatty Acid Esterification</u></p> <p>The retention of inhaled budesonide in the airway tissue as fatty acid esters has been shown in vitro in cells of rat (Wieslander et al 1998a; 850-RD-0360), and human airways (Wieslander et al 1998b) and in vivo in tissues of rat (Miller-Larsson et al 1998; 850-RD-0371) and man (Tunek et al 1997; Thorsson et al 1998; Petersen et al 2001). Inside the cell, budesonide becomes esterified in the C-21 position to form fatty acid esters. This esterification process transforms intact budesonide, which has moderate lipophilicity, into highly lipophilic budesonide-oleate. Budesonide-oleate, which has no measurable glucocorticoid activity, can be hydrolysed by intracellular lipase to release budesonide. This esterification/hydrolysis process is dependent on the budesonide concentration (Tunek et al 1997; Miller-Larsson et al 1998; Wieslander et al 1998a; 850-RD-0360).</p> <p>Recent data has further underlined the importance of this mechanism for the airway selectivity of budesonide (Miller-Larsson et al 1998; Jendbro 2001). The airways, especially trachea, possess a high capacity to form and accumulate budesonide-oleate. Because the intracellular ester pool is small in absolute terms, its subsequent release has just a minor impact on plasma levels of budesonide. Thus, esterification would contribute to the improved selectivity of budesonide for airways and lungs over tissues such as muscle, and also to a favourable risk benefit ratio for budesonide versus other GCs not forming such esters (Skoner 2003).</p>
2) secondary pharmacodynamics	<p>In animal toxicology studies, high doses of budesonide, like other glucocorticoids, have shown effects such as inhibitions of growth and body weight gain, induction of adrenal suppression or lymphoid depletion in lymphoid tissues. The potency of budesonide to induce decreases in growth, adrenal and thymus weights and white blood cell count in mice was similar to that of BDP (850-RD-0041). Repeated administration of budesonide to ovariectomized rats did not</p>

	<p>induce gestagen-like and uterotrophic effects (850-RD-0007, Tunek et al 1997). Budesonide did not change the relaxant effect of theophylline on bronchoconstriction. Overall, budesonide was more potent in local anti-inflammatory effect and weaker in systemic effect including inhibition of pituitary-adrenal gland activities in comparison with other steroids such as BDP.</p>
<p>3) safety pharmacology</p>	<p><u>Cardiovascular System:</u> Budesonide had no effect on arterial blood pressure, heart rate or ECG after a single i.v. dose up to 125 µg/kg in rats. Budesonide (2 µmol/L) also had no effect on inotropic and chronotropic effects on spontaneously beating guinea pig auricles (850-RD-0008).</p> <p><u>Respiratory System:</u> Acute i.v. injection of ≤88 µg/kg of budesonide did not affect pulmonary resistance or compliance (850-RD-0008).</p> <p><u>Renal System:</u> Budesonide did not reduce sodium secretion and urinary volume in sodium- and water-loaded and adrenalectomized rats (850-RD-0009). Thus, budesonide does not have mineralcorticoid activity. Like other glucocorticoids, budesonide enhances potassium secretion and water diuresis (850-RD-0009).</p> <p><u>Central Nervous System (CNS):</u> At an i.p. dose of 40 mg/kg in conscious mice, budesonide had no effects on parameters reflecting CNS and autonomic nervous system activity, skeletal muscle function and pain responses (850-RD-0081).</p>
<p>4) pharmacodynamic interactions</p>	<p>Budesonide did not interact with the bronchorelaxing properties of isoprenaline <i>in vitro</i> (850-RD-0031) or <i>in vivo</i> (850-RD-0008). Budesonide pretreatment did not affect terbutaline-induced skeletal muscle contractions (850-RD-0035), or change the relaxant potency of theophylline on airway smooth muscle (850-RD-0053). To mimic acute intensive treatment of asthma, the potential effect of budesonide (2 mg/kg, p.o.) on the i.v. toxicity of terbutaline -β₂ agonist, noradrenaline (α- and β-agonist) and theophylline was studied in mice (850-RD-0036). No interaction was noted regarding the LD₅₀ of the terbutaline and theophylline, but a slightly enhanced LD₅₀ of noradrenaline was found.</p>
<p>3. Pharmacokinetic properties:</p>	
<p>1) analytical procedures and reports on their validation</p>	<p>Budesonide was analyzed using validated methods based on liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. The limit of quantitation was 0.025 nmol/L at a sample volume of 1 mL. The lower limit of quantification (LLOQ) for budesonide is judged to be appropriate for the purpose of measuring systemic exposures in animals and man.</p> <p>The inhaled doses in the reports were calculated based on the test atmosphere concentrations and the minute volume (adjusted according to body weight). The values thus derived represent only a rough estimate of the “true” dose inhaled by the animals.</p>

<p>2) absorption</p>	<p>Absorption and systemic availability of budesonide have been studied in various species (mouse, rat, dog, rabbit, monkey) after various routes of administration (oral, inhalation, epicutaneous and rectal).</p> <p>Absorption of budesonide in the rat following inhalation or intratracheal (i.t.) instillation was rapid; maximum plasma concentration was observed at the first sampling time point, 5 min, after dosing. Bioavailability was approximately 50% following inhalation of powder (850-RD-0390) and ranged between 42% and 148%, after i.t. instillation. The 148% value may have been due to a drug-drug interaction between budesonide and pentobarbital, an anaesthetic agent used in the study. In an isolated perfused rat lung experiment, 45% of the budesonide dose instilled was absorbed rapidly, within 30 min, while another fraction was absorbed more slowly into the pulmonary circulation, indicating that a fraction of the dose was retained in lung tissue and from there slowly released into circulation (Ryrfeldt et al 1989; 850-RD-0266).</p> <p>In dogs, absorption was also rapid following inhalation of a dry powder aerosol or a nebulized suspension. The maximum plasma concentration, C_{max}, was generally obtained within 15 min, i.e., the first two sampling points. The systemic availability was identical between the two formulations, and ranged between 56% and 60% (850-RD-0376; 850-RD-0402).</p> <p>Oral bioavailability of budesonide is fairly high in the mouse (35%), and the rat (22 to 32%), and lower in the dog (12.7 to 18.6%) and monkey (1.9 to 2.1) (850-RD-0428; 850-RD-0158; 850-RD-0161; 850-RD-0059/2; 850-RD-0330).</p> <p>Published data on the bioavailability of glucocorticoids is scarce. A high bioavailability (more than 50%) was reported in the rat, mouse and dog after oral administration of flunisolide, another glucocorticoid (Chu et al 1979). The oral bioavailability of flunisolide was considerably lower in the rhesus and Cynomolgus monkeys (less than 5%), which is in accordance with the results for budesonide. These data show that there are large interspecies differences in the oral bioavailability of glucocorticoids.</p>
<p>3) distribution</p>	<p>Plasma protein binding of budesonide has been estimated to be approximately 92% in the rat, and >85% in the mouse, dog and human (850-RD-0349). The protein binding of budesonide is similar to that reported for other synthetic glucocorticoids.</p> <p>Extensive tissue distribution, with low distribution in the central nervous system, was observed in whole body autoradiography studies with 3H-budesonide in the mouse following intravenous (i.v.) administration Andersson et al 1986; 850-RD-0002) and in the rat following i.t. instillation (850-TO-0137; 850-RD-0367). Radioactivity was also found in the foetuses and placenta of pregnant animals.</p> <p>The volume of distribution (V_β, L/kg) after i.v. administration was calculated to be approximately 20.3 in the mouse, 4.8 to 9.2 in the rat, 4.7 to 6.9 in the dog and 2.8 L/kg in the monkey.</p>

4) metabolism

The metabolism of budesonide has been investigated both in vitro and in vivo in various species, including man. A good correlation was found between in vitro and in vivo metabolism study results and there are only small qualitative species differences in the metabolic pathways of budesonide.

Budesonide is mainly biotransformed in the liver to polar metabolites. However, extrahepatic metabolism in the intestinal mucosa cannot be ruled out. With the exception of conjugation to sulphate (Meloche et al 2002; Pacifici et al 1994), no metabolism to polar metabolites has been detected in the lung (Andersson and Ryrfeldt 1984). The polar metabolites are excreted in urine and bile in proportions that differ between species.

The metabolic rate of budesonide was similar between mouse and human liver (Andersson et al 1982); no consistent sex difference in metabolic rate has been observed (850-RD-0139; 850-RD-0144). In the rat, the rate was approximately half of that in the mouse and human; also the male liver has a rate 4-8 times higher than the female liver (850-RD-0138; Andersson et al 1982).

The individual biotransformation rates of the two budesonide epimers (22 R and 22S) have also been studied. In the mouse liver, the 22R epimer was transformed 5-6 times as fast, and in the human liver, about twice as fast as the 22S epimer. No such pronounced differences in metabolic rate were found in the rat liver (Andersson et al 1982; 850-RD-0139; 850-RD-0144).

Major metabolic deactivation pathways of budesonide in the liver involve hydroxylation reactions at C22, C23 and C6 (Edsbäcker et al 1983; 850-RD-0173; Edsbäcker et al 1987a). Hydroxylation at C22 is stereoselective as it involves only the 22R epimer. C22-hydroxylation results in the formation of 16 α -hydroxyprednisolone via an intermediary butyrate ester (850-RD-0156; 850-RD-0162; Edsbäcker et al 1987b). Thus, the 16 α ,17 α -acetal group of budesonide is cleaved from the molecule as butyric acid. Hydroxylation at C23 results in the formation of 23-hydroxybudesonide. This pathway preferentially involves the 22S epimer of budesonide. Hydroxylation at C6 results in the formation of 6 β -hydroxybudesonide and involves both epimers of budesonide. Another pathway that may be related to hydroxylation at C6 is the formation of 6,7-dehydro budesonide. In addition to hydroxylation reactions, budesonide can also be reduced in the A-ring in the liver and conjugated with sulphate in the 21-position. However, the latter pathway is considered as a minor route of metabolism.

Hydroxylation of budesonide at the C22 and C6 positions is catalyzed by CYP 3A enzymes in human liver microsomes (850-RD-0320; Jönsson et al 1995). This was shown using specific P450 inhibitors and antibodies as well as correlation analysis of the metabolism with different P450 marker activities. It is likely that hydroxylation at C23 is also catalyzed by CYP3A enzymes.

The biological formation in vitro of the 21-aldehydes of budesonide and cortisol was demonstrated in human, rat and mouse (SC-104766-1). The 21-aldehyde of budesonide and

	<p>cortisol were formed in liver microsomes, and the 21-aldehyde of budesonide is also formed in liver mitochondria, but these metabolic pathways are less prominent than other metabolic pathways in the cell. The metabolism of the 21-aldehydes of budesonide and cortisol in cytosol was rapid. These in vitro results indicate that the capacity to eliminate 21-aldehydes of steroids by the liver enzyme systems is likely to be high if such compounds are administered or formed biologically in vivo. The turnover of the 21-aldehyde of budesonide in human liver tissue calculated from intrinsic clearance values suggested a more rapid disappearance than formation from budesonide.</p> <p>A unique property of budesonide is that in the presence of adenosine-5'-triphosphate (ATP) and coenzyme A, it can undergo reversible conjugation with fatty acids in the lung/airways and probably in many other tissues as well (850-RD-0359; Tunek et al 1997).</p> <p>Budesonide oleate (R=C17H33), palmitate (R=C15H31), linolate (R=C17H31), palmitoleate (R=C15H29) and arachidonate (R=C19H31) have been identified as lipophilic metabolites of budesonide in human lung and liver microsomes (850-RD-0359; Tunek et al 1997). In general, glucocorticoids esterified at the C21 position with fatty acids, have minimal, if any, affinity for the glucocorticoid receptor (Wüthwein et al 1992). The fatty acid conjugates of budesonide are very lipophilic compounds, and studies indicate that they are retained in the cells where they are formed (850-RD-0360/2). However it has been shown that the fatty acid conjugates of budesonide can be hydrolyzed (Tunek et al 1997; 850-RD-0359; 850-RD-0360/2). Thus the reaction is reversible and budesonide activity is recoverable by the action of lipases. The lipophilic metabolites may be regarded as an intracellular pool of inactive budesonide but with recoverable budesonide activity (Jendbro 2001). This may contribute to the long duration of anti-asthmatic effect observed in humans treated with budesonide.</p>
5) elimination	<p>Excretion via faeces was the predominant route of excretion of radioactivity in both the rat and the dog after various routes of administration of 3H-budesonide, indicating extensive biliary excretion. In the rabbit, approximately equal amounts of radioactivity were excreted in urine and faeces. Experiments in rats with bile fistulas (850-RD-0006) and isolated perfused livers (850-RD-0064) confirmed an extensive biliary excretion. No unchanged budesonide was found in the urine or bile samples. This demonstrates an extensive biotransformation of budesonide. After nasal instillation in humans, the major route of excretion was via the urine (850-CR-6003).</p>
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	<p>The main metabolites formed from budesonide in human liver microsomes have been identified as 16α-hydroxyprednisolone and 6β-hydroxybudesonide. These metabolites are formed via the cytochrome P450 (CYP) enzyme system and the isoform(s) responsible for metabolism were identified (850-RD-0320; Jönsson et al 1995). The results indicate that the formation of the major metabolites 16α-hydroxyprednisolone and 6β-hydroxybudesonide from budesonide is catalysed by</p>

	<p>isoenzymes within the CYP3A subfamily. Generally, due to the high potency of budesonide, the doses given in treatment of asthma and rhinitis are very low (0.1 to 1.6 mg) in comparison with most other drug treatments. This would imply that the ability of budesonide to slow down elimination of other CYP3A substrate drugs by competitive inhibition is limited.</p>												
7) other pharmacokinetic studies	N/A												
<p>4. Toxicology: The toxicology of budesonide has been studied in single- and repeated-dose toxicity studies, reproductive toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity studies. Studies in immature animals have also been conducted. Repeat-dose studies were conducted in several species (mouse, rat, rabbit, dog, and monkey) using oral, subcutaneous, epicutaneous, and inhalation routes of administration, for durations up to 12 months. Dimension of pivotal toxicology studies are in line with industry standard.</p>													
1) single-dose toxicity	<p>The acute toxicity of budesonide is similar to that of other potent glucocorticoids such as beclomethasone dipropionate and flucinolone acetonide. LD₅₀ values after inhalation exposure are lower than oral administration.</p> <p>The LD₅₀ vs administration route in different species was:</p> <table border="0"> <tr> <td>Mice</td> <td>>100 mg/kg inhal,</td> <td>>800 mg/kg PO,</td> <td>36-100 mg/kg SC</td> </tr> <tr> <td>Rat</td> <td>> 68 mg/kg inhal,</td> <td>≈400 mg/kg PO,</td> <td>15 mg/kg SC</td> </tr> <tr> <td>Dog</td> <td>> 1 mg/kg inhal</td> <td>N/A</td> <td>NA</td> </tr> </table> <p>N/A: Not available.</p> <p>In mice, the subcutaneous (SC) LD₅₀ is lower with R-epimer of budesonide (32 to 64 mg/kg); than with the S-epimer (250 mg/kg)</p> <p>(Studies - T2897; 850-RD-0221; T1571; T1882; T2896; 850-21-D29; T1881; T2892).</p>	Mice	>100 mg/kg inhal,	>800 mg/kg PO,	36-100 mg/kg SC	Rat	> 68 mg/kg inhal,	≈400 mg/kg PO,	15 mg/kg SC	Dog	> 1 mg/kg inhal	N/A	NA
Mice	>100 mg/kg inhal,	>800 mg/kg PO,	36-100 mg/kg SC										
Rat	> 68 mg/kg inhal,	≈400 mg/kg PO,	15 mg/kg SC										
Dog	> 1 mg/kg inhal	N/A	NA										
2) repeated-dose toxicity	<p><u>Repeat Dose Toxicity Studies in Rats</u> <u>Inhalation Studies:</u></p> <p>In a 14-day dose-ranging study with lactose powder blend (T3260), the inhaled dosages were 0.54, 4.4 and 49 µg/kg/day. Reduced body weight gain and food consumption were observed at 49 µg/kg/day. Reduced thymus weights occurred in all treated males and high dose females. In a 1-month study with lactose powder blend (T3289) the inhaled dosages were 0.28, 3.3 and 43 µg/kg/day. Budesonide was rapidly absorbed and reached C_{max} 0.23 to 0.4 h after dosing completion. Exposure was dose-linear without accumulation or gender difference. The AUCs were 1.4 and 15 nmol.h/L at 3.3 and 43 µg/kg/day, respectively. Glucocorticoid effects were only seen at 43 µg/kg/day and included reduced body weight gain, slightly increased haemoglobin concentration and decreased thymus weight. After one-month of off-dose, all parameters returned to control values. The mid dose, 3.3 µg/kg/day is the no-observable-adverse-effect level (NOAEL).</p> <p>In a 3-month study with a chlorofluoro carbon pressurized metered dose inhaler (CFC pMDI) formulation, the inhaled doses were 29, 105 and 428 µg/kg/day (T841). Glucocorticoid effects included hair loss, reductions in food intake and body weight gain or body weight loss, reduced lymphocytes and WBC, increased neutrophils, and slight,</p>												

transient increases in urea and aspartate aminotransferase (AST), seen mostly in the mid or high dose animals. Reduction in thymus, liver, adrenal and spleen weights correlated with atrophy of thymus and adrenal cortical tissues and reductions in small lymphocytes in spleen, lymph nodes and thymus. Also in females, there was acinar development of mammary tissues with small amounts of secretion. No treatment-related changes in the ultrastructure of pulmonary tissues or tracheal ciliary activity were noted. A NOEL was not identified because glucocorticoid effects were observed at all doses.

In a 12-month study with a CFC pMDI formulation, the inhaled doses were 6.5, 8.5 and 49 µg/kg/day (T1190). Effects observed predominantly in the high dose group were generally similar to those seen in the 3-month study. No effects on respiratory mechanics, blood gas and blood pH were observed, although tracheal mucociliary transport rate suggest slightly greater mucus production in males. The mid dose, 8.5 µg/kg/day, was the NOAEL.

In a 3-month study with a heptafluoropropane (HFA) pMDI formulation, doses were 1.1, 7.5 and 51 µg/kg/day (96199-01). Treatment-related changes, similar after 1 or 3 months of exposure, were minor and occurred only at 51 µg/kg/day; and included hair loss around the head, and reductions in body weight gain, food intake, lymphocyte counts and thymus weights. The only microscopic finding was dermal atrophy and reduced number of deep hair follicles in all high dose males terminated after 1 month. The mid dose, 7.5 µg/kg/day, was the NOAEL.

Oral Studies:

In a 1-month oral toxicity study, rats were given 0.05, 0.5, 5.0 or 50 mg/kg/day (T609). Severe glucocorticoid effects were observed at 5.0 and 50 mg/kg/day, and included severely decreased body weight and food consumption, gastric ulceration, intestinal bleeding, atrophy of the adrenals and lymphoid tissues and mortality (25% at 5.0 mg/kg/day and 100% at 50 mg/kg). Effects observed at 0.05 and 0.5 mg/kg/day included decreased WBC and lymphocyte counts and atrophy of the thymus and adrenals, and increased mammary duct proliferation and secretion. The reference compound, triamcinolone acetonide, given at 5 mg/kg (equimolar as the 5.0 mg/kg/day budesonide dose) produced similar effects. However, triamcinolone acetonide produced more severe gastric lesions than budesonide and killed 83% of the treated rats before study termination. A NOAEL was not established.

Subcutaneous Studies:

A 2-week study (RR800447) at doses of 0.01, 0.1 and 1 mg/kg/day produced weight loss at 1 mg/kg/day and decreased weight gain at 0.01 and 0.1 mg/kg/day, along with dose-related increases in erythroid parameters, reticulocytopenia, and leukocytopenia (with lymphocytopenia and increased neutrophil count). Serum alanine aminotransferase (ALT) and AST activities increased markedly at 1 mg/kg/day, and correlated microscopically with increased perilobular fatty deposition

and focal necrosis of the liver. Dose-related decreases of thymic, splenic and adrenal weights correlated microscopically with severe atrophy of these organs in the high dose animals. In the follow-up 4-week s.c. study (RR800448), budesonide dosages of 0.10, 1.0 and 10 µg/kg/day produced only a slight decrease in lymphocyte counts in the treated males and decreased thymic weights at 10 µg/kg/day. No microscopic changes were observed.

Two 6-month toxicity studies were conducted in rats. The first study (T1233) used dosages of 5, 20 and 80 µg/kg/day and resulted in dose-related decrease in body weight gain, increases in packed cell volume, haemoglobin concentrations and red blood cell (RBC) counts, and marked reductions in total lymphocyte and white blood cell (WBC) counts. Microscopic changes included lymphoid atrophy, panacinar hepatocytic fine vacuolation, and dilation of the uterus. The other study (T1563) used dosages of 0.01, 0.1 and 5.0 µg/kg/day and resulted in only a slight decrease in adrenal weight. Thus, 5 µg/kg/day was confirmed as the NOAEL and 0.1 µg/kg/day was identified as the NOEL for chronic s.c. dosing in rats.

Repeat Dose Toxicity Studies in Rabbits

Subcutaneous and Epicutaneous studies:

Subcutaneous dosing at 25 and 100 µg/rabbit once daily for one month produced slight liver weight increase and slight adrenal weight decrease at the high dose and dose-related adrenal atrophy, thymus regression, and minimal hyperplasia of the endometrium (T611).

Budesonide ointment applied epicutaneously at 100 mg/rabbit for 2 or 6 months: at 0.025% or 0.1% in the 2-month study (T610), and 0.025 or 0.01% in the 6-month study (T799), produced a slight liver weight increase (male) and a slight decrease in adrenal weight (female) in the 0.1% group after 2 months. No glucocorticoid effects were found in the 0.025% group at all or in the 0.01% group after 6 months.

Repeat Dose Toxicity Studies in Dogs

Inhalation studies:

Budesonide in a CFC pMDI formulation was administered at nominal dosages (200, 600, or 2000 µg/dog/day) for 6 weeks, and 6 or 12 months. In the 6-week study (T631), atrophy of the thymus, lymph nodes and adrenals occurred at 2000 µg/dog/day. In the 6-month study (T775), WBC counts were decreased in the mid and high dose females and plasma cortisol concentrations were decreased in the high dose group and also in the mid-dose group after 5 months.

Cortical atrophy of the adrenal gland and thymus regression were noted in the high dose group. In the 12-month study (T1199), obesity and alopecia were observed in the high dose group and high dose females showed no signs of being in heat. A shift towards a higher fraction of neutrophils was noted in the high dose females and the activity of alkaline phosphatase (ALP) was increased in both high dose males and females. Suppression of adrenal function was noted in all dose groups, most notably at Week 16. Treatment-related atrophy of the adrenals and lymphoid organs, increased

occurrence of dermatitis and alopecia were noted in the mid and high dose groups. In the high dose animals, there were also obesity and slightly increased liver glycogen and possibly reduced function of the ovaries. No effect on the respiratory tract was observed in any of the studies. A NOAEL was not identified because of the adrenal suppression at all dose levels.

In a 1-month study with budesonide in an HFA pMDI formulation (97119-01), dogs received budesonide HFA at inhaled doses of 10.3, 43.4 µg/kg/day, or budesonide CFC at an inhaled dose of 76.4 µg/kg/day. Dose-related glucocorticoid effects such as reduction in body weight gain, suppression of adrenal function, increase in liver weight, and decreases in thymic and adrenal weights were observed in all three treated groups. Also, there was a dose-related increase in the incidence and severity of hepatocytic glycogen deposits and thymic and adrenal cortical atrophy. Testicular tubular atrophy was observed in both the vehicle and budesonide-treated groups, although the finding was more prevalent in the CFC pMDI group. No local toxicity or irritation in the respiratory tract was noted.

Oral Studies:

In a one-month oral toxicity study (T617), budesonide dosages of 10, 100 and 1000 µg/kg/day were administered. An additional group of dogs received beclomethasone dipropionate (1000 µg/kg/day) for comparison. Glucocorticoid effects, observed at 1000 µg/kg/day and the reference groups, included atrophy of the adrenals and lymphoid tissues, slight fatty deposit in the myocardium, increased glycogen in the liver and liver enlargement. In the mid-dose group, only adrenal and thymus atrophy and slight liver enlargement were noted. The low dose, 10 µg/kg/day was the NOAEL.

Repeat-Dose Toxicity Studies in Monkeys

Oral Studies:

Two oral toxicity studies in monkeys have been conducted with budesonide formulated in a controlled ileal release formulation (Budesonide CIR).

In the 4-week dose-finding study (T2507), monkeys were given budesonide in gelatin capsules once daily at 0.1, 0.33 and 1 mg/kg/day. No treatment-related effects were observed. Cmax was achieved 3 h after dosing and the exposure was dose-proportional. No accumulation or sex difference in exposure was noted.

In the 6-month study, monkeys were given budesonide CIR in gelatin capsules at 0.5, 2.0 and 5.0 mg/kg/day (T2760). A dose-related increase in plasma concentration was observed. Glucocorticoid effects observed in the mid and high dose animals included body weight loss or lower body weight gain, and slightly reduced plasma cortisol concentrations. Additional effects observed in the high dose animals were elevated plasma protein (and globulin) and glucose, increased liver weight and decreased adrenal weights. Microscopically, reduced thymus cellularity was noted in 2 high dose males and reduced adrenal cortical width was

	noted in all treatment groups in a dose-related manner. The low dose, 0.5 mg/kg/day, is considered the NOAEL.
3) genotoxicity: <i>in vitro</i>	Budesonide has been evaluated in a battery of genotoxicity tests, including the bacterial reverse mutation in <i>Salmonella</i> (T1198; T1599), mammalian gene mutation in mouse lymphoma cells (T1627), unscheduled DNA repair in rat hepatocytes (T1688), chromosome aberrations in human peripheral blood lymphocytes (T1626), and <i>Drosophila</i> sex-linked lethal test (T1654). Budesonide did not have a positive effect in any of the tests.
<i>in vivo</i> (including additional toxicokinetics assessment)	Budesonide showed no mutagenic activity in the CD-1 mouse bone marrow micronucleus test, orally dosed at 12.5 and 100 mg/kg (T1208).
4) carcinogenicity:	The carcinogenic potential of budesonide was evaluated in long term mouse and rat studies.
long-term studies	<p><u>Chronic Drinking Water Study (91 weeks) in Mice (T1535):</u> Based on the findings from a 3-month dose ranging study (T1217), Budesonide was administered in the drinking water for 91 weeks to three groups of CD-1 mice at dose levels of 10, 50 and 200 µg/kg/day. A statistically significant dose-related decrease in survival was noted for the males only. All other evaluation criteria were comparable in all groups. Upon microscopic examination, a variety of spontaneous lesions was observed which were not related to treatment. No carcinogenic effect was present.</p> <p><u>Chronic Drinking Water Studies (104 Weeks) in Rats:</u> Following a 3-month dose ranging study (T1216), three carcinogenicity studies in rats were conducted; all of which tested at a high dose of 50 µg/kg/day.</p> <p>The first study (T1557) was conducted in Sprague-Dawley rats at dosages of 10, 25 and 50 µg/kg/day. There were statistically significant increases in astrocytomas in males at 50 µg/kg/day, and primary hepatocellular neoplasms in males at 25 and 50 µg/kg/day, compared to the concurrent control. Because the incidences of brain tumours in control Sprague-Dawley animals tended to be variable, two additional studies were conducted.</p> <p>The 2nd study (T1996) was conducted in male Fischer-344 rats, which have a low and less variable incidence of glioma than Sprague-Dawley rats, and compared budesonide (50 µg/kg/day) with equimolar of prednisolone and triamcinolone. Only brain and spinal cord were examined microscopically. Primary brain tumour (glioma) was not detected in animals given budesonide or prednisolone, and only one incidence was seen in the triamcinolone-treated animals.</p> <p>The 3rd study (T1997) was conducted in male Sprague-Dawley rats in the same laboratory as the 1st study, and also included equimolar prednisolone and triamcinolone for comparison with budesonide at 50 µg/kg/day. Both the brain and liver were evaluated microscopically. Budesonide and reference compounds did not induce increase in central nervous system tumours in male Sprague-Dawley rats. However all three compounds were weakly tumorigenic in</p>

	male rat liver. The liver effect is attributable to the pharmacologic effect of the glucocorticoids.
short-term studies or mid-term studies	No short or medium term carcinogenicity studies were conducted as long term studies were conducted in two species.
additional studies	(the two additional studies conducted in rat are described above).
5) reproductive and developmental toxicity:	Reproductive and developmental toxicity studies included a fertility study in rat, embryofetal toxicity studies in rat and rabbit and a peri- and post-natal study in rat. Studies in juvenile animals were conducted in rat and dog.
effect on fertility and early embryonic development	In a fertility and peri- and post-natal development study in rats (T833) budesonide was administered s.c. at dosages of 5, 20 and 80 µg/kg/day to female rats for 10 weeks (2 weeks before mating, thru gestation, until 3 weeks post partum), and to males for 11 weeks (9 weeks before mating and during mating) to assess reproductive performance and peri- and post-natal development. There was no effect on mating performance. Conception rate was slightly decreased in the high dose group. At doses ≥20 µg/kg/day, maternal weight gain was decreased along with decreases in pre- and post-natal survival at birth and during lactation. The low dose, 5 µg/kg/day, was the NOEL for both maternal and foetal effects.
embryotoxicity	In an embryofoetal toxicity study in rats (T824), no teratogenic effect was detected at nominal inhaled dosages of 10, 50 and 100-250 µg/kg/day, although a slight but significant decrease in foetal weight was observed at the high dose. In a separate study (T720) in rats in which budesonide was administered s.c. at 20,100 and 500 µg/kg/day, teratogenic effect was detected at 100 and 500 µg/kg/day. In the rabbits administered budesonide s.c., teratogenic effect was seen at 25 and 125 µg/kg/day but not at 5 µg/kg/day (T721).
prenatal and postnatal toxicity	In a peri- and post-natal study (T834) in rats in which budesonide was administered s.c. at 5,20 and 80 µg/kg/day, a decrease in body weight gain during gestation as well as a decrease in foetal survival and growth during the lactation period were observed at ≥ 20 µg/kg/day. No adverse effects on either the dams or the offspring were observed at 5 µg/kg/day.
studies in which the drug is administered in the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed	Three studies in young rats have been performed: two inhalation studies of 1- and 6-month durations used the budesonide nebuliser suspension and a 3-month study used s.c. injection. Two inhalation studies in young dogs of 3-month duration, using the budesonide nebuliser suspension, have also been conducted. In the studies with budesonide nebuliser suspension, 10-day old rats at study start received an average of 2.1, 9.7 or 47 µg/kg/day for 1 month (96249-02). Glucocorticoid-related effects were mostly observed at 47 µg/kg/day and included reduced body weight gain, atrophy of lymphoid tissues, and reduction of BALT (bronchial associated lymphoid tissue).

	<p>The NOEL was 2.1 µg/kg/day. In the 6-month study (97071-01), 25-day old rats at study start received an average of 7.3 or 211 µg/kg/day. Glucocorticoid effects on the thymus, spleen, lymph nodes were observed at 211 µg/kg/day mostly, and no effect on BALT was observed. The low dose, 7.3 µg/kg/day was approximately the NOEL as only a small number of animals were affected, and the effects were minimal. In both studies, no respiratory tract irritation was observed.</p> <p>In the 3-month study (T1817), 6- to 7day-old rats were given budesonide s.c. at dosages of 0.2, 2 and 20 µg/kg/day. Triamcinolone acetonide (20 µg/kg/day) was used for comparison. Dose-related effects on growth and body weights were noted. During the third week, 4 high dose animals in the budesonide group and 3 animals in the triamcinolone acetonide group died; the cause of death was gastrointestinal haemorrhage. Glucocorticoid effects were also noted in haematology and blood chemistry parameters and in histology of lymphoid tissues and thymus, which tended to be more severe in the triamcinolone acetonide group. The mid dose, 2 µg/kg/day was the NOAEL. Overall, effects seen in young rats were similar to those seen in adult rats.</p> <p>Two 3-month inhalation studies in young dogs have been performed with budesonide nebuliser suspension. The dogs were two weeks old in one study (97214-1) and approximately 5 weeks old in the other (97058-01) at study start. The dosages were similar: 1.6, 8 and 40 µg/kg/day with the 5-week old and 1.8, 7.5 and 37 µg/kg/day with the 2-week old pups. Both studies showed dose-related glucocorticoid effects, such as reduction in body weight gain, suppression of ACTH-stimulated release of cortisol, and reduction in blood lymphocytes. In the study in 5-week old pups, immune-suppression from the treatment might have attributed to parvovirus infection and early termination of a moribund high dose female. Effects observed in the surviving animals included atrophy of lymphoid organs and adrenals, and liver hepatocyte rarefaction, mostly in the high dose animals. In the study in 2-week old pups, there was also erythroid and myeloid depletion of the bone marrow in the high dose group and a shift toward higher myeloid to erythroid ratio in all treated males and mid and high dose females. No effect on respiratory tract was found in either study. Overall, effects seen in young dogs were consistent with glucocorticoid effects seen in adult animals.</p> <p>In conclusion, the glucocorticoid effects of budesonide were similar between young and adult animals.</p>
6) local tolerance	<p>A number of the inhalation toxicology studies were conducted using the Budesonide Nebuliser Suspension formulation. In the 1-month inhalation study in 10-day old rats, no effects on the respiratory tract were noted with the exception of a dose related reduction in BALT (bronchus associated lymphoid tissue), which is an expected pharmacological effects of the drug (96249). In the 6-month inhalation study in young rats (25-day old), no findings were noted in the airways of animals including animals exposed to an excipients only formulation. (97071). And, no</p>


	<p>morphological changes were seen in the respiratory tract in the 3-month studies in young dogs (97214, 97058).</p> <p>Additionally, Budesonide has been evaluated for skin, eye and nasal irritation (RR800774, 80063, 81052, 80071, 81051, 83079, 79010, 79024). The formulations of budesonide used in those studies consisted of cream (in a vehicle of white Vaseline, liquid paraffin, cetostearyl alcohol, cetomacrogol 1000, citric acid, sodium acid, sorbic acid water) or ointment (in a vehicle of propylene glycol, white wax, liquid paraffin and white Vaseline).</p> <p>Budesonide was not irritating to the rat or pig skin and only caused slight, transient erythema in rabbit skin.</p> <p>Budesonide cream or ointment caused only mild and transient conjunctival hyperaemia in rabbit eye when applied daily for 20 days. A slight, persistent corneal opacity was seen in one rabbit in a 5-day study with budesonide solution.</p> <p>Budesonide did not cause nasal irritation in dogs when given via inhalation (in sorbitan trioleate and Freon) at 2x200 µg or 2x400 µg/day once daily for 3 months.</p>
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody production)	<p>Antigenicity studies have not been conducted because there was no evidence of such immunological effects of budesonide in repeat dose toxicity studies or in clinical trials.</p>
immunotoxicity	<p>Specific immunotoxicity studies have not been conducted because the design of the general toxicity studies was considered sufficient to assess the immunotoxic potential of budesonide.</p>
mechanistic study	<p>Mechanistic studies have not been conducted, as the principle nonclinical findings observed are widely recognised as being related to glucocorticosteroid activity.</p>
drug dependence	<p>Dependence studies have not been conducted because there was no conclusive evidence of any adverse effects on the central and peripheral nervous systems in safety pharmacology and repeat dose toxicity studies, or in clinical trials.</p>
toxicity of metabolites	<p>No specific studies were conducted with budesonide metabolites, as all major metabolites of budesonide identified in humans were present in rats and/or dogs</p>
toxicity of impurities	<p>The impurities/degradation products of budesonide have been qualified in toxicology studies. The specific related substances in budesonide drug products are 16-α-hydroxyprednisolone, 16,17-dehydro-21-hydroxyprednisolone, Dhombudesonide, 14,15-dehydrobudesonide, 11-ketobudesonide, and 21-aldehyde of budesonide.</p> <p>Two of the budesonide degradation products, 21-aldehyde of budesonide and ARD200738XX (16,17-dehydro-21-hydroxyprednisolone) which is a part of the peak constituting Degradant B have been evaluated for genotoxicity. 21-Aldehyde of budesonide was mutagenic in the Ames bacterial reverse mutation test (99289-01),</p>

	<p>equivocal in the human peripheral blood lymphocyte test (93319-01), but was negative in the unscheduled liver DNA synthesis assay (00131-01), and the Syrian embryonic cell (SHE) cell transformation assay (6569-136). AR-D200738XX was negative in the Ames test (01322-01), but was positive in the human peripheral blood lymphocyte test (24820-0-449OECD). Based on the weight of evidence, both impurities are not considered to pose a safety risk to patients using the drug products.</p>
other	<p><u>Excipients:</u></p> <p>Budesonide nebuliser suspension contains the inactive constituents: citric acid, sodium citrate, disodium edetate, polysorbate 80, sodium chloride, and water.</p> <p>Inclusion of this formulation in a number of the inhalation toxicology studies conducted (1-month inhalation study in young rats, 96249, 6-month inhalation study in young rats, 97071, and two 3-month studies in young dogs, 97214, 97058), confirmed the safety of this formulation.</p>
5. Conclusions on non-clinical study	<p>Pharmacology of budesonide has been characterized extensively in animal models. Studies in human volunteers and patients have confirmed its anti-inflammatory effects. Inhaled budesonide has a better ratio between the topical anti-inflammatory effects and systemic glucocorticoid activities than other glucocorticoids, enabling it to achieve efficacy in maintenance treatment of asthma, while minimizing systemic effects. Budesonide has been shown to undergo reversible esterification with fatty acids in the airways, which prolongs retention of budesonide and result in a long duration of action within the airways/lung.</p> <p>Budesonide is rapidly absorbed from the airways into the systemic circulation. The mean systemic bioavailability is >50% in the dog and rat after inhalation. The plasma protein binding is between 85% to 92% in the laboratory species. The tissue distribution of radioactivity from 3H-budesonide is extensive and included endocrine organs, fetuses and placenta of pregnant animals. Low distribution into brain and spinal cord was noted. Budesonide is rapidly eliminated in all species investigated, due to extensive hepatic metabolism catalysed by CYP 3A. A small fraction of the dose administered to the lung is retained in the trachea and/or lung for a longer time period. The retained fraction consists largely of budesonide 21-fatty acid conjugates, from which budesonide activity is recoverable by the action of lipases. The pharmacokinetic properties, principally the formation of fatty acid conjugates in the airways and the rapid metabolic clearance in the liver, may have attributed to the favourable ratio in topical/systemic properties of the drug. Excreted metabolites are mainly found in faeces via biliary excretion after dosing by various routes in rats and dogs. In the rabbit, equal amounts are excreted in urine and faeces. No unchanged budesonide has been found in urine or bile. Data on the ADME of budesonide in man has confirmed that the selection of animal species used in the toxicological testing was appropriate.</p> <p>The general toxicity of budesonide in the laboratory animal</p>

species is consistent with its pharmacologic effects or exaggerated pharmacological effects. The toxicity, which is dependent on the dose and exposure duration, is similar among the laboratory species regardless of the route of administration or the excipients. Most frequently observed effects have included lymphoid atrophy in the spleen and thymus, adrenal suppression, decreased circulating lymphocytes and increased liver enzymes. Liver necrosis and gastric ulcer have also been observed at high doses. Budesonide is not genotoxic and was not carcinogenic in the mouse. The liver tumours observed in the rat are consistent with a class effect and have no clinical relevance. Similarly, the effects of budesonide on embryo-foetal development are consistent with the class effect of glucocorticoids in animals and have no clinical relevance.

In conclusion, the clinical use of budesonide nebuliser suspension is supported by the extensive preclinical safety database of budesonide.

Applicant (Marketing Authorization Holder)



(signature)
IAN N. ROBINSON

(full name)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація:	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
2) Проведені дослідження	Так
2. Фармакологія	
Будесонід володіє високою спорідненістю до глюкокортикоїдного рецептора (ГР) та в дослідженнях на тваринах було показано його широкі протиалергічний та протизапальний ефекти. Ефективність будесоніду на доклінічних моделях тварин і при клінічних захворюваннях була добре задокументована протягом багатьох років.	
1) Первинна фармакодинаміка.	<p><u>Стеричні аспекти</u> Будесонід — це хіральна сполука, що виробляється у вигляді рацематів. Будесонід є сумішшю епімеру А (22S) та епімеру В (22R) у співвідношенні приблизно 50/50, обидва з яких мають глюкокортикоїдну активність. Епімер 22 (R) характеризується трохи вищими спорідненістю з рецептором (850-RD-0102), місцевою протизапальну дією (850-RD-0010) та інактивацію «першого проходження» в печінці, ніж епімер 22 (S). Активність будесоніду знаходиться в діапазоні між цими двома епімерами. Жодному з епімерів не властиве помітно краще співвідношення місцевої дії до системної дії, порівняно з будесонідом.</p> <p><u>Глюконеогенні властивості та спорідненість з глюкокортикоїдними рецепторами</u> Будесонід є глюкокортикоїдом, тому що він спричиняє відкладення глікогену в печінці адреналектомованих щурів (850-RD-0004).</p> <p>Спорідненість зв'язування будесоніду з ГР є принаймні вдвічі вищою, ніж у триамцинолону ацетоніду (ТААЦ) та преднізолону ацетоніду, та в 8 і 200 разів вищою, ніж у дексаметазону та гідрокортизону відповідно (850-RD-0102), проте вона є незначно нижчою, ніж у мометазону фууроату та флутиказону пропіонату (ФП).</p> <p>Два основних метаболіти будесоніду, 6β-ОН-будесонід і 15α-ОН-преднізолон, володіють низькою спорідненістю з глюкокортикоїдними рецепторами.</p> <p>Константа дисоціації (K_d) для будесоніду в лейкоцитах людини становить приблизно 6×10^{-10} М (Klint and Axelsson 1987). K_d будесоніду для ГР становить 0,5 нмоль/л. Ефективні протизапальні концентрації будесоніду становлять від 10 до 100 нмоль/л, які досягаються в дихальних шляхах людини при інгаляції.</p> <p><u>Гідрофільність і ліпофільність</u> Будесонід було розроблено як сполуку з високою внутрішньою активністю, а також стійкістю до місцевої інактивації в органах-мішенях, таких як легені та шкіра, але з високою системною інактивацією в печінці. При потраплянні до органів-мішеней оптимальний глюкокортикоїд має володіти відповідним балансом між гідрофільними та ліпофільними властивостями для полегшення клітинного поглинання препарату та подальшого досягнення внутрішньоклітинного ГР.</p>

Розчинність будесоніду в воді є принаймні в сто разів вищою, ніж у беклометазону дипропіонату (БДП) та ФР, але нижчою, ніж у ТААЦ і флунізоліду.

Опинившись всередині клітин, будесонід, як було показано, перетворюється в високоліпофільні 21-ефіри жирних кислот (Tunek et al 1997). Хоча будесонід менш ліпофільний, ніж БДП та ФП, складні ефіри будесоніду-21 (тобто олеат, стеарат, пальмітат і пальмітолеат) на 2-3 ступені ліпофільніші, ніж усі ці стероїди, включно з будесонідом. Внутрішньоклітинне перетворення стероїду в складний ефір стероїду, ймовірно, є унікальною властивістю будесоніду (Tunek et al 1997). Отже, ліпофільність стероїду всередині клітин не обов'язково корелює з розчинністю стероїдів у воді. Таким чином, захоплення будесоніду дихальними шляхами та внутрішньоклітинне зв'язування покращуються за рахунок оптимального поєднання його гідрофільних і ліпофільних властивостей (Brattsand 1997). Помірна розчинність у воді робить можливим його розчинення в рідині епітеліальної тканини, у той час як ліпофільні властивості полегшують його внутрішньоклітинне поглинання, після чого він частково та зворотно перетворюється в набагато ліпофільнішу форму складного ефіру всередині клітин.

Оборотна етерифікація жирних кислот

Утримання вдихуваного будесоніду в тканинах дихальних шляхів у вигляді складних ефірів жирних кислот було продемонстровано *in vitro* на клітинах щурів (Wieslander et al 1998a; 850-RD-0360) та дихальних шляхах людини (Wieslander et al 1998b) і *in vivo* в тканинах щурів (Miller-Larsson et al 1998; 850-RD-0371) та людини (Tunek et al 1997; Thorsson et al 1998; Petersen et al 2001). Усередині клітини будесонід етерифікується в позиції C-21 із утворенням складних ефірів жирних кислот. Під час цього процесу етерифікації інтактний будесонід, що володіє помірною ліпофільністю, перетворюється на високоліпофільний будесонід-олеат. Будесонід-олеат, що не володіє вимірюваною глюкокортикоїдною активністю, може піддаватися гідролізу під дією внутрішньоклітинної ліпази з вивільненням будесоніду. Цей процес етерифікації/гідролізу залежить від концентрації будесоніду (Tunek et al 1997; Miller-Larsson et al 1998; Wieslander et al 1998a; 850-RD-0360).

Останні дані ще раз наголосили на важливості цього механізму для селективності будесоніду в дихальних шляхах (Miller-Larsson et al 1998; Jendbro 2001). Дихальні шляхи, особливо трахея, мають високу здатність утворювати та накопичувати будесонід-олеат. Оскільки в абсолютному вираженні внутрішньоклітинних складних ефірів небагато, їх подальше вивільнення чинить лише незначний вплив на рівень будесоніду в плазмі. Таким чином, етерифікація сприятиме підвищенню селективності будесоніду в дихальних шляхах і легенях у порівнянні з тканинами, такими як м'язи, а також сприятиме встановленню сприятливого співвідношення користь/ризик для будесоніду в порівнянні з іншими ГК, що не утворюють такі ефіри (Skoner 2003).

2) Вторинна фармакодинаміка.	<p>У дослідженнях токсикології на тваринах при застосуванні високих доз будесоніду, як і інших глюкокортикоїдів, було продемонстровано такі ефекти, як уповільнення росту та зниження приросту маси тіла, індукція пригнічення надниркових залоз або виснаження лімфоїдної тканини. У мишей здатність будесоніду призводити до уповільнення росту, зменшення маси надниркових залоз та тимуса, а також кількості лейкоцитів була аналогічною такій у БДП (850-RD-0041). Повторне введення будесоніду щурам після оваріектомії не спричинило гестагеноподібних та утеротрофічних ефектів (850-RD-0007, Tunek et al 1997). Будесонід не впливав на розслаблюючу дію теофіліну на бронхоспазм. У цілому будесонід володів потужнішою місцевою протизапальною дією та слабшою системною дією, включно з пригніченням активності гіпофіза та надниркових залоз, у порівнянні з іншими стероїдами, наприклад БДП.</p>
3) Фармакологія безпеки.	<p><u>Серцево-судинна система</u> Будесонід не впливав на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень або ЕКГ після одноразового внутрішньовенного введення дози до 125 мкг/кг у щурів. Будесонід (2 мкмоль/л) також не впливав на інотропні та хронотропні ефекти на вушка передсердь, що спонтанно скорочуються морських свинок (850-RD-0008).</p> <p><u>Дихальна система</u> Однократна внутрішньовенна ін'єкція ≤ 88 мкг/кг будесоніду не впливала на опір легеневих судин або податливість легень (850-RD-0008).</p> <p><u>Ниркова система</u> Будесонід не зменшував секрецію натрію та об'єм сечі у щурів після сольового та водного навантаження та адреналектомізованих щурів (850-RD-0009). Таким чином, будесонід не володіє мінералокортикоїдною активністю. Як і інші глюкокортикоїди, будесонід посилює секрецію калію та водний діурез (850-RD-0009).</p> <p><u>Центральна нервова система (ЦНС)</u> При внутрішньоочеревинному введенні дози 40 мг/кг у мишей, що знаходились у стані свідомості, будесонід не впливав на параметри, що відображають активність ЦНС і вегетативної нервової системи, функцію скелетних м'язів і больові реакції (850-RD-0081).</p>
4) Фармакодинамічні взаємодії	<p>Будесонід не взаємодіяв із бронхорелаксантами властивостями ізопреналіну <i>in vitro</i> (850-RD-0031) або <i>in vivo</i> (850-RD-0008). Попереднє застосування будесоніду не впливало на викликані тербуталіном скорочення скелетних м'язів (850-RD-0035) і не змінювало розслаблюючої активності теофіліну на гладенькі м'язи дихальних шляхів (850-RD-0053). З метою імітації лікування гострого приступу астми, на мишах вивчався потенційний ефект будесоніду (2 мг/кг, перорально) на внутрішньовенну токсичність агоністу тербуталіну-β_2, норадреналіну (α- та β-агоністи) і теофіліну (850-RD-0036). Не було відзначено взаємодії щодо LD_{50} тербуталіну та теофіліну, але було виявлено незначне збільшення LD_{50} норадреналіну.</p>

3. Фармакокінетика	
1) Аналітичні методики та звіти щодо їх валідації.	<p>Будесонід аналізувався з використанням валідованих методів, заснованих на рідинній хроматографії в поєднанні з тандемною мас-спектрометрією. Межа кількісного визначення становила 0,025 нмоль/л при об'ємі проби 1 мл. Нижня межа кількісного визначення (LLOQ) будесоніду вважається придатною для цілей вимірювання системного впливу на тварин і людину.</p> <p>Інгаляційні дози в звітах було розраховано на основі концентрацій у вдихуваному повітрі та хвилинного об'єму дихання (скоригованих відповідно до маси тіла). Отримані таким чином значення відображають тільки приблизну оцінку «істинної» дози, що вдихалася тваринами.</p>
2) Всмоктування.	<p>Всмоктування та системна доступність будесоніду вивчалися в різних видів тварин (миші, щури, собаки, кролі, макаки) після різних способів застосування (пероральний, інгаляційний, підшкірний і ректальний).</p> <p>Всмоктування будесоніду у щурів після інгаляції або інтратрахеальної (і/т) інстиляції було швидким; максимальна концентрація в плазмі спостерігалася в момент першого взяття проби, через 5 хв після застосування. Біодоступність становила приблизно 50 % після інгаляції порошку (850-RD-0390) і коливалася від 42 % до 148 % після і/т інстиляції. Значення 148 % могло бути пов'язаним з лікарською взаємодією будесоніду та пентобарбіталу, анестетика, використаного в дослідженні. В експерименті з ізольованим перфузійним пошкодженням легень у щурів 45 % введеної дози будесоніду всмоктувалося швидко, протягом 30 хвилин, у той час як інша фракція всмоктувалося повільніше в легеневий кровообіг, що вказує на те, що частина дози залишилася в легеневих тканинах і звідти повільно вивільнялася в кровообіг (Ryrfeldt et al 1989; 850-RD-0266).</p> <p>У собак всмоктування також було швидким після інгаляції сухого порошкового аерозолу або суспензії за допомогою небулайзера. Максимальна концентрація в плазмі Стах, як правило, досягалася протягом 15 хв, тобто в перших двох точках відбору проб. Системна доступність була ідентичною для двох лікарських форм та коливалася від 56 % до 60 % (850-RD-0376; 850-RD-0402).</p> <p>Пероральна біодоступність будесоніду є досить високою у мишей (35 %) і щурів (від 22 до 32 %), та нижчою у собак (від 12,7 до 18,6 %) і макак (від 1,9 до 2,1 %) (850 RD-0428; 850-RD-0158; 850-RD-0161; 850-RD-0059/2; 850-RD-0330).</p> <p>Опублікованих даних щодо біодоступності глюкокортикоїдів небагато. Після перорального застосування флунізоліду, іншого глюкокортикоїду, повідомлялося про високу біодоступність (більш 50 %) у щурів, мишей та собак (Chu et al 1979). Пероральна біодоступність флунізоліду була значно нижчою у макак-резусів і яванських макак <i>Сynomolgus</i> (менше 5 %), що узгоджується з результатами для будесоніду. Ці дані показують, що існують великі міжвидові</p>

	відмінності в пероральній біодоступності глюкокортикоїдів.
3) Розподіл.	<p>Зв'язування будесоніду з білками плазми становить приблизно 92 % у щурів та >85 % у мишей, собак і людини (850-RD-0349). Зв'язування з білками будесоніду аналогічно зв'язуванню з білками інших синтетичних глюкокортикоїдів.</p> <p>Значний розподіл у тканинах та низький розподіл у центральній нервовій системі спостерігалися в авторадіографічних дослідженнях всього організму при застосуванні 3H-будесоніду в мишей після в/в введення (Andersson et al 1986; 850-RD-0002) та у щурів після і/т інстиляції (850-TO-0137; 850-РД-0367). Радіоактивність також була виявлена у плода та в плаценті вагітних тварин.</p> <p>Об'єм розподілу (V_b, л/кг) після в/в введення становив приблизно 20,3 у мишей, від 4,8 до 9,2 у щурів, від 4,7 до 6,9 у собак та 2,8 л/кг у макак.</p>
4) Метаболізм.	<p>Метаболізм будесоніду вивчався як <i>in vitro</i>, так і <i>in vivo</i> у різних видів тварин, включно з людиною. Було виявлено достатню кореляцію між результатами досліджень метаболізму <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>, і між різними біологічними видами є лише невеликі якісні відмінності в метаболічних шляхах будесоніду.</p> <p>Будесонід в основному метаболізується в печінці до полярних метаболітів. Однак не можна виключати позапечінковий метаболізм у слизовій оболонці кишечника. За винятком кон'югації з сульфатом (Meloche et al 2002; Pacifici et al 1994), у легенях не виявлено метаболізму полярних метаболітів (Andersson and Ryrfeldt 1984). Полярні метаболіти виводяться із сечею та жовчю в пропорціях, які розрізняються в різних біологічних видів.</p> <p>Швидкість метаболізму будесоніду в печінці мишей та людини була однаковою (Andersson et al 1982); не спостерігалось стійких статевих відмінностей (850-RD-0139; 850-RD-0144). У щурів цей показник був приблизно удвічі меншим, ніж у мишей і людей; також показник метаболізму в печінці самців є в 4–8 разів вищим, ніж у самиць (850-RD-0138; Andersson et al 1982).</p> <p>Швидкості біотрансформації кожного з двох епімерів будесоніду (22 R і 22S) також вивчалися. У печінці мишей епімер 22R трансформувався в 5–6 разів швидше, а в печінці людини приблизно в два рази швидше, ніж епімер 22S. У печінці щурів таких виражених відмінностей у швидкості метаболізму не виявлено (Andersson et al 1982; 850-RD-0139; 850-RD-0144).</p> <p>Основні шляхи метаболічної інактивації будесоніду в печінці включають реакції гідроксилювання в позиціях C22, C23 і C6 (Edsbäcker et al 1983; 850-RD-0173; Edsbäcker et al 1987a). Гідроксилювання в позиції C22 є стереоселективним, оскільки в ньому бере участь тільки епімер 22R. У результаті C22-гідроксилювання утворюється 16α-гідроксипреднізолону через</p>

проміжний ефір бутиратної кислоти (850-RD-0156; 850-RD-0162; Edsbäcker et al 1987b). Таким чином, 16 α , 17 α -ацетальна група будесоніду відщеплюється від молекули як бутиратна кислота. У результаті гідроксилування в позиції C23 утворюється 23-гідроксибудесоніду. Цей шлях переважно характерний для 22S-епімеру будесоніду. У результаті гідроксилування в позиції C6 утворюється 6 β -гідроксибудесоніду; цей шлях характерний для обидвох епімерів будесоніду. Інший шлях, який може бути пов'язаний з гідроксилуванням у позиції C6, — це утворення 6,7-дегідробудесоніду. На додаток до реакцій гідроксилування будесонід також може відновлюватися в А-кільці в печінці та кон'югуватися з сульфатом у 21-позиції. Однак останній метаболічний шлях вважається другорядним.

Гідроксилування будесоніду в позиціях C22 та C6 каталізується ферментами CYP 3A в мікосоммах печінки людини (850-RD-0320; Jönsson et al 1995). Це було продемонстровано за допомогою специфічних інгібіторів P450 і антитіл, а також кореляційного аналізу метаболізму з різною активністю маркера P450. Ймовірно, що гідроксилування в позиції C23 також каталізується ферментами CYP3A.

Біологічне утворення *in vitro* 21-альдегідів будесоніду та кортизолу було продемонстровано у людини, щурів та мишей (SC-104766-1). 21-альдегід будесоніду і кортизол утворювалися в мікосоммах печінки, а 21-альдегід будесоніду також утворюється в мітохондріях печінки, але ці метаболічні шляхи менш помітні, ніж інші клітинні метаболічні шляхи. Метаболізм 21-альдегідів будесоніду та кортизолу в цитоплазмі був швидким. Ці результати *in vitro* вказують на те, що здатність усувати 21-альдегіди стероїдів ферментними системами печінки, ймовірно, буде високою, якщо такі сполуки вводяться або утворюються біологічним шляхом *in vivo*. Обороти 21-альдегіду будесоніду в тканинах печінки людини, розрахований на основі значень внутрішнього кліренсу, свідчить про швидше зникнення, ніж утворення з будесоніду.

Унікальна властивість будесоніду полягає в тому, що за наявності аденозин-5'-трифосфату (АТФ) та коферменту А він може піддаватися оборотній кон'югації з жирними кислотами в легенях/дихальних шляхах і, ймовірно, також у багатьох інших тканинах (850-RD-0359; Tunek et al 1997).

Олеат будесоніду (R = C17H33), пальмітат (R = C15H31), ліолат (R = C17H31), пальмітолеат (R = C15H29) і арахідонат (R = C19H31) були ідентифіковані як ліпофільні метаболіти будесоніду в мікосоммах легень та печінки людини (850 RD-0359; Tunek et al 1997). Загалом, глюкокортикоїди, етерифіковані жирними кислотами в позиції C21, мають мінімальну спорідненість із глюкокортикоїдним рецептором, якщо вона взагалі є (Würthwein et al 1992). Кон'югати будесоніду з жирними кислотами є дуже ліпофільними сполуками, та дослідження показують, що вони перебувають в клітинах, де вони утворюються

	(850-RD-0360/2). Однак було показано, що кон'югати жирних кислот будесоніду можуть піддаватись гідролізу (Tunek et al 1997; 850-RD-0359; 850-RD-0360/2). Таким чином, реакція є зворотною, та активність будесоніду відновлюється під дією ліпаз. Ліпофільні метаболіти можна розглядати як внутрішньоклітинний пул неактивного будесоніду, але з відновлюваною активністю будесоніду (Jendbro 2001). Можливо, це сприяє тривалому антиастматичному ефекту, що спостерігається у людей, які застосовують будесонід.
5) Виведення.	Виведення з калом була переважаючим шляхом виведення радіоактивності як у щурів, так і в собак після різних способів застосування 3H-будесоніду, що вказує на високий ступінь виведення з жовчю. У кролів із сечею та калом виводилася приблизно рівні кількість радіоактивності. Експерименти на щурах із жовчними норицями (850-RD-0006) та ізольованою перфорацією печінки (850-RD-0064) підтвердили високий ступінь виведення будесоніду з жовчю. У зразках сечі та жовчі не було виявлено незмінений будесонід. Це свідчить про високий ступінь біотрансформації будесоніду. Після назальної інстиляції у людини основним шляхом виведення був через сечу (850-CR-6003).
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні).	Основні метаболіти, які утворюються з будесоніду в мікросомах печінки людини, були ідентифіковані як 16 α -гідроксипреднізолон та 6 β -гідроксибудесонід. Ці метаболіти утворюються за допомогою ферментної системи цитохрому P450 (CYP), та були ідентифіковані як ізоформи, відповідальні за метаболізм (850-RD-0320; Jönsson et al 1995). Результати показують, що утворення з будесоніду основних метаболітів, 16 α -гідроксипреднізолону та 6 β -гідроксибудесоніду, каталізується ізоферментами підродини CYP3A. Як правило, через високу активність будесоніду дози, що застосовуються при лікуванні астми та риніту, є дуже низькими (від 0,1 до 1,6 мг) в порівнянні з більшістю інших лікарських засобів. Це означає, що здатність будесоніду уповільнювати виведення інших CYP3A-субстратних препаратів шляхом конкурентного гальмування є обмеженою.
7) Інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується.
4. Токсикологія	
Токсикологія будесоніду вивчалася в дослідженнях токсичності за одноразового та повторних введень, дослідженнях репродуктивної токсичності, генотоксичності та канцерогенності. Також було проведено дослідження на статевонезрілих тваринах. Дослідження токсичності за повторних введень проводилися на декількох видах (миші, щури, кролі, собаки та макаки) із використанням перорального, підшкірного, нашкірного та інгаляційного способів застосування протягом до 12 місяців. Параметри опорних клінічних досліджень токсикології відповідають галузевим стандартам.	
1) Токсичність у разі одноразового введення	Токсичність будесоніду при одноразовому введенні є аналогічною такій токсичності інших сильнодіючих глюкокортикоїдів, таких як беклометазону дипропіонат і флуоцинолону ацетоніду. Значення LD ₅₀ після інгаляційного впливу є нижчими, ніж при пероральному застосуванні. LD ₅₀ за різних способів застосування в різних видів була такою:

Миші	>100 мг/кг, інгаляційно,	>800 мг/кг, перорально,	36–100 мг/кг, підшкірно,
Щури	>68 мг/кг, інгаляційно,	≈400 мг/кг, перорально,	15 мг/кг, підшкірно,
Собаки	> 1 мг/кг, інгаляційно,	Не застосовується.	НЗ

НД — Немає даних.

У мишей при підшкірному (п/ш) введенні LD₅₀ є нижчою при застосуванні R-епімеру будесоніду (від 32 до 64 мг/кг); ніж з S-епімеру (250 мг/кг).

(Дослідження - T2897; 850-RD-0221; T1571; T1882; T2896; 850-21-D29; T1881; T2892).

2) Токсичність у разі повторних введень

Дослідження токсичності при повторних введеннях на щурах

Дослідження інгаляційного застосування

У 14-денному дослідженні з метою визначення оптимальної дози порошкової суміші будесоніду з лактозою (T3260) інгаляційні дози становили 0,54, 4,4 та 49 мкг/кг/доба. Зниження приросту маси тіла та зменшення споживання їжі відзначалося при дозі 49 мкг/кг/доба. Зменшення маси тимуса відзначалося в усіх самців і самиць, які отримували високі дози. У одномісячному дослідженні порошкової суміші будесоніду з лактозою (T3289) інгаляційні дози становили 0,28, 3,3 та 43 мкг/кг/доба. Будесонід швидко всмоктувався та досягав Ст_{ах} 0,23–0,4 год після введення. Вплив був дозозалежним, без урахування накопичення або гендерних відмінностей. AUC становила 1,4 та 15 нмоль х год/л при дозах 3,3 і 43 мкг/кг/доба відповідно. Глюкокортикоїдні ефекти спостерігалися тільки при дозі 43 мкг/кг/доба, до них належали зниження приросту маси тіла, незначне підвищення концентрації гемоглобіну та зменшення маси тимуса. Після одного місяця відміни препарату всі параметри повернулися до контрольних значень. Середня доза, 3,3 мкг/кг/доба, є дозою препарату, при якій не спостерігаються побічні явища (NOAEL).

У 3-місячному дослідженні з аерозольним дозуючим інгалятором з хлорфторвуглеводневим складом застосовували інгаляційні дози 29, 105 та 428 мкг/кг/доба (T841). Глюкокортикоїдні ефекти включали випадання волосся, зменшення споживання їжі та збільшення маси тіла або втрату маси тіла, зменшення кількості лімфоцитів і лейкоцитів, підвищення кількості нейтрофілів та невелике тимчасове підвищення рівнів сечовини та аспартатамінотрансферази (АСТ), що спостерігалось в основному у тварин, які отримували середню або високу дозу. Зменшення маси тимуса, печінки, надниркових залоз і селезінки корелювало з атрофією тимуса та кортикальних тканин надниркових залоз і зменшенням кількості малих лімфоцитів в селезінці, лімфатичних вузлах і тимусі. Також у самиць відзначався ацинарний розвиток тканин молочної залози з невеликою кількістю секрету. Пов'язаних з лікуванням змін ультраструктури тканини легень або активності циліарної системи трахеї не відзначено.

NOEL не було ідентифіковано, оскільки глюкокортикоїдні ефекти спостерігалися при всіх дозах.

У 12-місячному дослідженні з аерозольним дозуючим інгалятором з хлорфторвуглеводневим складом застосовували інгаляційні дози 6,5, 8,5 та 49 мкг/кг/доба (Т1190). Ефекти, що спостерігаються переважно в групі високих доз, були в цілому аналогічними ефектам, що спостерігаються в 3-місячному дослідженні. Не відзначалися ефекти на механіку дихання, газу та рН крові, хоча швидкість мукоциліарного транспорту в трахеї, ймовірно, свідчить про незначне збільшення виробництва слизу у чоловіків. Середня доза, 8,5 мкг/кг/доба, була NOAEL.

У 3-місячному дослідженні з аерозольним дозуючим інгалятором з гептафторпропановим складом застосовували дози 1,1, 7,5 та 51 мкг/кг/доба (96199-01). Зміни, пов'язані з лікуванням, що були аналогічними після 1 та 3 місяців впливу, були незначними та відзначалися лише при дозі 51 мкг/кг/доба. Вони включали випадання волосся навколо голови, а також зниження приросту маси тіла, зменшення споживання їжі, кількості лімфоцитів і маси тимуса. Єдиною знахідкою мікроскопічних досліджень була атрофія шкіри та зменшення кількості глибоких волосяних фолікулів у всіх самців, які приймали високі дози, застосування яких припинили через 1 місяць. Середня доза, 7,5 мкг/кг/доба, була NOAEL.

Дослідження перорального застосування

У одномісячному дослідженні пероральної токсичності щурам вводили дози 0,05, 0,5, 5,0 або 50 мг/кг/доба (Т609). Тяжкі ефекти глюкокортикоїдів спостерігалися при дозах 5,0 та 50 мг/кг/доба і включали різке зменшення маси тіла та споживання їжі, виразку шлунка, кишкову кровотечу, атрофію надниркових залоз і лімфоїдної тканини та смерть (25 % при 5,0 мг/кг/доба та 100 % при 50 мг/кг). До ефектів, що спостерігаються при дозах 0,05 та 0,5 мг/кг/доба, належали зменшення кількості лейкоцитів і лімфоцитів, атрофія тимуса та надниркових залоз, а також збільшення проліферації та секреції проток молочних залоз. Застосування сполуки порівняння, тріамцинолону ацетоніду, що вводилася в дозі 5 мг/кг (еквімолярна, як і доза будесоніду 5,0 мг/кг/доба), призводило до аналогічних ефектів. Однак тріамцинолону ацетонід призводив до серйозніших пошкоджень шлунка, ніж будесонід, і спричиняв смерть 83 % щурів до завершення дослідження. Показник NOAEL не визначався.

Дослідження підшкірного застосування

У 2-тижневому дослідженні (RR800447) в дозах 0,01, 0,1 та 1 мг/кг/доба спостерігалася втрата маси тіла при дозі 1 мг/кг/доба та збільшення маси тіла при дозах 0,01 і 0,1 мг/кг/доба, а також дозозалежне збільшення параметрів еритроїду, ретикулоцитопенії та лейкоцитопенії (з лімфоцитопенією та збільшенням кількості нейтрофілів). Сироваткова активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та АСТ помітно

26
збільшувалася при дозі 1 мг/кг/доба та в мікроскопічних дослідженнях корелювала зі збільшенням перілобулярних жирових відкладень і вогнищевим некрозом печінки. Пов'язане із застосуванням будесоніду зменшення маси тимуса, селезінки та надниркових залоз корелювало з встановленою в мікроскопічних дослідженнях важкою атрофією цих органів у тварин, які отримували високі дози. У контрольному дослідженні п/ш введення через 4 тижні (RR800448) дози будесоніду 0,10, 1,0 і 10 мкг/кг/доба спричиняли лише невелике зменшення кількості лімфоцитів у чоловіків та зменшення маси тимуса на 10 мкг/кг/доба. Жодних змін, ідентифікованих у мікроскопічних дослідженнях, не відзначалося.

На щурах було проведено два 6-місячних дослідження токсичності. У першому дослідженні (T1233) застосовувались дози 5, 20 та 80 мкг/кг/доба, і в результаті спостерігалось дозозалежне зниження приросту маси тіла, збільшення гематокриту, концентрації гемоглобіну та кількості еритроцитів, а також відзначалося зниження загальної кількості лімфоцитів і лейкоцитів. Зміни, що були виявлені у мікроскопічних дослідженнях, включали лімфоїдну атрофію, панацінарну дрібну вакуолізацію гепатоцитів і розширення матки. В іншому дослідженні (T1563) застосовували дози 0,01, 0,1 та 5,0 мкг/кг/доба, що призвело лише до невеликого зниження маси надниркових залоз. Таким чином, при застосуванні у щурів дозу 5 мкг/кг/доба було підтверджено як NOAEL, а дозу 0,1 мкг/кг/доба було ідентифіковано як NOAEL для хронічних підшкірних інфекцій.

Дослідження токсичності при повторних введеннях на кролях

Дослідження підшкірного та нашкірного застосування
Підшкірне введення доз у розрахунку 25 та 100 мкг на кроля один раз на добу протягом одного місяця призводило до незначних збільшення маси печінки та зменшення маси надниркових залоз при високих дозах і дозозалежної атрофії надниркових залоз, регресії тимуса та мінімальної гіперплазії ендометрію (T611).

У кролів застосування мазі будесоніду підшкірно в дозі 100 мг на кроля протягом 2 або 6 місяців, мазі 0,025 % або 0,1 % у 2-місячному дослідженні (T610) та 0,025 або 0,01 % у 6-місячному дослідженні (T799) призводило до легкого пошкодження печінки, збільшення маси тіла (самці) та незначного зменшення маси надниркових залоз (самиці) у групі 0,1 % через 2 місяці. Через 6 місяців жодних ефектів глюкокортикоїдів не відзначалось ні в групі мазі 0,025 %, ні в групі мазі 0,01 %.

Дослідження токсичності при повторних введеннях на собаках

Дослідження інгаляційного застосування

Будесонід вводили з аерозольним дозуючим інгалятором із хлорфторвуглеводневим складом у номінальних дозах (200, 600 або 2000 мкг/собака/доба) протягом 6 тижнів та 6 або 12 місяців. У 6-тижневому дослідженні (T631) атрофія тимуса, лімфатичних вузлів

297

та надниркових залоз відзначалися при дозі 2000 мкг/собака/доба. У 6-місячному дослідженні (Т775) через 5 місяців кількість лейкоцитів зменшилася в самиць, які отримували середню та високу дози, а концентрація кортизолу в плазмі знизилася в групі з високою дозою, а також в групі з середньою дозою. У групі, яка отримувала високу дозу, були відзначені коркова атрофія надниркових залоз та регрес тимуса. У 12-місячному дослідженні (Т1199) ожиріння та алопеція спостерігалися в групі, яка отримувала високі дози, а в самиць, які приймали високі дози, не було ознак тічки. Зрушення в бік вищої фракції нейтрофілів було відзначено в самиць, які отримували високі дози, а активність лужної фосфатази (ЛФ) збільшувалася як у самців, так і у самиць, які приймали високі дози. Пригнічення функції надниркових залоз відзначалися в усіх дозових групах, особливо на тижні 16.

Пов'язана з лікуванням атрофія надниркових залоз і лімфоїдних органів, почастищення випадків дерматиту та алопеції відзначались у групах, які отримували середню та високу дози. У тварин, які отримували високі дози, також спостерігалися ожиріння та незначне підвищення рівня глікогену в печінці та, ймовірно, зниження функції яєчників. Жодного впливу на дихальні шляхи не спостерігалось в жодному з досліджень. NOAEL не було визначено через пригнічення функції надниркових залоз при всіх рівнях дози.

В одномісячному дослідженні будесоніду з аерозольним дозуючим інгалятором із хлорфторпропановим складом (97119-01) собаки отримували будесонід в інгаляційних дозах 10,3, 43,4 мкг/кг/доба або будесонід у складі аерозольного дозуючого інгалятора з хлорфторвуглецевим складом в інгаляційній дозі 76,4 мкг/кг/доба. Дозозалежні ефекти глюкокортикоїдів, такі як зниження приросту маси тіла, пригнічення функції надниркових залоз, збільшення маси печінки та зменшення маси тимуса та надниркових залоз, спостерігалися в усіх трьох групах. Крім того, спостерігалось дозозалежне збільшення частоти та тяжкості відкладення глікогену в гепатоцитах і атрофія кори тимуса та надниркових залоз. Атрофія каналців яєчок спостерігалася як у контрольній групі, так і в групі будесоніду, хоча це явище було поширенішим в групі, яка приймала хлорфторвуглецевий склад. Місцева токсичність або подразнення дихальних шляхів не відзначалися.

Дослідження перорального застосування

У одномісячному дослідженні токсичності за перорального застосування (Т617) застосовували дози будесоніду 10, 100 і 1000 мкг/кг/доба. Додаткова група собак отримувала беклометазону дипропіонат (1000 мкг/кг/доба) для порівняння. Глюкокортикоїдні ефекти, які спостерігалися як при дозі 1000 мкг/кг/доба, так і в контрольній групі, включали атрофію надниркових залоз та лімфоїдної тканини, незначні жирові відкладення в міокарді, збільшення запасів глікогену в печінці та збільшення печінки. У групі середньої дози відзначалися тільки атрофія надниркових

залоз і тимуса та незначне збільшення печінки. Низька доза, 10 мкг/кг/доба, становила NOAEL.

Дослідження токсичності при повторних введеннях на маках

Дослідження перорального застосування

Два дослідження пероральної токсичності на маках були проведені з будесонідом у складі препарату з контрольованим вивільненням у клубовій кишці.

В 4-тижневому дослідженні з підбору оптимальної дози (T2507) маки отримували будесонід у желатинових капсулах один раз на добу в дозах 0,1, 0,33 та 1 мг/кг/доба. Ефектів, пов'язаних з лікуванням, не спостерігалось. Стах було досягнуто через 3 години після введення дози, та експозиція була пропорційною дозі. Жодного накопичення або статевої різниці в показниках експозиції не відзначено.

У 6-місячному дослідженні макам давали будесонід у складі препарату з контрольованим вивільненням у клубовій кишці в желатинових капсулах у дозах 0,5, 2,0 та 5,0 мг/кг/доба (T2760). Спостерігалось дозозалежне збільшення концентрації будесоніду в плазмі. Ефекти глюкокортикоїдів, що спостерігалися у тварин, які отримували середню та високу дози, включали втрату маси тіла або зменшення набору маси тіла, а також невелике зниження концентрації кортизолу в плазмі. Додатковими ефектами, які спостерігали у тварин при високих дозах, був підвищений рівень білка (та глобуліну) й глюкози в плазмі крові, збільшення маси печінки та зменшення маси надниркових залоз. У мікроскопічних дослідженнях зниження целюлярності тимуса була відзначено в 2 самців, які отримували високі дози; зменшення ширини кори надниркових залоз було відзначено в усіх групах лікування залежно від дози. Низька доза, 0,5 мг/кг/доба, вважається NOAEL.

3) генотоксичність:
in vitro

Будесонід було оцінено в серії тестів на генотоксичність, зокрема тести на зворотну мутацію в бактеріях *Salmonella* (T1198; T1599), мутацію гена ссавців у клітинах лімфоми мишей (T1627), незаплановану репарацію ДНК у гепатоцитах щурів (T1688), хромосомні аберації в периферичних кров'яних лімфоцитах людини (T1626) та тест зчеплених зі статтю рецесивних мутацій у дрозофіл (T1654). Будесонід не чинив позитивного ефекту в жодному з тестів.

In vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)

Не було виявлено мутагенної активності будесоніду в тесті на індукцію мікроядер в еритроцитах кісткового мозку мишей CD-1 при пероральному введенні в дозах 12,5 та 100 мг/кг (T1208).

4) Канцерогенність

Канцерогенний потенціал будесоніду оцінювався в довгострокових дослідженнях на мишах і щурах.

Довгострокові дослідження

Тривале дослідження питної води (91 тиждень) на мишах (T1535)
На підставі результатів тримісячного дослідження діапазону доз (T1217) будесонід вводили з питною водою протягом 91 тижнів трьом групам мишей CD-1 при рівнях дози 10, 50 і 200 мкг/кг/доба. Статистично значуще дозозалежне зменшення виживання

	<p>відзначалося тільки у самців. Усі інші критерії оцінки були співставними в усіх групах.</p> <p>У мікроскопічному дослідженні спостерігалися різноманітні спонтанні пошкодження, не пов'язані з лікуванням.</p> <p>Канцерогенної дії не спостерігалось.</p> <p><u>Тривале дослідження питної води (104 тижні) на щурах</u></p> <p>Після 3-місячного дослідження з вибору оптимальної дози (Т1216) було проведено три дослідження канцерогенності на щурах. Усі щурі отримували високу дозу 50 мкг/кг/доба.</p> <p>Перше дослідження (Т1557) було проведено на щурах лінії Спраг — Доулі в дозах 10, 25 і 50 мкг/кг/доба. Спостерігалось статистично значуще збільшення кількості астроцитом у самців при дозі 50 мкг/кг/доба та первинних гепатоцелюлярних новоутворень у самців при дозах 25 і 50 мкг/кг/доба у порівнянні з паралельною контрольною групою. Оскільки частота пухлин головного мозку у контрольних тварин Спраг — Доулі мала тенденцію бути варіабельною, було проведено два додаткових дослідження.</p> <p>Друге дослідження (Т1996) було проведено на самцях щурів Фішер-344, у яких частота гліоми є нижчою і менш варіабельною, ніж у щурів Спраг — Доулі: порівнювався будесонід (50 мкг/кг/доба) з еквімолярними преднізолоном і тріамцинолоном. Під мікроскопом досліджували тільки головний і спинний мозок. У тварин, які отримували будесонід або преднізолон, була виявлено первинну пухлину головного мозку (гліома); у тварин, які отримували тріамцинолон спостерігався тільки один випадок гліоми.</p> <p>Третє дослідження (Т1997) було проведено на самцях щурів Спраг — Доулі в тій же лабораторії, що і перше дослідження. Воно також включало еквімолярні преднізолон і тріамцинолон для порівняння з будесонідом у дозі 50 мкг/кг/доба. І мозок, і печінка досліджувалися під мікроскопом. Будесонід і контрольні сполуки не призвели до збільшення випадків пухлин центральної нервової системи у самців щурів Спраг — Доулі. Однак всі три сполуки були слабо онкогенними в печінці самців щурів. Ефект на печінку пояснюється фармакологічною дією глюкокортикоїдів.</p>
<p>Короткотривалі дослідження або дослідження середньої тривалості.</p>	<p>Короткострокові або середньострокові дослідження канцерогенності не проводилися, оскільки довгострокові дослідження проводилися на двох видах тварин.</p>
<p>Додаткові дослідження</p>	<p>(Два додаткових дослідження, проведені на щурах, описано вище).</p>
<p>5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства.</p>	<p>Дослідження токсичності для репродуктивної системи та розвитку плода включали дослідження фертильності на щурах, дослідження ембріофетальної токсичності на щурах та кролях і дослідження пері- та постнатального розвитку на щурах. Дослідження на ювенільних тваринах проводилися на щурах і собаках.</p>
<p>Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток.</p>	<p>У дослідженні фертильності, пері- і постнатального розвитку на щурах (Т833) будесонід вводили підшкірно в дозах 5, 20 і 80 мкг/кг/доба самицям щурів протягом 10 тижнів (за 2 тижні до спарування, під час вагітності, до</p>

	<p>3 тижнів після пологів) та самцям протягом 11 тижнів (за 9 тижнів до спарювання і під час спарювання) для оцінки репродуктивної функції і пері- та постнатального розвитку. На спарювання не впливало застосування будесоніду. Частота зачаття була трохи меншою в групі високої дози. При дозах >20 мкг/кг/доба приріст маси тіла матері знижувався разом зі зменшенням пері- та постнатального виживання при народженні та під час лактації. Низька доза, 5 мкг/кг/доба, була NOEL як для впливу на матір, так і на плід.</p>
<p>Ембріотоксичність</p>	<p>У дослідженні ембріотоксичності на щурах (Т824) не було виявлено тератогенного ефекту при номінальних інгаляційних дозах 10, 50 і 100–250 мкг/кг/доба, хоча при високій дозі спостерігалось невелике, але значне зменшення маси плода. В окремому дослідженні (Т720) на щурах, яким будесонід вводили підшкірно в дозах 20, 100 і 500 мкг/кг/доба, тератогенний ефект був виявлений при дозах 100 та 500 мкг/кг/доба.</p> <p>У кролів, яким вводили будесонід підшкірно, тератогенний ефект спостерігався при дозах 25 і 125 мкг/кг/доба, але не при 5 мкг/кг/доба (Т721).</p>
<p>Пренатальна та постнатальна токсичність</p>	<p>У дослідженні в пері- та постнатальному періодах (Т834) на щурах, яким будесонід вводили підшкірно в дозах 5, 20 і 80 мкг/кг/доба зниження приросту маси тіла під час вагітності, а також зменшення виживаності та росту плода в період годування груддю спостерігалися при дозах ≥ 20 мкг/кг/доба. Жодних побічних реакцій ні на самиць, ні на потомство не спостерігалось при дозі 5 мкг/кг/доба.</p>
<p>Дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>Було проведено три дослідження на молодих щурах: два дослідження інгаляційного застосування тривалістю 1 та 6 місяців із використанням будесоніду, суспензії для небулайзера і 3-місячне дослідження з використанням п/ш ін'єкцій. Також були проведені два дослідження інгаляційного застосування тривалістю 3 місяці в молодих собак із використанням будесоніду, суспензії для небулайзера.</p> <p>У дослідженнях із використанням будесоніду, суспензії для небулайзера щури віком 10 днів на початку дослідження отримували будесонід у середньому 2,1, 9,7 або 47 мкг/кг/доба протягом 1 місяця (96249-02). Ефекти, пов'язані з глюкокортикоїдами, в основному спостерігалися при дозі 47 мкг/кг/доба та включали зниження приросту маси тіла, атрофію лімфоїдної тканини й зменшення лімфоїдної тканини, пов'язаної з бронхами. NOEL становила 2,1 мкг/кг/доба. У 6-місячному дослідженні (97071-01) щури віком 25 днів на початку дослідження отримували дози в середньому 7,3 або 211 мкг/кг/доба. Глюкокортикоїдні ефекти на тимус, селезінку, лімфатичні вузли спостерігалися в основному при дозі 211 мкг/кг/доба, та жодного впливу на лімфоїдну тканину, пов'язану з бронхами не спостерігалось. Низька доза, 7,3 мкг/кг/доба, приблизно відповідала NOEL, оскільки побічні реакції спостерігалися лише в невеликій кількості тварин, а ефекти були мінімальними. В обох дослідженнях не спостерігалось подразнення дихальних шляхів.</p>

	<p>У 3-місячному дослідженні (Т1817) щури віком від 6 до 7 днів отримували будесонід підшкірно в дозах 0,2, 2 та 20 мкг/кг/доба. Для порівняння використовувався тріамцинолону ацетонід (20 мкг/кг/доба). Відзначалися дозозалежні ефекти на ріст і масу тіла. Протягом третього тижня померли 4 тварини в групі з високими дозами будесоніду та 3 тварин в групі тріамцинолону ацетоніду; причиною смерті стало шлунково-кишкова кровотеча. Глюкокортикоїдні ефекти також відзначалися в гематологічних та біохімічних параметрах крові, в гістології лімфоїдних тканин і тимуса, які мали тенденцію бути більш важкими в групі тріамцинолону ацетоніду. Середня доза, 2 мкг/кг/доба, була NOAEL. У цілому ефекти, які спостерігаються у молодих щурів, були аналогічні ефектам, які спостерігаються в дорослих щурів. Було проведено два 3-місячних дослідження інгаляційного застосування в молодих собак із використанням будесоніду, суспензії для небулайзера. На початку дослідження вік собак становив приблизно 2 тижні в одному дослідженні (97214-1) та приблизно 5 тижнів в іншому (97058-01). Дозування були схожими: 1,6, 8 і 40 мкг/кг/доба для собак у віці 5 тижнів і 1,8, 7,5 і 37 мкг/кг/доба для собак у віці 2 тижнів. В обох дослідженнях відзначалися дозозалежні ефекти глюкокортикоїдів, такі як зниження приросту маси тіла, пригнічення стимульованого АКТГ вивільнення кортизолу та зменшення лімфоцитів в крові. У дослідженні на собаках у віці 5 тижнів пригнічення імунітету від лікування могло бути пов'язано з парвовірусною інфекцією та раннім агонізуючим вмиранням самиці, яка отримувала високу дозу. Ефекти, що спостерігалися у тих тварин, які вижили, включали атрофію лімфоїдних органів та надниркових залоз, а також розрідження гепатоцитів у печінці, в основному у тварин, які отримували високі дози. У дослідженні на собаках у віці 2 тижнів також спостерігалось еритроїдне та міелоїдне виснаження кісткового мозку в групі з високою дозою та зрушення в бік вищого значення співвідношення міелоїду до еритроїду в усіх самців і самиць при середній та високій дозах. В жодному дослідженні не було виявлено впливу на дихальні шляхи. У цілому ефекти, які спостерігаються в молодих собак, відповідали ефектам глюкокортикоїдів, які спостерігаються в дорослих тварин.</p> <p>Також слід зазначити, що глюкокортикоїдні ефекти будесоніду були однаковими у молодих і дорослих тварин.</p>
<p>6) Місцева переносимість</p>	<p>Було проведено низку токсикологічних досліджень інгаляційного застосування з використанням будесоніду, суспензії для небулайзера. У одномісячному дослідженні інгаляційного застосування на 10-денних щурах не було відзначено жодного впливу на дихальні шляхи, за винятком дозозалежного зменшення лімфоїдної тканини, пов'язаної з бронхами, що є очікуваним фармакологічною дією препарату (96249). У 6-місячному дослідженні інгаляційного застосування на молодих щурах (віком 25 днів) не було виявлено жодних ефектів на дихальні шляхи тварин, включно з тваринами, які отримували лікарську форму, що містила</p>

	<p>тільки допоміжні речовини (97071). У тримісячних дослідженнях на молодих собаках не спостерігалось жодних морфологічних змін у дихальних шляхах (97214, 97058).</p> <p>Крім того, будесонід був оцінений із точки зору подразнення шкіри, очей і носа (RR800774, 80063, 81052, 80071, 81051, 83079, 79010, 79024). У цих дослідженнях використовували такі лікарські форми, як креми (як носії були використані білий вазелін, рідкий парафін, цетостеариловий спирт, цетомакрогол 1000, лимонна кислота, натрієва кислота, води з сорбінової кислотою) або мазі (як носії були використані пропіленгліколь, білий віск, рідкий парафін та білий вазелін).</p> <p>Будесонід не призводив до подразнення шкіри у щурів або свиней і спричиняв лише легку тимчасову еритему на шкірі кролів.</p> <p>Крем або мазь будесоніду спричиняли тільки легку та скороминущу гіперемію кон'юнктиви в оці кроля при щоденному застосуванні протягом 20 днів. У 5-денному дослідженні з використанням розчину будесонід незначне стійке помутніння рогівки було відзначено в одного кроля.</p> <p>Будесонід не призводив до подразнення носа у собак при інгаляціях (в складі сорбітану триолеату та фреону) в дозах 2x200 мкг/доба або 2x400 мкг/доба один раз на добу протягом 3 місяців.</p>
7) Додаткові дослідження токсичності	
Антигенність (утворення антитіл)	Дослідження антигенних властивостей не проводилися, оскільки не було одержано даних щодо імунологічних ефектів будесоніду в дослідженнях токсичності повторних доз або в клінічних дослідженнях.
Імунотоксичність	Цільові дослідження імунотоксичності не проводилися, оскільки вважалося, що плану досліджень загальної токсичності достатньо для оцінки імунотоксичного потенціалу будесоніду.
Дослідження механізмів дії	Дослідження механізмів дії не проводилися, оскільки вважається, що основні одержані доклінічні дані, зумовлені глюкокортикоїдною дією.
Лікарська залежність	Дослідження залежності не проводилися, оскільки не існувало переконливих доказів щодо наявності будь-якої побічної дії на центральну та периферичну нервову систему в межах фармакологічних досліджень безпечності та токсичності за повторних введень або клінічних випробувань.
Токсичність метаболітів	Не проводилися цільові дослідження метаболітів будесоніду, оскільки всі основні метаболіти будесоніду, що визначаються в людини, були наявні в щурів та/або собак.
Токсичність домішок	Було проведено токсикологічні дослідження домішок/продуктів розпаду будесоніду. Конкретними спорідненими речовинами в лікарських засобах будесоніду є 16- α -гідроксипреднізолон, 16,17-дегідро-21-гідроксипреднізолон, домобудесонід, 14,15-

	<p>дегідробудесонід, 11-кетобудесонід і 21-альдегід будесоніду.</p> <p>Було оцінено на генотоксичність два продукти розпаду будесоніду, 21-альдегід будесоніду та ARD200738XX (16,17-дегідро-21-гідроксипреднізолон), останній із яких є частиною піку, що становить деградант В.</p> <p>Було отримано мутагенний результат 21-альдегіду будесоніду в тесті Еймса на зворотну мутацію бактерій (99289-01), сумнівний результат у тесті лімфоцитів периферичної крові людини (93319-01), але негативний — в аналізі позапланового синтезу ДНК печінки (00131-01) і в аналізі трансформації первинних ембріональних клітин сирийського хом'ячка (6569-136). Було отримано негативний результат ARD200738XX в тесті Еймса (01322-01), але позитивний — у тесті лімфоцитів периферичної крові людини (24820-0-449OECED). Грунтуючись на сукупності доказів, вважається, що обидві домішки не становлять небезпеки для пацієнтів, які приймають лікарські засоби.</p>
Інше	<p><u>Допоміжні речовини</u></p> <p>Будесонід, суспензія для небулайзера містить неактивні компоненти: лимонну кислоту, натрію цитрат, динатрію едетат, полісорбат 80, натрію хлорид та воду.</p> <p>При включенні цієї лікарської форми до низки проведених токсикологічних досліджень інгаляційного застосування (1-місячне дослідження інгаляційного застосування на молодих щурах, 96249, 6-місячне інгаляційне дослідження на молодих щурах, 97071 і два 3-місячних дослідження на молодих собаках, 97214, 97058) було підтверджено безпеку цього препарату.</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Фармакологія будесоніду широко досліджувалася на моделях тварин. А дослідження на добровольцях і пацієнтах підтвердили його протизапальні ефекти. Інгаляційний будесонід має краще співвідношення між місцевими протизапальними ефектами та системною глюкокортикоїдною активністю, ніж інші глюкокортикоїди, що дозволяє йому досягти ефективності при підтримуючому лікуванні астми з мінімізацією системних ефектів. Було показано, що будесонід піддається зворотній етерифікації з жирними кислотами в дихальних шляхах, що продовжує утримання будесоніду та забезпечує тривалу дію в дихальних шляхах/легенях.</p> <p>Будесонід швидко всмоктується з дихальних шляхів в системний кровотік. Середня системна доступність у собак і щурів після інгаляції становить >50 %. У лабораторних видів зв'язування з білками плазми становить від 85 % до 92 %. Розподіл радіоактивності 3H-будесоніду в тканинах є значним, включно з ендокринними органами, плодом та плацентою вагітних тварин. Відзначено низький розподіл у головному та спинному мозку. Будесонід швидко виводиться з організму всіх досліджених видів через інтенсивний метаболізм у печінці, завдяки каталізації з боку CYP 3A. Невелика частина дози, введеної в легені, залишається в трахеї та/або легенях протягом більш тривалого періоду часу. Утримувана фракція складається в основному з кон'югатів будесоніду та 21-жирної кислоти, активність</p>

будесоніду в яких відновлюється за рахунок дії ліпаз. Фармакокінетичні властивості, головним чином утворення кон'югатів жирних кислот в дихальних шляхах і швидкий метаболічний кліренс в печінці, можуть бути пояснені сприятливим співвідношенням місцевих/системних властивостей препарату. Після введення будесоніду різними способами у щурів і собак виведені метаболіти в основному виявляються в калі при виведенні з жовчю. У кролів із сечею і калом виводяться рівні кількості препарату. Незмінений будесонід не виявлений ні в сечі, ні в жовчі. Дані по всмоктуванню, розподілу, метаболізму та виведенню будесоніду у людини підтвердили, що вибір видів тварин, використаних у токсикологічних випробуваннях, був правильним.

Загальна токсичність будесоніду для лабораторних тварин узгоджується з його фармакологічними ефектами або перебільшеними фармакологічними ефектами. Токсичність, яка залежить від дози та тривалості впливу, є однаковою для лабораторних видів незалежно від способу застосування або допоміжних речовин. До найчастіше спостережених ефектів належали лімфоїдна атрофія в селезінці та тимусі, пригнічення функції надниркових залоз, зменшення кількості циркулюючих лімфоцитів і підвищення рівня печінкових ферментів. При прийманні високих доз також спостерігалися некрози печінки та виразка шлунка. Будесонід не є генотоксичним і канцерогенним для мишей. Пухлини печінки, які відзначалися у щурів, відповідають класовому ефекту та не мають клінічного значення. Так само ефекти будесоніду на розвиток ембріона та плода узгоджуються з класовим ефектом глюкокортикоїдів у тварин і не мають клінічного значення.

Також слід зазначити, що клінічне використання будесоніду, суспензії для небулайзера підтримується великою базою даних щодо доклінічної безпеки будесоніду.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	/підпис/
	(підпис) <u>ІЄН Н РОБІНСОН (IAN N ROBINSON)</u>
	(П.І.Б.)

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> AstraZeneca LP Westborough, Massachusetts (MA) United States of America (USA)</p> <p><u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><u>Manufacturer details in the CSR:</u> Astra Pharmaceutical Production Södertälje Sweden</p> <p>Changed to AstraZeneca LP, Westborough, MA, USA in Amendment No. 1.</p> <p><u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	An evaluation of Pulmicort® Respules™ (budesonide inhalation suspension) versus Intal® (cromolyn sodium) Nebuliser Solution on asthma-related outcomes in children 2 to 6 years of age, Study DX-RES-2000.
6. Clinical trial phase	IIIB
7. Clinical trial time frame	From 11 September 1997 through 23 March 1999

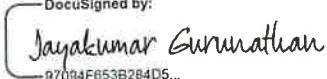
непект

8. Countries where the clinical trial was conducted	United States of America (USA)
9. Number of subjects	Planned: 300 (150 per treatment arm) Actual: 335 (randomised)
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<p>The primary objective of this 52-week study was to assess the effects of Pulmicort Respules compared with Intal Nebuliser Solution on asthma-related health outcomes in paediatric patients 2 to 6 years of age requiring anti-inflammatory therapy for asthma. The secondary objectives of this study were to compare the following between the 2 treatments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time to first exacerbation. • Time to the first use of additional chronic asthma therapy. • Use of breakthrough medications. • Night-time and daytime asthma symptom scores. • Changes in child health status, ie, functional status and general health perception. • Changes in caregiver satisfaction with the child's asthma management programme, caregiver burden and compliance. • Global evaluations of: <ul style="list-style-type: none"> – The effect of therapy. – Caregiver satisfaction with therapy. – Child health evaluation. • Impact of treatment on: <ul style="list-style-type: none"> – Direct health resource utilisation (numbers of hospitalisations, emergency department visits, unscheduled physician visits and phone calls to physicians). – Indirect economic variables (numbers of caregiver days of lost work, caregiver days of interrupted activity, child's days lost from school and child's days in bed).
11. Clinical trial design	Multicentre, randomised, open-label, active-controlled, parallel-group study.
12. Key inclusion criteria	<p>Male or female paediatric patients, 2 to 6 years of age inclusive (at Visit 1), with mild persistent (Step 2) or moderate persistent (Step 3) asthma as defined by the National Institutes of Health of the United States (US) Department of Health and Human Services, with the following symptoms during the last 6 months, as judged by the investigator, were eligible (newly diagnosed patients need only have met items a and b):</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Asthma symptoms on a more frequent basis than 2 times a week, with nocturnal symptoms more than 2 times a month. The patient could have had a history of frequent symptoms (ie, more than once a week) affecting daily activities. (b) One or more asthma exacerbations requiring courses of systemic (oral or parenteral) steroids during the last 6 months, or 2 or more asthma exacerbations requiring courses of systemic (oral or parenteral) steroids during the 9 months prior to enrolment. (c) Daily use of at least one chronic asthma medication with periodic use of breakthrough medication for at least 3 months prior to Visit 1. The chronic asthma

	<p>medication could have been an inhaled corticosteroid, nedocromil sodium, cromolyn sodium or an oral or inhaled bronchodilator.</p> <p>Patients met the following drug restrictions prior to Visit 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No long-term use (\geq 14-day courses) of systemic steroids within 12 weeks. • No intermittent use ($<$ 14-day courses) of systemic steroids within 15 days. • No investigational drugs within 30 days. <p>Inclusion criteria for Visit 2 (randomisation) were as follows: asthma symptom scores (night-time or daytime or both) totalling 2 or more on at least 7 of the last 14 days prior to Visit 2, and use of breakthrough medication during at least 5 of the last 14 days prior to Visit 2, both as recorded in the patient diary.</p>
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Pulmicort Respules (0.125, 0.25 and 0.5 mg/mL) via a Pari LC-Plus® nebuliser connected to a Pari Master compressor (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia, USA) with a facemask or mouthpiece, manufactured by Paul Ritzau Pari-Werk GmbH, Starnberg, Germany.</p> <p>The scheduled dosage for the first 8 weeks was 0.5 mg (once a day [QD] or in divided doses twice a day [BID], at the investigator's discretion). Thereafter, the dose could be titrated up or down by the investigator; the minimum dose was 0.25 mg/day and the maximum dose was 1.0 mg BID.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Intal Nebuliser Solution (USP; Rhône-Poulenc-Rorer Pharmaceuticals, Inc., Collegeville, Pennsylvania, USA) via a Pari LC- Plus® nebuliser connected to a Pari Master compressor with a facemask or mouthpiece. Intal Nebuliser Solution (as specified in the approved package insert, specifically under the section titled Dosage and Administration): 20 mg 4 times a day up to Week 8, then titrated at the judgment of the investigator.</p>
15. Concomitant therapy	<p>After Visit 2, the following medications were allowed:</p> <p>Breakthrough medication:</p> <p>The breakthrough medication to be used throughout the study was a short-acting β_2-agonist (ie, not a methylxanthine). Ideally, it was the same breakthrough medication used historically by the patient prior to study enrolment. (N.B. Patients were instructed not to mix or combine nebulised breakthrough medications with either of the study drugs.)</p> <p>For asthma exacerbations:</p> <p>Oral steroids: Oral prednisone and prednisolone (eg, Liquid Pred® syrup; PediaPred®; Prelone® syrup or tablets) were permitted for asthma exacerbations at the discretion of the investigator. The dose and duration of oral steroids was to have been between 25 and 40 mg/day for 3 to 7 days; tapering was allowed.</p> <p>Parenteral steroids: Parenteral (ie, intravenous or intramuscular) steroids were permitted for asthma exacerbations at the discretion of the investigator.</p> <p>Additional asthma medications: Additional chronic asthma therapy was added to the asthma treatment if any one of the following occurred:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Three or more asthma exacerbations requiring treatment with oral or parenteral steroids. • The patient required more than the maximum recommended dose of study drug therapy, in the judgment of the investigator.

	<p>The additional chronic asthma therapy could include the following medications (N.B. Patients were instructed not to mix or combine nebulised breakthrough medications with either of the study drugs.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methylxanthines (including short- or long-release formulations). • Slow-release oral β_2-agonists. • Long-acting inhaled β_2-agonists (eg, Serevent®). • Nedocromil sodium. • Other inhaled steroids for asthma. • 5-Lipoxygenase and leukotriene antagonists (eg, zileuton or zafirlukast). <p>Other medications: Other medications considered necessary for the patient's welfare were given at the discretion of the investigator.</p>
<p>16. Efficacy endpoints</p>	<p>The primary study variable was the rate of asthma exacerbations over the 52-week treatment period.</p> <p>The secondary study variables were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The time to first asthma exacerbation. • The time to the first use of additional chronic asthma medication. • Changes from baseline to the 52-week study period in the number of days that breakthrough medication was used (β_2-agonist use, oral steroid use). • Changes from baseline to the 52-week study period in night-time and daytime asthma symptom scores. • Changes from baseline to the study visits in health status and caregiver burden (quality of life) scores. • Patient Compliance/Caregiver Satisfaction Questionnaire. • Health resource utilisation measures. • Physician and patient/caregiver global assessments. • The proportions of patient discontinuations from the study. • Symptom-free and episode-free days.
<p>17. Safety endpoints</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reported adverse events (AEs). • Changes in morning basal and post-adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation plasma cortisol (hypothalamic-pituitary-adrenal [HPA]-axis function). • Changes in vital signs, physical examinations, height, weight and clinical laboratory measurements.
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Analysis of variance/covariance was used to compare differences between the treatment groups for rates of asthma exacerbations, days breakthrough medication used (β_2-agonist use, oral steroid use), asthma symptom scores, quality of life and stimulated cortisol levels. Survival analysis was used to compare differences between the treatment groups for time to first asthma exacerbation and time to first use of additional chronic asthma medications. Chi-squared tests were used to analyse proportions of discontinuations from the study and physician and patient/caregiver global assessments. Analysis of variance was used to analyse changes in height. Descriptive summaries were used for all other variables.</p>

<p>19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>A total of 335 patients were randomised into the study. Patient demographics were comparable between the 2 treatment groups. Males comprised 63.9% of the randomised patients; 80.6% were Caucasian, 13.1% were Black, 2.1% were Asian and 4.2% comprised other races. The mean \pm standard deviation (SD) of age, weight and height at screening were 4.3 (\pm 1.4) years (range: 2 to 6 years), 40.6 (\pm 10.3) lb and 104.0 (\pm 11.0) cm, respectively. The overall mean (\pm SD) duration of asthma at screening was 33.0 (\pm 17.6) months. The overall mean (\pm SD) night-time and daytime asthma symptom scores on a 0 to 3 scale were 1.3 (\pm 0.5) and 1.4 (\pm 0.5) at baseline, respectively.</p>																								
<p>20. Efficacy outcomes</p>	<p>A total of 330 patients were evaluated for efficacy (All Patients Treated [APT]). The proportion of patients who were discontinued from the Intal Nebuliser Solution group (20.4%) was greater than that for the Pulmicort Respules group (8.3%). This difference was statistically significant ($p = 0.002$). Efficacy variable results are presented in Table A.</p> <p style="text-align: center;">TABLE A Adjusted Mean Changes From Baseline Over the 52-Week Treatment Phase^a</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Variable</th> <th style="text-align: center;">Intal Nebulizer Solution (n = 162)</th> <th style="text-align: center;">PULMICORT RESPULES (n = 168)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean Asthma Exacerbation Rates (no./yr)</td> <td style="text-align: center;">2.41</td> <td style="text-align: center;">1.23[*]</td> </tr> <tr> <td>Mean Time to First Asthma Exacerbation (days)</td> <td style="text-align: center;">147.78</td> <td style="text-align: center;">216.63^{**}</td> </tr> <tr> <td>Mean Time to First Use of Additional Chronic Asthma Medication (days)</td> <td style="text-align: center;">235.09</td> <td style="text-align: center;">320.52^{**}</td> </tr> <tr> <td>Mean Change in Breakthrough Medication</td> <td style="text-align: center;">-4.07</td> <td style="text-align: center;">-6.17[*]</td> </tr> <tr> <td>Mean Number of Oral Steroid Courses</td> <td style="text-align: center;">3.17</td> <td style="text-align: center;">2.35</td> </tr> <tr> <td>Mean Change in Nighttime Asthma Symptom Scores (0-3 Scale)</td> <td style="text-align: center;">-0.30</td> <td style="text-align: center;">-0.54[*]</td> </tr> <tr> <td>Mean Change in Daytime Asthma Symptom Scores (0-3 Scale)</td> <td style="text-align: center;">-0.35</td> <td style="text-align: center;">-0.63[*]</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Last value carried forward. * $p \leq 0.001$. ** $p \leq 0.0001$, versus Intal Nebulizer Solution.</p>	Variable	Intal Nebulizer Solution (n = 162)	PULMICORT RESPULES (n = 168)	Mean Asthma Exacerbation Rates (no./yr)	2.41	1.23 [*]	Mean Time to First Asthma Exacerbation (days)	147.78	216.63 ^{**}	Mean Time to First Use of Additional Chronic Asthma Medication (days)	235.09	320.52 ^{**}	Mean Change in Breakthrough Medication	-4.07	-6.17 [*]	Mean Number of Oral Steroid Courses	3.17	2.35	Mean Change in Nighttime Asthma Symptom Scores (0-3 Scale)	-0.30	-0.54 [*]	Mean Change in Daytime Asthma Symptom Scores (0-3 Scale)	-0.35	-0.63 [*]
Variable	Intal Nebulizer Solution (n = 162)	PULMICORT RESPULES (n = 168)																							
Mean Asthma Exacerbation Rates (no./yr)	2.41	1.23 [*]																							
Mean Time to First Asthma Exacerbation (days)	147.78	216.63 ^{**}																							
Mean Time to First Use of Additional Chronic Asthma Medication (days)	235.09	320.52 ^{**}																							
Mean Change in Breakthrough Medication	-4.07	-6.17 [*]																							
Mean Number of Oral Steroid Courses	3.17	2.35																							
Mean Change in Nighttime Asthma Symptom Scores (0-3 Scale)	-0.30	-0.54 [*]																							
Mean Change in Daytime Asthma Symptom Scores (0-3 Scale)	-0.35	-0.63 [*]																							
<p>21. Safety outcomes</p>	<p>The mean (\pm SD) exposure time (APT) was 324 (\pm 95) days for Intal Nebuliser Solution and 350 (\pm 61) days for Pulmicort Respules.</p> <p>There were no deaths reported during this study. There were 45 serious AEs (SAEs) in 22 patients during open-label treatment: 9 (6%) patients with 17 SAEs in the Intal Nebuliser Solution treatment group and 13 (8%) patients with 28 SAEs in the Pulmicort Respules treatment group. One patient in the Intal Nebuliser Solution treatment group was discontinued from the study due to AEs (stomatitis, hyperkinesia, skin disorders and unusual behaviour). All of the SAEs during the open-label treatment period were judged by the investigator to be of unlikely relationship to study treatment. There were no clinically relevant differences in the type, incidence or severity of AEs between the 2 treatment groups. There were no clinically relevant differences between treatment groups in laboratory test values, vital signs or physical examination outcomes. Assessments to determine the possible effects of study treatment on basal and ACTH-stimulated plasma cortisol levels, in the subset of patients in whom these tests were performed, showed no significant differences between the 2 treatment groups. Furthermore, there was no evidence of HPA-axis suppression in patients treated with Pulmicort Respules.</p>																								

	<p>Finally, although not designed as a growth study, height measurements (stadiometry) showed a statistically significant difference of -0.87 cm in growth velocity between Pulmicort Respules and Intal Nebuliser Solution.</p>
<p>22. Conclusion (findings)</p>	<p>Results of this 52-week, open-label study in 330 APT-assessable, paediatric asthmatic patients 2 to 6 years of age support the following study conclusions for the administration of Pulmicort Respules versus Intal Nebuliser Solution:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinically and statistically significantly fewer asthma exacerbations over a 52-week period. • Clinically and statistically significantly longer times to a first asthma exacerbation and to the first use of additional chronic asthma medications. • Clinically and statistically significant improvements in night-time and daytime asthma symptom scores and clinically and statistically significant reductions in the use of breakthrough medication. • Fewer courses of oral/parenteral steroids. • Improvements in quality of life and less use of healthcare resources. • Greater physician and caregiver satisfaction with the patient’s asthma medication and ability to manage the patient’s asthma symptoms. <p>In addition, the following safety conclusions are supported:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmicort Respules administered for 52 weeks was well tolerated by children 2 to 6 years of age with asthma. • There were no clinically relevant differences in the type, incidence or intensity of AEs in the Pulmicort Respules group compared with the Intal Nebuliser Solution group. • There were no clinically relevant differences in changes in laboratory test values between the 2 treatment groups. • There were no clinically relevant differences between the 2 treatment groups in vital signs or physical examination outcomes. • Assessments to determine the possible effects of study treatment on basal and post-ACTH-stimulated plasma cortisol levels in the subset of patients in whom these were measured showed no significant differences between the 2 treatment groups. Furthermore, there was no evidence of HPA-axis suppression by Pulmicort Respules. • Although not designed as a growth study, height measurements (stadiometry) showed a statistical difference for the Pulmicort Respules group compared with the Intal Nebuliser Solution group. This is consistent with the results of previously conducted 52-week studies (Pulmicort Respules versus placebo in 3 US pivotal studies).
<p>Applicant (Marketing Authorisation Holder)</p>	<p>DocuSigned by:  <small>97094F653B284D5...</small> Dr Jayakumar Gurunathan _____ (full name)</p>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	Назва та адреса власника реєстраційного посвідчення на момент проведення клінічного випробування: АстраЗенека ЛП (AstraZeneca LP) Вестборо, штат Массачусетс, Сполучені Штати Америки (Westborough, Massachusetts (MA), United States of America (USA)) Назва та адреса поточного власника реєстраційного посвідчення: АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	Назва та адреса заводу-виробника, що виробляв лікарський засіб на момент проведення клінічного випробування: Дільниця з виробництва протиастматичних препаратів (Astra Pharmaceutical Production) Содертал'є, Швеція (Södertälje, Sweden) Змінені на АстраЗенека ЛП, Вестборо, штат Массачусетс, Сполучені Штати Америки документом про внесення змін № 1. Назва заводу-виробника, що наразі виробляє лікарський засіб: АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка препарату Пульмікорт Респули (будесонід, суспензія для інгаляцій) у порівнянні з препаратом Інтал, розчин для розпилення (натрію кромолін), із точки зору результатів лікування астми в дітей віком від 2 до 6 років. Дослідження DX-RES-2000.
6. Фаза клінічного випробування	ІІІВ
7. Період проведення клінічного випробування	Із 11 вересня 1997 року по 23 березня 1999 року.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки (США)
9. Кількість досліджуваних	запланована: 300 (по 150 у кожній із груп лікування) фактична: 335 (кількість рандомізованих учасників)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета цього 52-тижневого дослідження полягала в тому, щоб оцінити вплив препарату Пульмікорт Респули в порівнянні з препаратом Інтал, розчином для розпилення, на пов'язані з астмою результати лікування астми з боку здоров'я в дітей віком від 2 до 6 років, які потребували протизапальної терапії астми.</p> <p>Вторинні цілі цього дослідження полягали в порівнянні між двома методами лікування таких змінних:</p> <ul style="list-style-type: none"> • час до першого загострення астми; • час до першого застосування додаткової терапії хронічної астми; • частота застосування полегшувального препарату; • оцінка симптомів астми вдень і вночі; • зміна стану здоров'я дитини, тобто зміна функціонального статусу та загального сприйняття власного здоров'я; • зміна задоволеності опікунів програмою лікування астми в дитини, обсягом навантаження на них і дотриманням дитиною інструкцій із застосування досліджуваного препарату. • Загальні оцінки: <ul style="list-style-type: none"> – ефект від терапії; – задоволеність опікуна терапією; – оцінка власного здоров'я пацієнтом; • Вплив лікування на: <ul style="list-style-type: none"> – пряме використання ресурсів системи охорони здоров'я (кількість госпіталізацій, відвідувань відділень невідкладної допомоги, позашпорових візитів до лікарів-спеціалістів та телефонних дзвінків лікарям-спеціалістам); – непрямі економічні змінні (кількість робочих днів, пропущених опікуном через хворобу дитини, кількість днів, у які діяльність опікуна була перервана через хворобу дитини, кількість днів навчання в школі, пропущених дитиною через хворобу, і кількість днів, проведених дитиною в ліжку через хворобу).
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, контрольоване за активним препаратом дослідження в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	<p>Для набору в дослідження підходили пацієнти-діти обидвох статей віком від 2 до 6 років включно (на момент візиту 1) з легкою персистуючою (стадія 2) або помірною персистуючою (стадія 3) бронхіальною астмою згідно з визначенням Національного інституту охорони здоров'я Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб Сполучених Штатів Америки (США) з наявністю симптомів після встановлення діагнозу протягом останніх 6 місяців, за висновком дослідника (пацієнти з уперше встановленим діагнозом повинні були відповідати тільки пунктам а і b):</p> <p>(а) Симптоми астми виникають частіше, ніж двічі на тиждень, а симптоми вночі – частіше, ніж двічі на місяць. Пацієнт міг мати в анамнезі часті симптоми (наприклад, частіше, ніж один раз на тиждень), що впливають на повсякденні дії.</p> <p>(б) Одне або декілька загострень астми, що потребували застосування курсів системних (пероральних або парентеральних) кортикостероїдів протягом останніх 6 місяців, або 2 або більше загострень астми, що потребували</p>

	<p>застосування курсів системних (пероральних або парентеральних) кортикостероїдів протягом 9 місяців до набору в дослідження.</p> <p>(с) Щоденне застосування хоча б одного препарату для лікування хронічної астми з періодичним застосуванням полегшувального препарату протягом щонайменше 3 місяців до візиту 1. Препаратами для лікування хронічної астми вважалися інгаляційні кортикостероїди, натрію недокроміл, натрію кромолін або пероральні чи інгаляційні бронхолітики.</p> <p>На момент візиту 1 пацієнти мали відповідати таким обмеженням щодо застосування ліків:</p> <ul style="list-style-type: none"> • відсутність тривалого застосування системних кортикостероїдів (курси тривалістю ≥ 14 днів) протягом 12 тижнів; • відсутність періодичного застосування (курси тривалістю ≥ 14 днів) системних кортикостероїдів протягом 15 днів; • відсутність застосування досліджуваних препаратів протягом 30 днів. <p>Для візиту 2 (рандомізація) критерії включення були такими: протягом принаймні 7 із останніх 14 днів до візиту 2 оцінка симптомів астми (уночі, вдень або і те, і інше) в сумі становила 2 або більше, і протягом принаймні 5 з останніх 14 днів до візиту 2 пацієнт застосував полегшувальний препарат, як це зазначено в щоденнику пацієнта.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Пульмікорт Респули (0,125, 0,25 і 0,5 мг/мл) через небулайзер Pari LC-Plus, підключений до компресора Pari Master (Пері Респіраторі Еквіпмент, Інк. (Pari Respiratory Equipment, Inc.), м. Річмонд, штат Вірджинія, США), з маскою для обличчя або мундштуком виробництва Пол-Ріцо-Парі-Верк ГмБХ (Paul Ritzau Pari-Werk GmbH), м. Штамберг, Німеччина.</p> <p>Запланована доза на перші 8 тижнів становила 0,5 мг (один раз на добу або в розділених дозах двічі на добу, за рішенням дослідника) Після цього дослідник міг збільшувати або зменшувати дозу; мінімальна доза становила 0,25 мг/добу, а максимальна доза становила 1,0 мг двічі на добу.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Інтал, розчин для розпилення (Фармакопєя США; Рон-Пулак-Рорє Фармасьютікалс, Інк. (Rhone-Poulenc-Rorer Pharmaceuticals, Inc.), м. Колледжвілл, штат Пенсільванія, США (Collegeville, Pennsylvania, USA) через небулайзер Pari LC-Plus, підключений до компресора Pari Master, із маскою для обличчя або мундштуком. Інтал, розчин для розпилення (як зазначено в затвердженій інструкції для медичного застосування, зокрема, у розділі «Спосіб застосування та дози»): 20 мг 4 рази на добу до 8 тижнів, потім титрування за рішенням дослідника.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Після візиту 2 було дозволено застосовувати такі препарати:</p> <p>Полегшувальний препарат:</p> <p>Полегшувальним препаратом, який передбачалось застосовувати протягом усього дослідження, був β_2-агоніст короткої дії (тобто не метилксантин). В ідеалі це був той самий полегшувальний, який пацієнт застосовував до набору в дослідження. (Примітка: пацієнтам було надано вказівку не змішувати та не комбінувати препарати для невідкладної допомоги, які вводяться за допомогою аерозольного пристрою, із будь-яким із досліджуваних препаратів.)</p> <p>При загостреннях астми:</p> <p>Пероральні кортикостероїди: За рішенням дослідника при загостреннях астми було дозволено застосування пероральних преднізону та преднізолону (наприклад, сиропу Ліквід Пред (Liquid Pred); ПедіаПред (PediaPred); сиропу або таблеток Прелон (Pre lone)). Доза та тривалість перорального застосування кортикостероїдів повинні були становити від 25 до 40 мг/добу протягом 3-7 днів; був дозволений перехід на нижчу дозу.</p> <p>Парентеральні кортикостероїди: За рішенням дослідника, при загостреннях астми було дозволено застосування парентеральних кортикостероїдів (тобто кортикостероїдів, що вводяться внутрішньовенно або внутрішньом'язово).</p> <p>Додаткові протиастматичні препарати: На додаток до лікування астми була застосована додаткова терапія хронічної астми, якщо відбувалося одна з таких подій:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • три або більше випадків загострень астми, що потребували лікування пероральними або парентеральними кортикостероїдами; • за рішенням дослідника пацієнт потребував дозу, що перевищувала максимальну рекомендовану дозу досліджуваного препарату. <p>Додаткова терапія хронічної астми могла включати такі препарати (Примітка: пацієнтам було надано вказівку не змішувати та не комбінувати препарати для невідкладної допомоги, які вводяться за допомогою аерозольного пристрою, із будь-яким із досліджуваних препаратів):</p> <ul style="list-style-type: none"> • метилксантини (включно з препаратами швидкого або повільного вивільнення); • пероральні β_2-агоністи повільного вивільнення; • інгаляційні β_2-агоністи тривалої дії (наприклад, Серевент (Serevent)); • натрію недокроміл; • інші протиастматичні інгаляційні кортикостероїдні препарати. • антагоністи 5-ліпоксигенази та лейкотрієнів (наприклад, зилеутон або зафірлукаст). <p>Інші лікарські засоби: За рішенням дослідника були призначені інші лікарські засоби, які вважалися ним необхідними для благополуччя пацієнта.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинною змінною дослідження була частота загострень астми протягом 52-тижневого періоду лікування.</p> <p>Вторинними змінними дослідження були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • час до першого загострення астми; • час до першого застосування додаткових препаратів від хронічної астми. • зміна кількості днів, у які пацієнти застосовували полегшувальні препарати (β_2-агоністи, пероральні кортикостероїди) від вихідного рівня до тижня 52; • зміна оцінок симптомів астми вночі і вдень від вихідного рівня до тижня 52; • зміна оцінок статусу здоров'я пацієнта та навантаження (якості життя) на опікунів від вихідного рівня до тижня 52; • бал за опитувальниками щодо дотримання пацієнтом інструкцій із застосування досліджуваного препарату/задоволеності опікуна; • заходи з використання ресурсів системи охорони здоров'я; • загальні оцінки лікаря і пацієнта/опікуна; • частка пацієнтів, які припинили участь у дослідженні; • кількість днів без симптомів і без загострень.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Зареєстровані небажані явища (НЯ). • Зміна ранкових базального і пост-АКТГ-стимульованого (АКТГ – адренкортикотропний гормон) рівнів кортизолу в плазмі крові (функція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової [ГГН] системи). • зміни основних фізіологічних показників, результатів фізикальних обстежень, показників зросту, маси тіла та клінічних лабораторних показників.
18. Статистичні методи	<p>Для порівняння відмінностей між групами лікування щодо частоти загострень астми, застосування полегшувальних препаратів (β_2-агоністів, пероральних кортикостероїдів), оцінки симптомів астми, якості життя і АКТГ-стимульованих рівнів кортизолу були використані дисперсійний та коваріаційний аналіз. Для порівняння відмінностей між групами лікування за часом до першого загострення астми та часом до першого застосування додаткових препаратів проти хронічної астми був використаний аналіз виживаності. Для аналізу часток пацієнтів, які припинили участь в дослідженні, і загальних оцінок лікаря-спеціаліста та пацієнта/опікуна були використані критерії χ^2-квадрат. Для аналізу змін зросту був</p>

	використаний дисперсійний аналіз. Для всіх інших змінних були використані описові підсумки статистичних даних.																								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усього в дослідження було рандомізовано 335 пацієнтів. Демографічні характеристики пацієнтів між двома групами лікування були зіставними. Чоловіки становили 63,9% рандомізованих пацієнтів; 80,6% учасників були представниками європеоїдної раси, 13,1% учасників – негроїдної раси, 2,1% учасників – монголоїдної раси і 4,2% – представниками інших рас. Середнє значення \pm стандартне відхилення (СВ) віку, маси тіла і зросту на момент скринінгу становило 4,3 (\pm 1,4) років (діапазон: від 2 до 6 років), 40,6 (\pm 10,3) кг і 104,0 (\pm 11,0) см, відповідно. Загальна середня (\pm СВ) тривалість астми на момент скринінгу становила 33,0 (\pm 17,6) місяців. На вихідному рівні загальні середні (\pm СВ) оцінки симптомів астми вночі і вдень за шкалою від 0 до 3 становили відповідно 1,3 (\pm 0,5) і 1,4 (\pm 0,5).																								
20. Результати ефективності	<p>Усього оцінці ефективності підлягали 330 пацієнтів (усі пацієнти, які отримали лікування). Частка пацієнтів, які припинили участь у дослідженні в групі Інталу, розчину для розпилення (20,4%), була більшою, ніж у групі Пульмікорт Респули (8,3%). Ця різниця була статистично значущою ($p=0,002$). Результати змінних ефективності представлені в таблиці А.</p> <p style="text-align: center;">ТАБЛИЦЯ А Скориговані середні зміни від вихідного рівня до тижня 52^a</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Змінна</th> <th style="text-align: center;">Інтал, розчин для розпилення (n = 162)</th> <th style="text-align: center;">ПУЛЬМІКОРТ РЕСПУЛИ (n = 168)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Середня частота загострень астми (к-ть/рік)</td> <td style="text-align: center;">2,41</td> <td style="text-align: center;">1,23*</td> </tr> <tr> <td>Середній час до першого загострення астми (днів)</td> <td style="text-align: center;">147,78</td> <td style="text-align: center;">216,63*</td> </tr> <tr> <td>Середній час до першого застосування додаткових протиастиатичних препаратів (днів)</td> <td style="text-align: center;">235,09</td> <td style="text-align: center;">320,52*</td> </tr> <tr> <td>Середня зміна частоти застосування полегшувальних препаратів</td> <td style="text-align: center;">-4,07</td> <td style="text-align: center;">-6,17*</td> </tr> <tr> <td>Середня кількість курсів пероральних кортикостероїдів</td> <td style="text-align: center;">3,17</td> <td style="text-align: center;">2,35</td> </tr> <tr> <td>Середня зміна оцінок симптомів астми вночі (Шкала 0-3)</td> <td style="text-align: center;">-0,30</td> <td style="text-align: center;">-0,54*</td> </tr> <tr> <td>Середня зміна оцінок симптомів астми вдень (Шкала 0-3)</td> <td style="text-align: center;">-0,35</td> <td style="text-align: center;">-0,63*</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Перенесення вперед останнього значення. * $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,0001$, у порівнянні з суспензією для розпилення Інтал (Intal)</p>	Змінна	Інтал, розчин для розпилення (n = 162)	ПУЛЬМІКОРТ РЕСПУЛИ (n = 168)	Середня частота загострень астми (к-ть/рік)	2,41	1,23*	Середній час до першого загострення астми (днів)	147,78	216,63*	Середній час до першого застосування додаткових протиастиатичних препаратів (днів)	235,09	320,52*	Середня зміна частоти застосування полегшувальних препаратів	-4,07	-6,17*	Середня кількість курсів пероральних кортикостероїдів	3,17	2,35	Середня зміна оцінок симптомів астми вночі (Шкала 0-3)	-0,30	-0,54*	Середня зміна оцінок симптомів астми вдень (Шкала 0-3)	-0,35	-0,63*
Змінна	Інтал, розчин для розпилення (n = 162)	ПУЛЬМІКОРТ РЕСПУЛИ (n = 168)																							
Середня частота загострень астми (к-ть/рік)	2,41	1,23*																							
Середній час до першого загострення астми (днів)	147,78	216,63*																							
Середній час до першого застосування додаткових протиастиатичних препаратів (днів)	235,09	320,52*																							
Середня зміна частоти застосування полегшувальних препаратів	-4,07	-6,17*																							
Середня кількість курсів пероральних кортикостероїдів	3,17	2,35																							
Середня зміна оцінок симптомів астми вночі (Шкала 0-3)	-0,30	-0,54*																							
Середня зміна оцінок симптомів астми вдень (Шкала 0-3)	-0,35	-0,63*																							
21. Результати безпеки	<p>Середній (\pmСВ) час лікування (усі пацієнти, які отримали лікування) з застосуванням Інталу, розчину для розпилення, становив 324 (\pm95) дні, із застосуванням Пульмікорт Респули – 350 (\pm61) дні.</p> <p>Про випадки летального результату в цьому дослідженні не повідомлялося. Протягом відкритого періоду дослідження в 22 пацієнтів було зареєстровано 45 серйозних НЯ (СНЯ): 17 СНЯ у 9 (6%) пацієнтів у групі Інталу, розчину для розпилення, і 28 СНЯ у 13 (8%) пацієнтів у групі Пульмікорт Респул. Один пацієнт у групі застосування Інталу, розчину для розпилення, був виключений із дослідження через НЯ (стоматит, гіперкінезія, захворювання шкіри та незвичайна поведінка). Усі СНЯ, що були зареєстровані протягом відкритого періоду дослідження, оцінювалися дослідником як малоймовірно пов'язані з досліджуваним лікуванням. Між двома групами лікування не було клінічно значущих відмінностей у виді, частоті або ступені вираженості НЯ. Між групами лікування не було клінічно значущих відмінностей у значеннях лабораторних аналізів, основних фізіологічних показниках або результатах фізикального обстеження. Аналізи для визначення можливих ефектів досліджуваного лікування на базальні і пост-АКТГ-стимульовані рівні кортизолу в плазмі в підгрупі пацієнтів, у яких ці аналізи були проведені, не показали значущих відмінностей між двома групами лікування. Крім того, ознак пригнічення ГТА системи в пацієнтів, які отримували Пульмікорт Респули, не спостерігалось.</p>																								

	<p>Насамкінець слід зазначити, що вимірювання зросту (стадіометрія) показали статистично значущу різницю в швидкості росту -0,87 см між препаратом Пульмікорт Респули та препаратом Інтал, розчином для розпилення, хоча такі вимірювання і не були задумані як дослідження росту.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результати цього 52-тижневого відкритого дослідження за участю 330 пацієнтів-дітей із астмою (усі пацієнти, які отримали лікування) віком від 2 до 6 років підтверджують наведені нижче висновки дослідження щодо застосування Пульмікورتу Респули у порівнянні з Інталом, розчином для розпилення. За 52-тижневий період при застосуванні Пульмікорту Респули:</p> <ul style="list-style-type: none"> • частота загострень астми була з клінічною та статистичною значущістю нижчою; • значення часу до першого загострення астми та до першого застосування додаткових препаратів проти хронічної астми були з клінічною та статистичною значущістю більшими; • відзначалися клінічно і статистично значущі покращення оцінки симптомів астми вночі та вдень і скорочення застосування полегшувальних препаратів; • було призначено менше курсів пероральних/парентеральних кортикостероїдів; • відзначалися покращення якості життя та зменшення використання ресурсів системи охорони здоров'я; • відзначалися підвищення ступеня задоволеності лікаря та опікуна протиастматичними препаратами та їхньої здатності контролювати симптоми астми; <p>Крім того, підтвердилися такі висновки з безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарат Пульмікорт Респули, який застосовували протягом 52 тижнів, добре переносився дітьми, хворими на астму, віком від 2 до 6 років. • Не було клінічно значущих відмінностей у виді, частоті або ступені вираженості НЯ у групі Пульмікорт Респули у порівнянні з групою Інталу, розчину для розпилення. • Між двома групами лікування не відзначалися клінічно значущі відмінності в змінах значень лабораторних аналізів. • Між двома групами лікування не відзначалися клінічно значущі відмінності в основних фізіологічних показниках та результатах фізикального обстеження. • Аналізи для визначення можливих ефектів досліджуваного лікування на базальний і пост-АКТГ-стимульований рівні кортизолу в плазмі крові в підгрупі пацієнтів, у яких ці аналізи були проведені, не показали значущих відмінностей між двома групами лікування. Окрім того, ознак пригнічення ГГА системи в пацієнтів, які отримували лікування препаратом Пульмікорт Респули, не було. • Вимірювання зросту (стадіометрія) показали статистичну різницю для групи застосування препарату Пульмікорт Респули у порівнянні з групою Інталу, розчину для розпилення, хоча ці вимірювання і не були задумані як дослідження росту. Такі висновки узгоджуються з результатами раніше проведених 52-тижневих досліджень (Пульмікорт Респули в порівнянні з плацебо в 3-х базових дослідженнях, проведених у США).
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)</p>

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> AstraZeneca R&D Lund 221 87 Lund Sweden <u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<u>Manufacturer details in the CSR:</u> AstraZeneca Pty Ltd., Australia (supplier) <u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Investigation of safety and efficacy of budesonide inhalation suspension in the long-term use in Japanese children with bronchial asthma (open long-term extension study following Study SD-004-0765), Study SD-004-0768
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From 06 January 2004 through 22 November 2006
8. Countries where the clinical trial was conducted	Japan
9. Number of subjects	Planned: Not applicable Actual: 54
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective was to assess the safety profile of long-term use of budesonide inhalation suspension in young Japanese children with bronchial asthma, by evaluation of frequency and intensity of adverse events (AEs), plasma cortisol, physical examination, height, weight and clinical laboratory values. The secondary objective was to assess the efficacy of budesonide inhalation suspension administered once daily (QD) or twice daily (BID) to young Japanese children with bronchial asthma by overall evaluation on asthma control by the investigator.
11. Clinical trial design	National, open-label, multicentre extension of Study SD-004-0765.

12. Key inclusion criteria	Children under 5 years old with bronchial asthma who completed Study SD-004-0765, who were expected to gain clinical benefit from continued administration of budesonide inhalation suspension as judged by the investigator and whose legal representative agreed on his or her participation in this study. Patients aged 5 years could be included in this study if no other effective treatment for the patient's bronchial asthma was available as judged by the investigator.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Budesonide inhalation suspension 0.125 or 0.25 mg/mL in a 2 mL ampoule administered by inhalation with a nebuliser (Pari LC Plus™) BID (morning and evening) or QD (morning or evening) at the discretion of the investigator. The dose could be adjusted as appropriate within the range of 0.25 to 1.0 mg/day according to the symptoms (only QD for 0.25 mg/day).
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	<p>The following concomitant medications were prohibited.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhaled steroids other than the investigational product. • Regular use of oral steroids. • Intramuscular injection of steroids or steroid suppositories. • Other investigational drugs. <p>The following medications were allowed for rescue use, in accordance with the severity of symptoms.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhaled β2-agonists. • Oral steroids. • Intravenous injection of aminophylline. • Intravenous injection of steroids. • Inhalation of isoproterenol. <p>CYP3A4 inhibitors (eg, itraconazole) were to be used with caution. Other medications considered necessary for the safety and wellbeing of a patient could be given at the discretion of the investigator.</p>
16. Efficacy endpoints	Overall evaluation on asthma control by the investigator.
17. Safety endpoints	Frequency and intensity of AEs, clinical laboratory values (haematology, clinical chemistry and urinalysis), physical examination, height, weight and plasma cortisol.
18. Statistical methods	<p>The statistical analyses for efficacy and safety assessments were based on all patients enrolled into this study whose post-dose data were available (all patients treated [APT] population).</p> <p>Overall evaluation of asthma control by the investigator at every visit was summarised descriptively. Safety data were also summarised descriptively.</p>
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	The demographic and key baseline characteristics of study patients are summarised in Table 1.

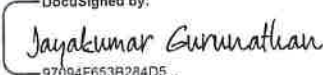
Table 1 Patient Population and Disposition																																							
Demographic or baseline characteristic																																							
Population																																							
Number of patients who entered this study	54																																						
Demographic characteristics																																							
Sex (n and % of patients)	Male	34 (63.0)																																					
	Female	20 (37.0)																																					
Age at entry to this study (months)	Mean ± SD	36.3 ± 16.4																																					
	Range	13 to 65																																					
Ethnic (n and % of patients)	Japanese	54 (100.0)																																					
Height at entry to this study (cm)	Mean ± SD	91.47 ± 10.99																																					
	Range	72.8 to 113.4																																					
Weight at entry to this study (kg)	Mean ± SD	14.04 ± 4.03																																					
	Range	8.7 to 34.5																																					
Disposition																																							
N of patients who	Completed the final visit of the study	25																																					
Number of patients for evaluation (All Patients Treated; APT ^a)		54																																					
^a Number of patients who were enrolled in this study and had at least 1 data point after dosing.																																							
20. Efficacy outcomes	<p>Table 2 presents a summary of the overall evaluation of asthma control, assessed by the investigator, every 24 weeks and last observation (last observation carried forward [LOCF]). Overall, budesonide inhalation suspension provided good asthma control throughout the treatment period. The percentage of patients with ‘very good’, ‘good’ or ‘poor’ assessment at LOCF in the APT population was 59.3%, 33.3% and 7.4%, respectively.</p> <p>Table 2 Overall Evaluation on Asthma Control Assessed by the Investigator (All Patients Treated)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Week</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="3">Overall evaluation on asthma control, n (%)</th> </tr> <tr> <th>Very good</th> <th>Good</th> <th>Poor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Week 24</td> <td>53</td> <td>22 (41.5)</td> <td>22 (41.5)</td> <td>9 (17.0)</td> </tr> <tr> <td>Week 48</td> <td>50</td> <td>29 (58.0)</td> <td>17 (34.0)</td> <td>4 (8.0)</td> </tr> <tr> <td>Week 72</td> <td>38</td> <td>18 (47.4)</td> <td>15 (39.5)</td> <td>5 (13.2)</td> </tr> <tr> <td>Week 96</td> <td>29</td> <td>12 (41.4)</td> <td>17 (58.6)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>Week 120</td> <td>23</td> <td>11 (47.8)</td> <td>11 (47.8)</td> <td>1 (4.3)</td> </tr> <tr> <td>Last observation (LOCF)</td> <td>54</td> <td>32 (59.3)</td> <td>18 (33.3)</td> <td>4 (7.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note: Patients for whom an assessment result was not available for some reason were not included in the calculation at each time point.</p>	Week	N	Overall evaluation on asthma control, n (%)			Very good	Good	Poor	Week 24	53	22 (41.5)	22 (41.5)	9 (17.0)	Week 48	50	29 (58.0)	17 (34.0)	4 (8.0)	Week 72	38	18 (47.4)	15 (39.5)	5 (13.2)	Week 96	29	12 (41.4)	17 (58.6)	0 (0.0)	Week 120	23	11 (47.8)	11 (47.8)	1 (4.3)	Last observation (LOCF)	54	32 (59.3)	18 (33.3)	4 (7.4)
Week	N			Overall evaluation on asthma control, n (%)																																			
		Very good	Good	Poor																																			
Week 24	53	22 (41.5)	22 (41.5)	9 (17.0)																																			
Week 48	50	29 (58.0)	17 (34.0)	4 (8.0)																																			
Week 72	38	18 (47.4)	15 (39.5)	5 (13.2)																																			
Week 96	29	12 (41.4)	17 (58.6)	0 (0.0)																																			
Week 120	23	11 (47.8)	11 (47.8)	1 (4.3)																																			
Last observation (LOCF)	54	32 (59.3)	18 (33.3)	4 (7.4)																																			

21. Safety outcomes	<p>Table 3 presents the overall frequency of AEs during the whole treatment period.</p> <p>No deaths were reported in this study. A total of 68 other serious AEs were reported in 24 patients (44.4%). All 54 patients in the safety assessment had at least 1 AE. There were no discontinuations due to AEs and no other significant AEs were identified.</p> <p>Table 3 Number of Patients who had at Least 1 AE in Any Category During the Whole Treatment Period in this Study and Total Numbers of AEs^a (All Patients Treated)</p> <table border="1" data-bbox="667 645 1396 1317"> <thead> <tr> <th>Category of AE</th> <th>Number of patients who had an AE in each category^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients included in the safety assessment</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>Any AEs</td> <td>54 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Serious AEs</td> <td></td> </tr> <tr> <td> AEs leading to death</td> <td>0 (0.0%)</td> </tr> <tr> <td> Other serious AEs</td> <td>24 (44.4%)</td> </tr> <tr> <td>Discontinuations of study treatment due to AEs</td> <td>0 (0.0%)</td> </tr> <tr> <td>Other significant AEs</td> <td>0 (0.0%)</td> </tr> <tr> <td>Drug-related AEs</td> <td>5 (9.3%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Total number of AEs</td> </tr> <tr> <td>AEs</td> <td>1242</td> </tr> <tr> <td>Other serious AEs</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>Other significant AEs</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a This summary table does not include AEs that were still present at the entry to SD-004-0768 study.</p> <p>^b Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.</p> <p>Table 4 presents a summary of commonly reported AEs during the treatment period (frequency 10% or higher), by preferred term (Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 7.0). No new or unexpected safety concern was identified in the pattern of AEs reported in this study, as compared with that in the preceding study SD-004-0765. Most commonly reported AEs were upper respiratory infection, symptoms related to common cold such as pharyngitis and nasopharyngitis, and gastroenteritis.</p>	Category of AE	Number of patients who had an AE in each category ^b	Number of patients included in the safety assessment	54	Any AEs	54 (100%)	Serious AEs		AEs leading to death	0 (0.0%)	Other serious AEs	24 (44.4%)	Discontinuations of study treatment due to AEs	0 (0.0%)	Other significant AEs	0 (0.0%)	Drug-related AEs	5 (9.3%)		Total number of AEs	AEs	1242	Other serious AEs	68	Other significant AEs	0
Category of AE	Number of patients who had an AE in each category ^b																										
Number of patients included in the safety assessment	54																										
Any AEs	54 (100%)																										
Serious AEs																											
AEs leading to death	0 (0.0%)																										
Other serious AEs	24 (44.4%)																										
Discontinuations of study treatment due to AEs	0 (0.0%)																										
Other significant AEs	0 (0.0%)																										
Drug-related AEs	5 (9.3%)																										
	Total number of AEs																										
AEs	1242																										
Other serious AEs	68																										
Other significant AEs	0																										

Table 4 Number of Patients with the Most Commonly Reported (Cut-off 10%) AEs During the Whole Treatment Period^a (All Patients Treated)

Preferred term	N	%
Upper respiratory tract infection	45	(83.3%)
Pharyngitis	27	(50.0%)
Gastroenteritis	26	(48.1%)
Nasopharyngitis	25	(46.3%)
Conjunctivitis	24	(44.4%)
Bronchitis	23	(42.6%)
Influenza	23	(42.6%)
Impetigo	17	(31.5%)
Otitis media	17	(31.5%)
Asthma	17	(31.5%)
Eczema	16	(29.6%)
Arthropod bite	16	(29.6%)
Dermatitis atopic	14	(25.9%)
Urticaria	14	(25.9%)
Rhinitis allergic	14	(25.9%)
Conjunctivitis allergic	13	(24.1%)
Varicella	12	(22.2%)
Bronchitis acute	10	(18.5%)
Rhinitis	10	(18.5%)
Sinusitis	10	(18.5%)
Heat rash	10	(18.5%)
Diarrhoea	10	(18.5%)
Pyrexia	10	(18.5%)
Constipation	8	(14.8%)
Stomatitis	8	(14.8%)
Gastroenteritis viral	7	(13.0%)
Otitis media acute	7	(13.0%)
Pneumonia	7	(13.0%)
Dermatitis contact	7	(13.0%)
Dry skin	7	(13.0%)
Mumps	6	(11.1%)
Tonsillitis	6	(11.1%)
Enteritis	6	(11.1%)

^a This summary table does not include AEs that were still present at the entry to SD-004-0768 study.

	<p>No concerns were raised in the clinical laboratory test results. The mean morning plasma cortisol values in this Study SD-004-0768 were lower than at baseline in Study SD-004-0765 throughout the treatment period; however, there was no continuous decrease in the mean plasma cortisol value. No signs or symptoms suggesting adrenal insufficiency were seen. No adverse effects on patient growth were observed during the treatment period up to 168 weeks, including the 24-week treatment period in Study SD-004-0765.</p>
22. Conclusion (findings)	<p>Long-term treatment with budesonide inhalation suspension up to 168 weeks, including the 24-week treatment period in Study SD-004-0765, was well tolerated in young Japanese children with bronchial asthma, and raised no safety concerns with new or unexpected observations. The mean morning plasma cortisol values in this study were lower than at baseline in Study SD-004-0765; however, no signs or symptoms suggesting adrenal insufficiency were seen. No adverse effects on patient growth were observed.</p>
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by:  <small>97094F653B284D5...</small></p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>




Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Назва та адреса власника реєстраційного посвідчення на момент проведення клінічного випробування:</u> Центр досліджень та розробок компанії АстраЗенека (AstraZeneca R&D), м. Лунд 221 87, м. Лунд, Швеція (221 87 Lund, Sweden) <u>Назва та адреса поточного власника реєстраційного посвідчення:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Назва та адреса заводу-виробника, що виробляв лікарський засіб на момент проведення клінічного випробування:</u> АстраЗенека Пті Лтд. (AstraZeneca Pty Ltd.), Австралія (постачальник) <u>Назва та адреса заводу-виробника, що наразі виробляє лікарський засіб:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вивчення безпеки та ефективності будесоніду, суспензії для розпилення при довгостроковому застосуванні в дітей із Японії, хворих на бронхіальну астму (відкрите, довгострокове дослідження, що було продовженням дослідження SD-004-0765). Дослідження SD-004-0768
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	Із 6 січня 2004 року по 22 листопада 2006 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	запланована: Не застосовується фактична: 54
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала в оцінці профілю безпеки тривалого застосування будесоніду, суспензії для інгаляцій, у дітей раннього віку із Японії, хворих на бронхіальну астму, шляхом оцінки частоти та ступеня вираженості небажаних явищ (НЯ), рівня кортизолу в плазмі крові, результатів фізикального обстеження, зросту, маси тіла та показників клінічних лабораторних аналізів. Вторинні цілі цього дослідження полягали в оцінці ефективності застосування будесоніду, суспензії для інгаляцій, при застосуванні 1 раз на добу або двічі на добу в дітей раннього віку із Японії, хворих на бронхіальну астму, через загальну оцінку контролю астми дослідником.
11. Дизайн клінічного випробування	Національне, відкрите, багатоцентрове дослідження, що було продовженням дослідження SD-004-0765.

12. Основні критерії включення	Діти віком до 5 років, хворі на бронхіальну астмою, що завершили дослідження SD-004-0765, які, на думку дослідника, отримають клінічну користь від продовження застосування будесоніду, суспензії для інгаляцій, і чий законний представник погодився з його або її участю в цьому дослідженні. Пацієнти віком 5 років могли бути включені в це дослідження, якщо, на думку дослідника, для пацієнта не було доступного іншого ефективного лікування бронхіальної астми.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід, суспензія для інгаляцій, 0,125 або 0,25 мг/мл в однодозовому контейнері місткістю 2 мл, розпилення за допомогою небулайзера (Pari LC Plus) двічі на добу (вранці та ввечері) або 1 раз на добу (вранці або ввечері), за рішенням дослідника. Залежно від симптомів дозу можна було при потребі скоригувати в діапазоні від 0,25 до 1,0 мг/добу, (тільки 1 раз на добу — 0,25 мг/добу).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	<p>Було заборонено застосування таких препаратів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • інгаляційні кортикостероїди, окрім досліджуваного препарату; • регулярне застосування пероральних кортикостероїдів; • внутрішньом'язове введення кортикостероїдів або кортикостероїдних супозиторіїв; • інші досліджувані препарати; <p>Залежно від ступеня вираженості симптомів для зменшення симптомів було дозволено застосування таких полегшувальних препаратів для невідкладної допомоги:</p> <ul style="list-style-type: none"> • інгаляційні β_2-агоністи; • пероральні кортикостероїди; • внутрішньовенне введення амінофіліну; • внутрішньовенне введення кортикостероїдів; • розпилення через небулайзер ізопротеренолу. <p>Інгібітори СYP3A4 (наприклад, ітраконазол) слід було застосовувати з обережністю.</p> <p>Дослідник призначав інші препарати, які вважалися необхідними для благополуччя пацієнтів.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Загальна оцінка контролю астми дослідником.
17. Критерії оцінки безпеки	Частота та інтенсивність НЯ, результати клінічних лабораторних досліджень (біохімічний і загальний аналізи крові та аналіз сечі), результати фізикального обстеження, зріст, маса тіла та рівень кортизолу в плазмі крові.
18. Статистичні методи	<p>Статистичні аналізи для оцінки ефективності та безпеки були засновані на всіх пацієнтах, включених у це дослідження, чиї дані після введення дози були доступні (усі пацієнти, які отримували лікування).</p> <p>Загальна оцінка контролю астми дослідником під час кожного візиту були резюмована описовим чином. Дані безпеки були також резюмовані описовим чином.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні та основні вихідні характеристики досліджуваних пацієнтів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Популяція та розподіл пацієнтів																																							
Демографічна або вихідна характеристика																																							
Популяція																																							
Кількість пацієнтів, залучених у дослідження	54																																						
Демографічні характеристики																																							
Стать (к-ть і відсоткове значення)	Чоловіки	34 (63,0)																																					
	Жінки	20 (37,0)																																					
Вік на момент залучення в дослідження (місяців)	Середнє значення ± СВ	36,3 + 16,4																																					
	Діапазон	від 13 до 65																																					
Етнічна приналежність (к-ть і відсоткове значення)	Японці	54 (100,0)																																					
Зріст на момент залучення в дослідження (см)	Середнє значення ± СВ	91,47 + 10,99																																					
	Діапазон	від 72,8 до 113,4																																					
Маса тіла на момент залучення в дослідження (кг)	Середнє значення ± СВ	14,04 + 4,03																																					
	Діапазон	від 8,7 до 34,5																																					
Розподіл пацієнтів																																							
Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні	25																																						
Кількість пацієнтів, які підлягали оцінці (усі пацієнти, які отримували лікування ^a)	54																																						
^a Кількість пацієнтів, які були залучені в дослідження та прийшли принаймні на 1 подальший візит.																																							
20. Результати ефективності	<p>У таблиці 2 представлена зведена інформація про загальну оцінку контролю астми, що проводилась дослідником що 24 тижні та під час останнього спостереження (перенесення вперед даних останнього спостереження [ПВДОС]). Загалом будесонід, суспензія для інгаляцій, забезпечував належний контроль астми протягом усього періоду лікування. Відсоток пацієнтів із оцінкою «дуже добре контрольована астма», «добре контрольована астма» чи «погано контрольована астма» при ПВДОС у популяції усіх пацієнтів, які отримували лікування становив 59,3%, 33,3% і 7,4%, відповідно.</p> <p>Таблиця 2. Загальна оцінка контролю астми, оцінена дослідником (усі пацієнти, які отримували лікування)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Тиждень</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="3">Загальна оцінка контролю астми, n (%)</th> </tr> <tr> <th>Дуже добре контрольована</th> <th>Добре контрольована</th> <th>Погано контрольована</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Тиждень 24</td> <td>53</td> <td>22 (41,5)</td> <td>22 (41,5)</td> <td>9 (17,0)</td> </tr> <tr> <td>Тиждень 48</td> <td>50</td> <td>29 (58,0)</td> <td>17 (34,0)</td> <td>4 (8,0)</td> </tr> <tr> <td>Тиждень 72</td> <td>38</td> <td>18 (47,4)</td> <td>15 (39,5)</td> <td>5 (13,2)</td> </tr> <tr> <td>Тиждень 96</td> <td>29</td> <td>12 (41,4)</td> <td>17 (58,6)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Тиждень 120</td> <td>23</td> <td>11 (47,8)</td> <td>11 (47,8)</td> <td>1 (4,3)</td> </tr> <tr> <td>Останнє спостереження (ПВДОС)</td> <td>54</td> <td>32 (59,3)</td> <td>18 (33,3)</td> <td>4 (7,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Примітка. Пацієнти, для яких через будь-яку причину результати оцінки не були доступні, не включалися в розрахунок у кожен момент часу.</p>	Тиждень	N	Загальна оцінка контролю астми, n (%)			Дуже добре контрольована	Добре контрольована	Погано контрольована	Тиждень 24	53	22 (41,5)	22 (41,5)	9 (17,0)	Тиждень 48	50	29 (58,0)	17 (34,0)	4 (8,0)	Тиждень 72	38	18 (47,4)	15 (39,5)	5 (13,2)	Тиждень 96	29	12 (41,4)	17 (58,6)	0 (0,0)	Тиждень 120	23	11 (47,8)	11 (47,8)	1 (4,3)	Останнє спостереження (ПВДОС)	54	32 (59,3)	18 (33,3)	4 (7,4)
Тиждень	N			Загальна оцінка контролю астми, n (%)																																			
		Дуже добре контрольована	Добре контрольована	Погано контрольована																																			
Тиждень 24	53	22 (41,5)	22 (41,5)	9 (17,0)																																			
Тиждень 48	50	29 (58,0)	17 (34,0)	4 (8,0)																																			
Тиждень 72	38	18 (47,4)	15 (39,5)	5 (13,2)																																			
Тиждень 96	29	12 (41,4)	17 (58,6)	0 (0,0)																																			
Тиждень 120	23	11 (47,8)	11 (47,8)	1 (4,3)																																			
Останнє спостереження (ПВДОС)	54	32 (59,3)	18 (33,3)	4 (7,4)																																			

21. Результати безпеки	<p>У таблиці 3 представлена загальна частота НЯ протягом усього періоду лікування.</p> <p>У цьому дослідженні не було зареєстровано випадків смерті. Загалом 68 інших серйозних НЯ були зареєстровані у 24 пацієнтів (44,4%). У всіх 54 пацієнтів, які підлягали оцінці безпеки, було щонайменше 1 НЯ. Випадків припинення участі в дослідженні через НЯ не було; інших значних НЯ також не було.</p> <p>Таблиця 3. Кількість пацієнтів, у яких було принаймні 1 НЯ будь-якого ступеня, та загальна кількість НЯ^a (усі, пацієнти, які отримували лікування)</p> <table border="1" data-bbox="630 537 1461 1310"> <thead> <tr> <th data-bbox="630 537 1149 660">Ступінь НЯ</th> <th data-bbox="1149 537 1461 660">К-ть пацієнтів, у яких було НЯ за кожним ступенем вираженості^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="630 660 1149 750">Кількість пацієнтів, які підлягали аналізу безпеки</td> <td data-bbox="1149 660 1461 750">54</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 750 1149 795">НЯ будь-якого ступеня</td> <td data-bbox="1149 750 1461 795">54 (100%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 795 1149 840">Серйозні НЯ</td> <td data-bbox="1149 795 1461 840"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 840 1149 884">НЯ, що призвели до летального наслідку</td> <td data-bbox="1149 840 1461 884">0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 884 1149 929">Інші серйозні НЯ</td> <td data-bbox="1149 884 1461 929">24 (44,4%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 929 1149 1019">К-ть випадків припинення участі в дослідженні через НЯ</td> <td data-bbox="1149 929 1461 1019">0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1019 1149 1064">Інші значні НЯ</td> <td data-bbox="1149 1019 1461 1064">0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1064 1149 1108">НЯ, пов'язані з застосуванням препарату</td> <td data-bbox="1149 1064 1461 1108">5 (9,3%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1108 1149 1153"></td> <td data-bbox="1149 1108 1461 1153">Загальна кількість НЯ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1153 1149 1198">НЯ</td> <td data-bbox="1149 1153 1461 1198">1242</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1198 1149 1243">Інші серйозні НЯ</td> <td data-bbox="1149 1198 1461 1243">68</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1243 1149 1310">Інші значні НЯ</td> <td data-bbox="1149 1243 1461 1310">0</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Ця зведена таблиця не включає НЯ, які все ще тривали на момент залучення пацієнтів у дослідження SD-004-0768.</p> <p>^b Пацієнти з декількома явищами одного ступеня вираженості враховані тільки один раз у цьому ступені. Пацієнти з декількома явищами різних ступенів вираженості враховані по одному разу в кожному з цих ступенів.</p> <p>У таблиці 4 представлена зведена інформація про поширені НЯ, зареєстровані протягом періоду лікування (частота 10% або вище), за термінами переважного використання (Медичний словник термінів регуляторної діяльності (MedDRA), версія 7.0). На основі НЯ, зареєстрованих у цьому дослідженні, не було виявлено жодних нових або неочікуваних проблем безпеки в порівнянні з попереднім дослідженням SD-004-0765. Найпоширенішими НЯ були інфекції верхніх дихальних шляхів, симптоми, пов'язані з застудою, такі як фарингіт і ринофарингіт, а також гастроентерит.</p>	Ступінь НЯ	К-ть пацієнтів, у яких було НЯ за кожним ступенем вираженості ^a	Кількість пацієнтів, які підлягали аналізу безпеки	54	НЯ будь-якого ступеня	54 (100%)	Серйозні НЯ		НЯ, що призвели до летального наслідку	0 (0,0%)	Інші серйозні НЯ	24 (44,4%)	К-ть випадків припинення участі в дослідженні через НЯ	0 (0,0%)	Інші значні НЯ	0 (0,0%)	НЯ, пов'язані з застосуванням препарату	5 (9,3%)		Загальна кількість НЯ	НЯ	1242	Інші серйозні НЯ	68	Інші значні НЯ	0
Ступінь НЯ	К-ть пацієнтів, у яких було НЯ за кожним ступенем вираженості ^a																										
Кількість пацієнтів, які підлягали аналізу безпеки	54																										
НЯ будь-якого ступеня	54 (100%)																										
Серйозні НЯ																											
НЯ, що призвели до летального наслідку	0 (0,0%)																										
Інші серйозні НЯ	24 (44,4%)																										
К-ть випадків припинення участі в дослідженні через НЯ	0 (0,0%)																										
Інші значні НЯ	0 (0,0%)																										
НЯ, пов'язані з застосуванням препарату	5 (9,3%)																										
	Загальна кількість НЯ																										
НЯ	1242																										
Інші серйозні НЯ	68																										
Інші значні НЯ	0																										

Таблиця 4. Кількість пацієнтів із найпоширенішими (граничний поріг — 10%) НЯ, зареєстрованими протягом всього періоду лікування^a (усі, пацієнти, які отримували лікування)

Термін переважного використання	N	%
Інфекції верхніх дихальних шляхів	45	(83,3%)
Фарингіт	27	(50,0%)
Гастроентерит	26	(48,1%)
Назофарингіт	25	(46,3%)
Кон'юнктивіт	24	(44,4%)
Бронхіт	23	(42,6%)
Грип	23	(42,6%)
Імпетиго	17	(31,5%)
Середній отит	17	(31,5%)
Бронхіальна астма	17	(31,5%)
Екзема	16	(29,6%)
Укус членистоногих	16	(29,6%)
Атопічний дерматит	14	(25,9%)
Кропив'янка	14	(25,9%)
Алергічний риніт	14	(25,9%)
Алергічний кон'юнктивіт	13	(24,1%)
Вітряна віспа	12	(22,2%)
Гострий бронхіт	10	(18,5%)
Риніт	10	(18,5%)
Синусит	10	(18,5%)
Тепловий висип	10	(18,5%)
Діарея	10	(18,5%)
Пірексія	10	(18,5%)
Закреп	8	(14,8%)
Стоматит	8	(14,8%)
Вірусний гастроентерит	7	(13,0%)
Гострий середній отит	7	(13,0%)
Пневмонія	7	(13,0%)
Контактний дерматит	7	(13,0%)
Сухість шкіри	7	(13,0%)
Паротит	6	(11,1%)
Тонзиліт	6	(11,1%)
Ентерит	6	(11,1%)

^a Ця зведена таблиця не включає НЯ, які все ще тривали на момент залучення пацієнтів у дослідження SD-004-0768.

74

	<p>Результати клінічних лабораторних досліджень не викликають побоювань. У цьому дослідженні SD-004-0768 протягом усього періоду лікування середні ранкові значення кортизолу в плазмі крові були нижчими, ніж вихідні значення в дослідженні SD-004-0765; проте не було відзначено безперервного зниження середнього рівня кортизолу в плазмі крові. Не було спостережено ознак або симптомів недостатності надниркових залоз. Не було відзначено жодних небажаних ефектів на ріст пацієнтів протягом періоду лікування тривалістю до 168 тижнів, включно з 24-тижневим періодом лікування в дослідженні SD-004-0765.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Довгострокове лікування з застосуванням будесоніду, суспензії для інгаляцій, тривалістю до 168 тижнів, включно з 24-тижневим періодом лікування в дослідженні SD-004-0765, добре переносилося дітьми раннього віку з Японії, хворими на бронхіальну астму, і не викликало жодних проблем безпеки в зв'язку з новими або неочікуваними результатами спостережень. У цьому дослідженні середні ранкові значення кортизолу в плазмі крові були нижчими, ніж на вихідному рівні в дослідженні SD-004-0765; проте не було відзначено жодних ознак або симптомів, що вказували б на недостатність надниркових залоз. Не було відзначено жодних небажаних ефектів на ріст пацієнтів.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)</p>

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR)</u> AstraZeneca Liquid Production Södertälje Sweden <u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<u>Manufacturer details in the CSR:</u> AstraZeneca Liquid Production Södertälje Sweden <u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A safety and efficacy study of two dosage levels of Pulmicort® Respules™ (budesonide inhalation suspension, 0.5 or 1.0 mg/day) versus placebo in infants between the ages of 6 and 12 months with mild to moderate asthma, Study SD-004-0732.
6. Clinical trial phase	IV
7. Clinical trial time frame	From 23 September 2000 through 30 June 2002
8. Countries where the clinical trial was conducted	United States of America
9. Number of subjects	Planned: 144 Actual: 141

10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<p>The primary objective of this study was to evaluate the safety of once-daily (QD) administration of Pulmicort Respules (0.5 and 1.0 mg) compared with placebo for the treatment of mild to moderate asthma or recurrent or persistent wheezing in infants between the ages of 6 and 12 months.</p> <p>The secondary objective of this study was to evaluate the efficacy of Pulmicort Respules and placebo by comparing night-time and daytime asthma symptom scores, use of breakthrough medication, number of treatment failures, and patient discontinuations and physician's global assessment of each patient's asthma status.</p>
11. Clinical trial design	A 12-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study.
12. Key inclusion criteria	Male and female patients between the ages of 6 and 12 months who had not reached their first birthday and who were diagnosed with asthma or have demonstrated, historically, signs and symptoms of asthma (at least 2 episodes of persistent/recurrent wheezing), who may have benefited from inhaled anti-inflammatory therapy, and who had a caregiver willing and able to comply with protocol procedures were eligible for enrolment.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Pulmicort Respules (budesonide), 0.25 or 0.5 mg/mL QD, inhaled via nebuliser.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Placebo, QD, inhaled via nebuliser.</p> <p>Cortrosyn, 0.125 mg, intravenous injection.</p>
15. Concomitant therapy	<p>Anticholinergics and metaproterenol were allowed during baseline; however, they were to be used on a regular basis, not for breakthrough use.</p> <p>At Visit 2 (ie, at the time of randomisation) all other asthma medications were to be discontinued, except identified breakthrough medication that was continued on an as-needed basis.</p> <p>At Visit 1, the investigator was instructed to identify a short acting β_2-agonist (oral or inhaled) to be used by each patient on an as-needed basis throughout the study.</p> <p>In the event of an asthma exacerbation once the patient was randomised, treatment with oral prednisone or prednisolone was permitted at the discretion of the investigator. The dose and duration of oral steroids was at the investigator's discretion but if the duration exceeded 10 days, the patient was to be discontinued.</p> <p>For patients who were chronically symptomatic (without precipitating infection) following at least 2 weeks of treatment with study medication and who experienced asthma deterioration after intermittent use of a systemic steroid, conventional asthma therapy (excluding another inhaled steroid) could be added.</p> <p>Other medications considered necessary for the patient's welfare (except those indicated in the exclusion criteria) were given at the discretion of the investigator.</p>
16. Efficacy endpoints	Efficacy was assessed by night-time and daytime asthma symptom scores, use of breakthrough medication, number of treatment failures, patient discontinuations and investigators' global assessment of each patient's asthma status.

<p>17. Safety endpoints</p>	<p>Safety was assessed by:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Changes in adrenal function (plasma and urine cortisol). • Incidence and severity of adverse events (AEs). • Changes in clinical laboratory parameters (haematology, blood chemistry). • Body weight and length. • Vital signs (pulse rate, blood pressure). • Physical examinations. • Oropharyngeal and nasal fungal cultures. <p>A 1-hour plasma post-cosyntropin stimulation value of less than 500 nmol/L was considered subnormal.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Adrenal Function: The primary endpoint in this study was the assessment of adrenal function. This was assessed as the mean change from baseline at Week 12 in adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-stimulated minus basal plasma cortisol levels for plasma samples, and the mean change from baseline at Week 12 in urine cortisol levels for urine samples. The primary variable was analysed using an analysis of covariance (ANCOVA) with treatment as the main effect and baseline as the covariate. The Wilcoxon Rank Sum test was applied to these data to support the results of the parametric analysis. Additional analyses were conducted to evaluate if the effect of treatment differed across the different age groups studied.</p> <p>Adrenal function was also assessed using basal pre-stimulated cortisol levels, 1-hour ACTH-stimulated cortisol levels, and the ACTH-stimulated minus basal plasma cortisol levels at Week 12 and last observed value carried forward. Tabular and graphical summaries of individual patient shifts from baseline were also presented, defining ACTH-stimulated plasma values less than 500 nmol/L as subnormal. The variables for change from baseline were analysed using ANCOVA with treatment as the main effect and baseline as the covariate. The end-of-study values were analysed using analysis of variance (ANOVA) with treatment as the main effect.</p> <p>Summaries of the change from baseline at Week 12 in urinary cortisol levels were also assessed.</p> <p>Efficacy variables: The assessment of efficacy included the change from baseline in night-time and daytime symptom scores, the percentage of symptom-free days, the percentage of days when breakthrough medication was not needed, withdrawal and treatment failure rates, and the physician’s global assessment of each patient’s asthma symptoms and their ability to manage their asthma. Changes from baseline were analysed using an ANCOVA model with treatment as the main effect and baseline as the covariate. Continuous data with no baseline assessment were analysed using ANOVA with treatment as the main effect. The investigator’s global assessment variables were analysed using the Mantel-Haenszel test statistic.</p> <p>Other safety variables: Safety was also assessed by review of the incidence and severity of AEs and the summary of changes from baseline in the vital signs, physical exams and routine laboratory tests over the study period.</p>

19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	<p>A total of 141 paediatric patients were randomised into the study to receive budesonide 0.5 mg (N = 48), budesonide 1.0 mg (N = 44) or placebo (N = 49). Most patients were Caucasian (70%) and male (62%). Slightly more than half of the patients in each treatment group were < 9 months of age, and the mean age of all patients was 8.4 months. Baseline demographic characteristics were well balanced across treatment groups.</p> <p>Of the 141 patients randomised to treatment, 117 (83%) completed the study, including 75 who received budesonide (40 in the 0.5 mg group and 35 in the 1.0 mg group) and 42 who received placebo.</p>
20. Efficacy outcomes	<p>Treatment with budesonide resulted in a greater reduction in daytime and night-time asthma symptoms compared with placebo. Some improvements were also observed in the active treatment groups compared with placebo for the other efficacy variables (physician's global assessment of symptom control, breakthrough medication use, treatment failure, and patient discontinuation) but these differences did not reach statistical significance.</p>
21. Safety outcomes	<p>Adrenal function results:</p> <p>Eighty-two patients were evaluable for the analysis of adrenal function (plasma or urine cortisol), 50 (61%) who received active treatment (33 in the budesonide 0.5 mg group and 17 in the budesonide 1.0 mg group) and 32 (39%) who received placebo. At both baseline and at the end of the study, plasma cortisol values increased from basal levels following cosyntropin (ACTH) stimulation in all treatment groups. In the evaluable population, the mean changes from baseline in the ACTH-stimulated minus basal plasma cortisol levels were similar among the 3 treatment groups, with no apparent decreased in cortisol levels resulting from active treatment (see Table S1). Although there was a suggestion of a dose-related trend in the mean change from baseline in plasma cortisol levels among a subset of patients with normal adrenal function at baseline and who did not take any disallowed medications, meaningful conclusions could not be drawn due to the variability of these data.</p> <p>A shift from a baseline post-ACTH stimulation plasma cortisol value of ≥ 500 nmol/L to a Week 12 post-ACTH stimulation plasma cortisol value of < 500 nmol/L was evident for 7 patients (4, 2 and 1 in the budesonide 0.5 mg, budesonide 1.0 mg and placebo groups, respectively) and the majority of values in these patients were near the cut-off value of < 500 nmol/L. Six patients (5 in the budesonide 0.5 mg group and 1 in the placebo group) were evaluable for analysis of urinary cortisol data. No patient in the budesonide 0.5 mg group had a subnormal urine cortisol value at Week 12 (defined as a reduction of at least 50% from baseline). The mean changes from baseline to Week 12 in urinary cortisol values are provided in Table S2.</p>

Table S1. Summary of change from baseline in mean plasma cortisol values (nmol/L) (Evaluable Population)				
Variable	Change from baseline, Adjusted mean (SE)	95% CI (versus placebo)	ANCOVA p-value	Wilcoxon Rank Sum p-value
Plasma cortisol (pre-stimulation)				
Placebo (N=31)	-17.8 (22.0)		0.718	0.671
0.5 mg BIS (N=28)	-6.3 (23.0)	-51.9, 75.0	0.307	0.168
1.0 mg BIS (N=17)	20.4 (29.7)	-36.0, 112.5		
Plasma cortisol (post-stimulation)				
Placebo (N=31)	5.61 (30.4)		0.582	0.891
0.5 mg BIS (N=28)	30.0 (31.9)	-63.5, 112.2	0.708	0.940
1.0 mg BIS (N=17)	24.8 (41.0)	-82.6, 121.0		
Plasma cortisol (post- minus pre-stimulation)				
Placebo (N=31)	19.8 (36.1)		0.732	0.832
0.5 mg BIS (N=28)	37.9 (38.0)	-86.6, 122.7	0.852	0.140
1.0 mg BIS (N=17)	8.4 (48.8)	-133, 109.8		

Table S2. Summary of change from baseline in urinary cortisol values (µg/g Creat) (Evaluable Population)				
Treatment Group	N	Baseline Mean (SE)	Visit 6 Mean (SE)	Change from Baseline (SE)
BIS 0.5 mg	5	16.3 (3.79)	68.5 (33.58)	52.2 (34.55)
Placebo	1	62.6	17.8	-44.8

BIS = budesonide inhalation suspension.

Other safety results:

The safety and tolerability profile of budesonide in paediatric patients 6 to 12 months of age with mild to moderate asthma was comparable to that of placebo. The overall incidence of AEs was 90%, 98% and 88% in the budesonide 0.5 mg, budesonide 1.0 mg and placebo groups, respectively. The most frequent AEs reported in this study reflected symptoms common to a paediatric population with asthma and included respiratory infection, otitis media, fever, rhinitis and vomiting. The majority (99%) of AEs were mild to moderate in severity. Three patients discontinued treatment prematurely due to an AE, 1 in the 0.5 mg budesonide (facial and neck rash) and 2 in the 1.0 mg (aggravated asthma and pneumonia) groups. The 2 patients in the budesonide 1.0 mg group were hospitalised; the events were classified as serious AEs. Three additional patients in the budesonide 0.5 mg group experienced serious AEs (aggravated asthma, respiratory infection and viral infection). With the exception of the facial and neck rashes in the budesonide 0.5 mg group, none of the serious or treatment-limiting AEs were considered by the investigator to be treatment-related. No discontinuation due to AEs or serious AEs occurred in the placebo group. There were no deaths in the study. No unexpected treatment-related changes were observed in the laboratory tests, vital signs or physical findings.

22. Conclusion (findings)	In conclusion, the results of this study do not indicate a suppressive effect on adrenal function in paediatric patients aged 6 to 12 months with persistent mild to moderate asthma with QD administration of budesonide in dosages of 0.5 or 1.0 mg. The safety profile of budesonide in this young paediatric population, characterised by rates and types of AEs, serious AEs, and discontinuations for AEs, was generally comparable to that of placebo and consistent with the labelling of the product in children older than 12 months.
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by:</p> <p><i>Jayakumar Gurunathan</i></p> <p>07004F653B284D5...</p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <p>(full name)</p>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Назва та адреса власника реєстраційного посвідчення на момент проведення клінічного випробування:</u> Дільниця з виробництва рідких лікарських форм (AstraZeneca Liquid Production) Содертал'є, Швеція (Södertälje, Sweden) <u>Назва та адреса поточного власника реєстраційного посвідчення:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Назва та адреса заводу-виробника, що виробляв лікарський засіб на момент проведення клінічного випробування:</u> Дільниця з виробництва рідких лікарських форм (AstraZeneca Liquid Production) Содертал'є, Швеція (Södertälje, Sweden) <u>Назва заводу-виробника, що наразі виробляє лікарський засіб:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження безпеки та ефективності двох рівнів дозування препарату Пульмікорту Респупі (будесонід, суспензія для інгаляцій, 0,5 або 1,0 мг/добу) у порівнянні з плацебо в немовлят віком від 6 до 12 місяців з легкою та помірною астмою. Дослідження SD-004-0732.
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	Із 23 вересня 2000 року по 30 червня 2002 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 144 Фактична: 141

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна ціль цього дослідження полягала в оцінці безпеки застосування препарату Пульмікорт Респулі (0,5 і 1,0 мг) один раз на добу в порівнянні з плацебо для лікування легкої та помірної астми або рецидивуючих або стійких хрипів у дітей віком від 6 до 12 місяців.</p> <p>Вторинна ціль цього дослідження полягала в оцінці ефективності препарату Пульмікорт Респулі і плацебо шляхом порівняння оцінок симптомів астми вночі та вдень, частоти застосування полегшувальних препаратів, кількості випадків неефективності лікування та випадків припинення лікування через НЯ, а також загальної оцінки лікарем статусу астми кожного пацієнта.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	12-тижневе, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване за плацебо дослідження.
12. Основні критерії включення	Для набору в дослідження підходили пацієнти обидвох статей віком від 6 до 12 місяців (до 1 року) зі встановленим діагнозом астми та ознаками і симптомами астми в анамнезі (принаймні 2 епізоди персистуючих/рецидивуючих хрипів), які за рішенням дослідника могли отримати користь від інгаляційної протизапальної терапії, і в яких був опікун, який бажав і був здатний дотримуватися процедур, визначених протоколом.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пульмікорт Респулі (будесонід), 0,25 або 0,5 мг/мл 1 раз на добу, розпилення за допомогою небулайзера.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, 1 раз на добу, розпилення за допомогою небулайзера. Кортросін (Cortrosyn), 0,125 мг, внутрішньовенно.
15. Супутня терапія	<p>Для набору в дослідження підходили пацієнти, які застосовували антихолінергічні препарати та метапротеренол; проте вони повинні були використовуватися на регулярній основі, а не для полегшення симптомів.</p> <p>На момент візиту 2 (тобто візиту, на якому відбувалася рандомізація) застосування всіх інших лікарських засобів мало бути припинене, за винятком визначених дослідником полегшувальних препаратів, застосування яких дозволялося за потреби.</p> <p>Під час візиту 1 дослідник визначав β_2-агоніст короткої дії (пероральний або інгаляційний), який кожному пацієнту було дозволено застосовувати за потреби для зменшення перебігу симптомів протягом усього дослідження.</p> <p>У разі загострення астми після рандомізації пацієнта, за рішенням дослідника було дозволене пероральне застосування преднізону або преднізолону. Дозу та тривалість перорального застосування кортикостероїдів визначав дослідником, але якщо тривалість лікування цими препаратами перевищувала 10 днів, пацієнта виключали з дослідження.</p> <p>Пацієнтам, у яких після не менше 2 тижнів лікування досліджуваним препаратом були хронічні симптоми (які не провокували розвиток інфекції) та у яких після періодичного застосування системного кортикостероїду відзначалося погіршення перебігу астми, можна було додатково застосовувати традиційну терапію астми (за винятком іншого інгаляційного кортикостероїду).</p> <p>Дослідник призначав інші лікарські засоби, які вважалися необхідними для благополуччя пацієнта (окрім тих, які зазначені в критеріях невключення).</p>

16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність оцінювалася за такими змінними, як оцінка симптомів астми вночі та вдень, частота застосування полегшувальних препаратів, кількість випадків неефективності лікування, кількість випадків припинення лікування через НЯ та загальна оцінка дослідниками астматичного статусу кожного пацієнта.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали за:</p> <ul style="list-style-type: none"> • зміною функції надниркових залоз (рівні кортизолу в плазмі та сечі); • частотою та ступенем вираженості небажаних явищ (НЯ); • зміною клініко-лабораторних показників (біохімічний і загальний аналізи крові); • масою тіла та зростом; • основними фізіологічними показниками (частота пульсу, артеріальний тиск); • результатами фізикальних обстежень; • результатами посівів орофарингеальних та назальних грибкових культур. <p>Вважалося, що рівні кортизолу в плазмі крові через 1 годину після стимуляції козинтропіном менше 500 нмоль/л нижчі норми.</p>
18. Статистичні методи	<p>Функція надниркових залоз: Первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні була оцінка функції надниркових залоз. Її оцінювали як середню зміну від вихідного рівня до тижня 12 різниці між значеннями стимульованого адренкортикотропним гормоном (АКТГ) рівня кортизолу та базального рівня кортизолу в плазмі крові для зразків плазми і як середню зміну від вихідного рівня до тижня 12 рівнів кортизолу в сечі для зразків сечі. Первинна змінна була проаналізована з використанням коваріаційного аналізу (ANCOVA): за основний ефект було взято лікування, а за коваріату – вихідний рівень. Для підтвердження результатів параметричного аналізу до цих даних був застосований критерій суми рангів Вілкоксона. Щоб оцінити, чи відрізняється ефект лікування в різних досліджуваних вікових групах, був проведений додатковий аналіз.</p> <p>Функція надниркових залоз також була оцінена використанням базальних рівнів кортизолу до стимуляції АКТГ, рівнів кортизолу через 1 годину після стимуляції АКТГ, і різниці між значеннями пост-АКТГ-стимульованого рівня кортизолу та базального рівня кортизолу в плазмі на тижні 12 і перенесенням вперед останнього значення. Для кожного пацієнта ці значення були представлені у вигляді таблиць та, при цьому вважалося, що значення кортизолу в плазмі крові після стимуляції АКТГ менше 500 нмоль/л нижчі норми. Змінні для зміни від вихідного рівня були проаналізовані з використанням ANCOVA: за основний ефект було взято лікування, а за коваріату – вихідний рівень. Значення на кінець дослідження були проаналізовані з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA): за основний ефект було взято лікування.</p> <p>Також оцінювалися зведені дані щодо зміни рівня кортизолу в сечі від вихідного рівня до тижня 12.</p> <p>Змінні ефективності: Оцінка ефективності включала зміну в порівнянні з вихідним рівнем оцінок симптомів вночі та вдень, відсоток днів без симптомів, відсоток днів, у які не було потреби застосовувати полегшувальні препарати, частоту випадків припинення лікування через НЯ та неефективності лікування, а також загальну оцінку лікарем симптомів астми в кожного з пацієнтів та їхньої здатності керувати симптомами астми. Зміни в порівнянні з вихідним рівнем були проаналізовані з використанням моделі ANCOVA: за основний ефект було взято лікування, а за коваріату – вихідний рівень. Безперервні дані без оцінки на вихідному рівні були проаналізовані з використанням ANOVA: за основний ефект було взято лікування. Загальні змінні оцінки дослідника були проаналізовані з використанням статистики критерію Мантеля-Гензеля</p> <p>Інші змінні безпеки: Безпека також була оцінена шляхом аналізу за період дослідження частоти та ступеня вираженості НЯ та зведення змін основних фізіологічних показників у порівнянні з вихідним рівнем, результатів фізикальних обстежень та шляхом проведення стандартних лабораторних аналізів.</p>

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усього 141 пацієнт-дитина був рандомізований у дослідження та отримував: будесонід 0,5 мг (N = 48), будесонід 1,0 мг (N = 44) або плацебо (N = 49). Більшість пацієнтів були представниками європеїдної раси (70%) та чоловічої статі (62%). Вік трохи більше половини пацієнтів у всіх групах лікування був менше 9 місяців, а середній вік всіх пацієнтів становив 8,4 місяців. Вихідні демографічні характеристики пацієнтів всіх груп лікування були добре збалансованими.</p> <p>Зі 141 пацієнта, рандомізованого для лікування, 117 (83%) завершили дослідження, включно з 75 пацієнтами, які отримували будесонід (40 у групі будесоніду 0,5 мг і 35 у групі будесоніду 1,0 мг), і 42 пацієнтами, які отримували плацебо.</p>																																																		
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>При застосуванні будесоніду відзначалося більше зменшення симптомів астми вдень і вночі в порівнянні з плацебо. Для інших змінних ефективності (загальна оцінка лікарем контролю симптомів астми, частота застосування полегшувальних препаратів, неефективність лікування та припинення лікування через НЯ) в групах активного лікування спостерігалось деяке покращення перебігу симптомів астми в порівнянні з групою плацебо, але ці відмінності не досягли статистичної значущості.</p>																																																		
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати функції надниркових залоз:</p> <p>Для аналізу функції надниркових залоз (рівень кортизолу в плазмі крові або сечі) були оцінені 82 пацієнти, 50 (61%) пацієнтів із числа тих, які отримували активне лікування (33 в групі будесоніду 0,5 мг і 17 у групі будесоніду 1,0 мг) та 32 (39%) пацієнти з числа тих, які отримували плацебо.</p> <p>Як на вихідному рівні, так і наприкінці дослідження у всіх групах лікування рівні кортизолу в плазмі крові підвищувалися після стимуляції кортикотропіном (АКТГ) у порівнянні з вихідними рівнями. У популяції, яка піддавалась оцінці, середня зміна в порівнянні з вихідним рівнем значення різниці рівнів кортизолу після стимуляції АКТГ та базальних рівнів кортизолу в плазмі крові були однаковими для 3 груп лікування, без явного зниження рівнів кортизолу в результаті активного лікування (див. таблицю S1). Хоча було висловлено припущення про дозозалежну тенденцію середньої зміни рівнів кортизолу в плазмі крові в порівнянні з вихідним рівнем серед підгрупи пацієнтів із нормальною функцією надниркових залоз на вихідному рівні та які не приймали жодних заборонених препаратів, суттєвих висновків зробити не можна через варіабельність цих даних.</p> <p>Зрушення від вихідного рівня до тижня 12 рівня кортизолу в плазмі крові від ≥ 500 нмоль/л до <500 нмоль/л після стимуляції АКТГ було очевидним у 7 пацієнтів (4, 2 і 1 у групах будесоніду 0,5 мг, будесоніду 1,0 мг і плацебо відповідно), і більшість із цих пацієнтів мали рівень кортизолу близький до граничного значення <500 нмоль/л. 6 пацієнтів (5 у групі будесоніду 0,5 мг і 1 у групі плацебо) піддавалась оцінці для аналізу даних щодо рівнів кортизолу в сечі. На тижні 12 у групі будесоніду 0,5 мг у жодного пацієнта рівень кортизолу в сечі не був нижче норми (що визначалася як зниження принаймні на 50% від вихідного рівня). Значення середньої зміни рівнів кортизолу в сечі від вихідного рівня до тижня 12 представлені в таблиці S2.</p>																																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Таблиця S1. Зведені дані щодо зміни середніх рівнів кортизолу в плазмі крові (нмоль/л) (популяція, яка піддавалась оцінці)</th> </tr> <tr> <th>Змінна</th> <th>Зміна від вихідного рівня Скориговане середнє значення (СП)</th> <th>95% ДІ (у порівнянні з плацебо)</th> <th>ANCOVA p-значення</th> <th>Критерій суми рангів Вілкоксона, p-значення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Рівень кортизолу в плазмі крові (до стимуляції кортикотропіном)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Плацебо (N=31)</td> <td>-17,8 (22,0)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>БСР, 0,5 мг (N=28)</td> <td>-6,3 (23,0)</td> <td>-51,9; 75,0</td> <td>0,718</td> <td>0,671</td> </tr> <tr> <td>БСР, 1 мг (N=17)</td> <td>20,4 (29,7)</td> <td>-36,0; 112,5</td> <td>0,307</td> <td>0,168</td> </tr> <tr> <td>Рівень кортизолу в плазмі крові (після стимуляції кортикотропіном)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Плацебо (N=31)</td> <td>5,61 (30,4)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>БСР, 0,5 мг (N=28)</td> <td>30,0 (31,9)</td> <td>-63,5; 112,2</td> <td>0,582</td> <td>0,891</td> </tr> <tr> <td>БСР, 1 мг (N=17)</td> <td>24,8 (41,0)</td> <td>-82,6; 121,0</td> <td>0,708</td> <td>0,940</td> </tr> </tbody> </table>		Таблиця S1. Зведені дані щодо зміни середніх рівнів кортизолу в плазмі крові (нмоль/л) (популяція, яка піддавалась оцінці)					Змінна	Зміна від вихідного рівня Скориговане середнє значення (СП)	95% ДІ (у порівнянні з плацебо)	ANCOVA p-значення	Критерій суми рангів Вілкоксона, p-значення	Рівень кортизолу в плазмі крові (до стимуляції кортикотропіном)					Плацебо (N=31)	-17,8 (22,0)				БСР, 0,5 мг (N=28)	-6,3 (23,0)	-51,9; 75,0	0,718	0,671	БСР, 1 мг (N=17)	20,4 (29,7)	-36,0; 112,5	0,307	0,168	Рівень кортизолу в плазмі крові (після стимуляції кортикотропіном)					Плацебо (N=31)	5,61 (30,4)				БСР, 0,5 мг (N=28)	30,0 (31,9)	-63,5; 112,2	0,582	0,891	БСР, 1 мг (N=17)	24,8 (41,0)	-82,6; 121,0	0,708	0,940
Таблиця S1. Зведені дані щодо зміни середніх рівнів кортизолу в плазмі крові (нмоль/л) (популяція, яка піддавалась оцінці)																																																			
Змінна	Зміна від вихідного рівня Скориговане середнє значення (СП)	95% ДІ (у порівнянні з плацебо)	ANCOVA p-значення	Критерій суми рангів Вілкоксона, p-значення																																															
Рівень кортизолу в плазмі крові (до стимуляції кортикотропіном)																																																			
Плацебо (N=31)	-17,8 (22,0)																																																		
БСР, 0,5 мг (N=28)	-6,3 (23,0)	-51,9; 75,0	0,718	0,671																																															
БСР, 1 мг (N=17)	20,4 (29,7)	-36,0; 112,5	0,307	0,168																																															
Рівень кортизолу в плазмі крові (після стимуляції кортикотропіном)																																																			
Плацебо (N=31)	5,61 (30,4)																																																		
БСР, 0,5 мг (N=28)	30,0 (31,9)	-63,5; 112,2	0,582	0,891																																															
БСР, 1 мг (N=17)	24,8 (41,0)	-82,6; 121,0	0,708	0,940																																															

	Рівень кортизолу в плазмі крові (рівень до стимуляції мінус рівень після стимуляції) Плацебо (N=31) БСР, 0,5 мг (N=28) БСР, 1 мг (N=17)	19,8 (36,1) 37,9 (38,0) 8,4 (48,8)	-86,6; 122,7 -133; 109,8	0,732 0,852	0,832 0,140
Таблиця S2. Зведені дані щодо зміни середніх рівнів кортизолу в сечі (мкг/г креатиніну) (популяція, яка піддавалась оцінці)					
Група лікування	N	Сер. значення на вих. рівні (СП)	Сер. значення на візиті 6 (СП)	Зміна від вихідного рівня (СП)	
БСР, 0,5 мг	5	16,3 (3,79)	68,5 (33,58)	52,2 (34,55)	
Плацебо	1	62,6	17,8	-44,8	
БСР – будесонід, суспензія для інгаляцій					
Інші результати безпеки:					
Профіль безпеки та переносимості будесоніду в пацієнтів-дітей віком від 6 до 12 місяців із легкою та помірною астмою був зіставним із таким профілем плацебо. Загальна частота НЯ становила 90%, 98% і 88% у групах будесоніду 0,5 мг, будесоніду 1,0 мг і плацебо відповідно. Найпоширеніші НЯ, які були зареєстровані в цьому дослідженні, відображали симптоми, що є загальними для педіатричної популяції з астмою, і включали респіраторну інфекцію, середній отит, лихоманку, риніт і блювання. Більшість (99%) НЯ були легкого або середнього ступеня вираженості. 3 пацієнти перервали лікування передчасно через НЯ, 1 – у групі будесоніду 0,5 мг (висипи на обличчі та шиї), і 2 – у групі будесоніду 1,0 мг (загострення астми та пневмонії). 2 пацієнти в групі будесоніду 1,0 мг були госпіталізовані; ці явища були класифіковані як серйозні НЯ. У групі будесоніду 0,5 мг серйозні НЯ виникли ще в 3 пацієнтів (загострення астми, респіраторна інфекція та вірусна інфекція). За винятком висипу на обличчі та шиї в групі будесоніду 0,5 мг жодне з серйозних або таких, що обмежують можливість лікування НЯ, не було оцінене дослідником як таке, яке могло мати зв'язок із досліджуваним лікуванням.					
У групі плацебо жодний пацієнт не припинив лікування через НЯ або серйозні НЯ. Про випадки летального результату в цьому дослідженні не повідомлялося. У дослідженні не відзначалися несподівані, пов'язані з лікуванням зміни основних фізіологічних показників, результатів фізикального обстежень та лабораторних аналізів					
22. Висновок (заключення)	Насамкінець слід зазначити, що результати цього дослідження не вказують на пригнічувальний ефект будесоніду на функцію надниркових залоз у пацієнтів-дітей віком від 6 до 12 місяців із персистуючою астмою легкого та середнього ступеня вираженості при введенні будесоніду в дозах 0,5 або 1,0 мг 1 раз на добу. Профіль безпеки будесоніду в цій популяції дітей дуже раннього віку, що був охарактеризований за частотою та видами НЯ, серйозними НЯ та частотою припинення застосування препаратів через НЯ, був зіставним із профілем плацебо і відповідає затвердженій регуляторними органами інформації щодо особливостей застосування препарату в дітей віком від 12 місяців.				
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)				

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> AstraZeneca R&D Lund <u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<u>Manufacturer details in the CSR:</u> AstraZeneca Liquid Production Södertälje Sweden <u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A randomized, partly blinded, multicentre, parallel study comparing the efficacy and safety of Pulmicort Respules® (budesonide inhalation suspension) at 0.5 mg once daily (QD), 1.0 mg QD, 1.0 mg twice daily (BID), 2.0 mg BID and Pulmicort Turbuhaler® (budesonide) at 400 µg BID in adolescents (12 years of age and older) and adults with moderate to severe asthma, Study SD-004-0764.
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From 08 May 2003 through 04 January 2005
8. Countries where the clinical trial was conducted	United States of America
9. Number of subjects	Planned: Approximately 750 Actual: 760 randomised
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective of this study was to compare the efficacy of Pulmicort Respules at 0.5 mg QD and 2.0 mg BID in patients with moderate to severe asthma 12 years of age and older. Secondary objectives were to compare the efficacy and safety of Pulmicort Respules at 0.5 mg QD with 1.0 mg QD and 1.0 mg BID and to assess the steady state pharmacokinetics (PK) of Pulmicort Respules at doses of

	0.5 mg QD, 1.0 mg QD, 1.0 mg BID, 2.0 mg BID and Pulmicort Turbuhaler at 400 µg BID, in patients with asthma aged 12 years and older. Pulmicort Turbuhaler at 400 µg BID was included as an active reference for the comparison of efficacy and safety.
11. Clinical trial design	A 12-week, randomised, partly blinded, parallel-group study.
12. Key inclusion criteria	Male or female patients 12 years of age and older with moderate to severe asthma as defined by daily requirements of inhaled corticosteroids (ICS) (received for at least 30 days prior to Visit 1) and a forced expiratory volume in 1 second (FEV ₁) of 45% to 90% of predicted normal at screening and FEV ₁ of 45% to 85% of predicted normal at Visit 2 were eligible for inclusion. Demonstration of reversibility of FEV ₁ of ≥ 12% was required at Visits 1 or 2.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Pulmicort Respules 0.5 mg QD, 1.0 mg QD, 1.0 mg BID or 2.0 mg BID. Each Respules ampule contained 0.25 mg/mL in 2.0 mL of budesonide nebulising suspension.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Pulmicort Turbuhaler at 400 µg BID, delivered as 200 µg per inhalation, was included as an active reference
15. Concomitant therapy	<p>Allowed medications:</p> <ul style="list-style-type: none"> Albuterol, delivered by pressurised metered-dose inhaler (pMDI), was used as rescue medication on an as-needed basis, during both the run-in and randomised treatment periods. Generic albuterol pMDI was the rescue medication provided in this study, although nebulised albuterol was also allowed. Rescue medication was to be withheld for at least 6 hours prior to spirometry at each study visit. Topical vasoconstrictor/decongestant eye preparations as needed for severe eye symptoms. Non-asthma medications not previously excluded and deemed necessary for the patient's safety and well-being could be given at the discretion of the investigator(s). Such medications included decongestants, antihistamines (excluding hydroxyzine and cetirizine), mucolytics, expectorants, antibiotics, topical (≤ 1%) hydrocortisone and vitamins. If used prior to Visit 1, nasal steroids were to be continued at the same prior dose through Visit 5. Immunotherapy shots, provided patients were receiving a maintenance dose for at least 6 weeks and were expected to remain on a stable dose of immunotherapy throughout the study. Other medications deemed necessary for the patient's safety and well-being may have been given at the discretion of the investigator(s).
16. Efficacy endpoints	<p>The primary variable was the change from baseline in FEV₁ to the last FEV₁ value recorded at the end of treatment.</p> <p>Key secondary variables included:</p> <ul style="list-style-type: none"> The change from baseline in FEV₁, forced vital capacity (FVC) and forced expiratory flow expired during the middle half of exhalation (FEF_{25-75%}) at each visit and to the treatment period average.

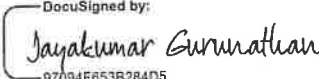
	<ul style="list-style-type: none"> • Percentage of symptom-free days, symptom-free nights, symptom-free 24-hour periods, awakening free nights, rescue medication free 24-hour periods and asthma control days at each 2-week interval (ie, biweekly), at the end of treatment (last 2 weeks of the treatment period) and averaged over the treatment period. • Change from baseline in mean daily morning and evening peak expiratory flow (PEF), mean daytime and night-time asthma symptom scores and total rescue medication use biweekly, at the end of treatment (last 2 weeks of the treatment period) and averaged over the treatment period. • Incidence of predefined asthma events and time to predefined asthma events over the treatment period. • Pharmacokinetic parameters included area under the curve (AUC) from time 0 to time t (AUC_{0-t}), maximum plasma concentration (C_{max}), time to maximum plasma concentration (T_{max}), terminal half-life ($T_{1/2}$) and mean residence time (MRT).
17. Safety endpoints	<p>Safety was measured relative to the incidence of adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), AEs leading to study discontinuation (DAEs) and other significant AEs (OAEs) and changes from baseline in clinical laboratory test results, vital signs and physical examination findings.</p>
18. Statistical methods	<p>The efficacy analysis set (EAS) included data from all randomised patients who took at least 1 dose of study medication and provided data after randomisation for at least 1 efficacy variable. For the primary analysis, FEV₁ was analysed as the change from baseline (Visit 2) to the final treatment period value using an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment and centre as study factors and baseline FEV₁ as a covariate using a last observation carried forward (LOCF) approach. To maintain the experiment-wise Type I error rate at no greater than 5%, a step-down approach to hypothesis testing among treatment groups (closed test procedure) and the interpretation of p-values was taken. The primary inferential statistical comparison was between the Pulmicort Respules 0.5 mg QD and 2.0 mg BID groups. For comparisons involving the Pulmicort Turbuhaler group, no inferential statistical testing was done, but rather 2-sided 95% confidence intervals (CI) on differences with each of the Pulmicort Respules groups. For all secondary variables, nominal p-values for all pairwise comparisons were presented with the primary comparison being between the 0.5 mg QD and 2.0 mg BID Pulmicort Respules groups. The proportion of patients with a predefined asthma event was compared between treatment groups using Fisher's exact test, and time to a predefined asthma event was analysed using a log-rank test for treatment pairs. For all diary variables, changes from baseline were compared among treatment groups using an ANCOVA model with change from baseline as the dependent variable, treatment and centre as main effects and baseline as the covariate.</p> <p>Pharmacokinetic parameters (AUC, C_{max} and AUC_{0-t}) were compared between treatment regimens using a multiplicative analysis of variance model with single factor treatment, and 90% 2-sided CI were constructed for the differences between the 2 Pulmicort Respules BID groups, the 2 Pulmicort Respules QD groups and the Pulmicort Respules 1.0 mg BID and Pulmicort Turbuhaler groups.</p>

<p>19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>A total of 760 patients were randomised at 70 centres to 1 of 5 treatment groups, with the number of patients well balanced across treatment groups. One patient was enrolled at 2 study centres and was randomised to receive Pulmicort Respules 1.0 mg BID at both centres. Data from both treatment exposures were excluded from all analyses. Thus, the all randomised population included 758 patients. All patients who took at least 1 dose of study medication were included in the safety analysis set. In addition, all treated patients who contributed data for at least 1 efficacy endpoint were included in the EAS.</p> <p>A total of 93 patients had at least 1 protocol deviation that prompted exclusion from the per-protocol analysis set.</p> <p>Demographic and baseline characteristics of the EAS were generally similar across treatment groups. Within each treatment group, approximately two-thirds of patients were female (58.4% to 66.0%) and most patients (81.3%) were Caucasian. Across all randomised patients, the mean age was 40.6 years and most patients were between 17 and 64 years of age (88.0%). The mean FEV₁ as a percent of predicted normal ranged from 69.6% to 71.2% in the 5 treatment groups and mean baseline FEV₁ was 2.33 L across all patients. Mean daytime and night-time asthma symptom scores during the 7-day period immediately preceding randomisation ranged from 1.02 to 1.11 and from 0.82 to 0.92 among the 5 treatment groups, respectively. With the exception of 1 patient in the Pulmicort Respules 1.0 mg BID group, all patients received an ICS medication during the 14 to 21-day run-in period, the most common of which was fluticasone propionate, used by approximately three-quarters of patients in each treatment group at an average daily dose of 508.0 to 560.7 µg/day.</p> <p>The proportion of patients who discontinued treatment prematurely was lowest in the Pulmicort Turbuhaler (21.3%) and Pulmicort Respules 0.5 mg QD (26.2%) groups and ranged from 32.0% to 39.5% among the remaining 3 groups. The most common reason for discontinuation was development of study-specific discontinuation criteria (16.2%) and the proportion of patients discontinuing for this reason was generally comparable between the 5 treatment groups. A higher percentage of patients in the Pulmicort Respules 1.0 mg BID and 2.0 mg BID groups (9.4% and 15.6%) compared with the other 3 groups (1.9% to 5.4%) discontinued the study prematurely because they were not willing to continue.</p>
<p>20. Efficacy outcomes</p>	<p>The primary analysis of predose FEV₁ was based on the change from baseline to the last value during the randomised treatment period in the EAS. As seen in Table 1, the primary treatment group comparison between the Pulmicort Respules 0.5 mg QD and 2.0 mg BID groups was not statistically significant for the primary variable (p = 0.834). In addition, no statistically significant differences in adjusted mean changes from baseline at any time point were observed for any of the pulmonary function test variables (FEV₁, FVC and FEF_{25-75%}) between the 2.0 mg BID and 0.5 mg QD groups (p > 0.05).</p>

Table 1 Change from baseline at end of treatment (LOCF) in FEV₁ (efficacy analysis set)					
	Treatment group				
	Pulmicort Respules				Pulmicort Turbuhaler
FEV₁ (%)	0.5 mg QD	1.0 mg QD	1.0 mg BID	2.0 mg BID	400 µg BID
N	140	135	145	129	151
Baseline, mean (standard error)	2.37 (0.05)	2.30 (0.05)	2.32 (0.05)	2.30 (0.06)	2.35 (0.05)
Adjusted mean change (standard error) from baseline	0.02 (0.03)	0.01 (0.03)	0.08 (0.03)	0.01 (0.03)	0.12 (0.03)
Adjusted change from baseline versus Pulmicort Respules 0.5 mg QD, p-value	--	0.899	0.122	0.834	--
Adjusted change from baseline versus Pulmicort Turbuhaler 400 µg BID, 95% CI	0.03, 0.18	-0.19, -0.03	-0.12, 0.03	-0.19, -0.03	--

In each of the Pulmicort Respules treatment groups, mean increases from baseline at the end of treatment were observed in the percentage of symptom-free days, symptom-free nights, symptom-free 24-hour periods, rescue medication free 24-hour periods and asthma control days, with the largest mean increases observed for the Pulmicort Respules 2.0 mg BID group. Small mean reductions in daytime and night-time asthma symptom scores and rescue medication use, and mean increases in morning and evening PEF were seen in all treatment groups at the end of treatment. No comparisons between the Pulmicort Respules 0.5 mg QD and 2.0 mg BID groups were statistically significant ($p > 0.05$) for any of the secondary efficacy variables. The proportion of patients with a predefined asthma event was generally comparable among the Pulmicort Respules (17.5% to 21.8%) and Pulmicort Turbuhaler (17.4%) groups.

Among the 4 Pulmicort Respules groups, systemic exposure to budesonide increased with increasing daily dose, although the increase was slightly less than dose proportional with a doubling of the dose within the QD (0.5 versus 1.0 mg) and BID (1.0 versus 2.0 mg) regimens. The systemic exposure (AUC) to budesonide following dosing with Pulmicort Respules 1.0 mg BID was approximately 12% greater than that observed following Pulmicort Turbuhaler 400 µg BID.

<p>21. Safety outcomes</p>	<p>During the randomised treatment period, the overall percentage of patients with at least 1 AE was lower in the Pulmicort Respules 0.5 mg QD and 2.0 mg BID groups (45.0% and 44.9%, respectively) compared with the Pulmicort Respules 1.0 mg QD (53.7%), 1.0 mg BID (55.0%) and Pulmicort Turbuhaler (51.0%) groups. Across all treatment groups, the majority of AEs were mild to moderate in intensity, and the most commonly reported AEs were upper respiratory tract infection, headache and nasopharyngitis. No dose-related pattern was observed among the Pulmicort Respules groups with respect to the incidence of common AEs. The overall incidence of drug related AEs as judged by the investigator was 6.6% during the randomised treatment period.</p> <p>No patient died or experienced an OAE and few (0.8%) had an SAE. Similar proportions of patients in the 4 Pulmicort Respules groups discontinued treatment prematurely due to an AE. The majority of DAEs were mild to moderate in intensity, and approximately half were judged by the investigator to be unrelated to study medication. No patient in the Pulmicort Turbuhaler 400 µg BID group discontinued treatment prematurely due to an AE. No clinically meaningful changes from baseline were noted for any laboratory or vital sign parameter for any treatment group and no new safety concerns were identified.</p>
<p>22. Conclusion (findings)</p>	<p>In this study, no difference in efficacy could be detected between Pulmicort Respules 2.0 mg BID and Pulmicort Respules 0.5 mg QD as assessed by predose FEV₁. No clear conclusions could be drawn from the results in this study, possibly due to a higher than expected number of patients with mild asthma and a significant percentage of patient noncompliance with the study medication. At any of the doses of Pulmicort Respules studied, however, asthma control was maintained as reflected by control of asthma symptoms, PEF and rescue medication use. In addition, the incidence of predefined asthma events was low in all treatment arms, further suggesting that patients remained well controlled. The Pulmicort Respules 1.0 mg BID dose provided an improvement in FEV₁ and a systemic budesonide exposure that was the same order of magnitude to those observed in the Pulmicort Turbuhaler 400 µg BID group. Pulmicort Respules was well tolerated in this population of adolescent and adult patients with moderate to severe asthma and there were no unexpected AEs compared with the known product profile.</p>
<p>Applicant (Marketing Authorisation Holder)</p>	<p>DocuSigned by:  <small>97094F653B284D5...</small></p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Назва та адреса власника реєстраційного посвідчення на момент проведення клінічного випробування:</u> Центр досліджень та розробок компанії АстраЗенека (AstraZeneca R&D), м. Лунд <u>Назва та адреса поточного власника реєстраційного посвідчення:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Назва та адреса заводу-виробника, що виробляв лікарський засіб на момент проведення клінічного випробування:</u> Дільниця з виробництва рідких лікарських форм (AstraZeneca Liquid Production) Содертал'є, Швеція (Södertälje, Sweden) <u>Назва та адреса заводу-виробника, що наразі виробляє лікарський засіб:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, частково сліпе, багатоцентрове дослідження в паралельних групах, у якому порівнювалися ефективність та безпека препарату Пульмікорт Респули (будесонід, суспензія для інгаляцій) у дозі 0,5 мг 1 раз на добу, 1,0 мг 1 раз на добу, 1,0 мг двічі на добу, 2,0 мг двічі на добу, та препарату Пульмікорт Турбухалер (будесонід) в дозі 400 мкг двічі на добу у підлітків (віком 12 років і старше) і дорослих із помірною та тяжкою астмою. Дослідження SD-004-0764.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	Із 8 травня 2003 року по 4 січня 2005 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	запланована: приблизно 750 фактична: було рандомізовано 760 пацієнта
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала в тому, щоб порівняти ефективність препарату Пульмікорт Респули у дозі 0,5 мг 1 раз на добу та 2,0 мг двічі на добу в пацієнтів із помірною та тяжкою астмою віком 12 років і старше. Вторинні цілі цього дослідження полягали в порівнянні ефективності та безпеки препарату Пульмікорт Респули у дозі 0,5 мг 1 раз на добу з дозами 1,0 мг 1 раз на добу та 1,0 мг двічі на добу, а також в оцінці фармакокінетики (ФК) препарату Пульмікорт Респули у дозах 0,5 мг 1 раз на добу, 1,0 мг 1 раз на добу, 1,0 мг двічі на добу, 2,0 мг двічі на добу і препарату Пульмікорт Турбухалер у дозі 400 мкг двічі на добу в пацієнтів із астмою віком 12 років і старше. Пульмікорт Турбухалер у дозі 400 мкг двічі на добу був включений як активний препарат порівняння для порівняння ефективності та безпеки.

11. Дизайн клінічного випробування	12-тижневе, рандомізоване, частково сліпе, багатоцентрове дослідження в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	До набору в дослідження підходили пацієнти обидвох статей віком 12 років і більше з помірною та тяжкою астмою відповідно до добової потреби в інгаляційних кортикостероїдах (ІКС) (востаннє застосованих не менше ніж за 30 днів до візиту 1) і об'ємом форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ ₁) від 45% до 90% від прогнозованої норми на момент скринінгу і від 45% до 85% від прогнозованої норми на момент візиту 2. На момент візитів 1 або 2 була вимога демонстрації зворотності ОФВ ₁ $\geq 12\%$.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пульмікорт Респулі в дозах 0,5 мг 1 раз на добу, 1,0 мг 1 раз на добу, 1,0 мг двічі на добу або 2,0 мг двічі на добу. Кожний однодозовий контейнер (респула) містив 0,25 мг будесоніду/мл у 2,0 мл суспензії для розпилення.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Пульмікорт Турбухалер у дозі 400 мкг двічі на добу, 200 мкг на 1 розпилення, був включений як активний препарат порівняння.
15. Супутня терапія	<p>Було дозволено застосування таких препаратів:</p> <ul style="list-style-type: none"> Альбутерол за допомогою аерозольного дозуючого інгалятора (pMDI), використання якого як полегшувального препарату для невідкладної терапії було дозволено у разі потреби як під час ввідного, так і під час рандомізованого періоду лікування. У цьому дослідженні полегшувальним препаратом для невідкладної терапії був генеричний альбутерол, що застосовувався за допомогою pMDI, хоча використання альбутеролу за допомогою небулайзера було також дозволене. Пацієнтам слід було утримуватися від застосування полегшувальних препаратів щонайменше протягом 6 годин до спірометричного дослідження, яке проводилося під час кожного візиту дослідження. Судинозвужувальні/протиастматичні препарати місцевої дії для очей у разі потреби при тяжких симптомах із боку очей. Дослідник(-и) призначав(-ли) інші препарати, які вважалися необхідними для безпеки та благополуччя пацієнтів, окрім тих, застосування яких заборонялося протоколом дослідження. До дозволених лікарських засобів відносилися протиастматичні препарати, антигістамінні препарати (за винятком гідроксизину та цетиризину), муколітики, відхаркувальні засоби, антибіотики, гідрокортизон місцевої дії ($\leq 1\%$) та вітаміни. Якщо пацієнт застосовував назальні кортикостероїди до візиту 1, їх слід було продовжувати застосовувати в тій же дозі до візиту 5. Алерген-специфічна імунотерапія, за умови, що пацієнти отримували підтримувальну дозу не менше 6 тижнів і передбачалося, що вони будуть продовжувати одержувати стабільну дозу імунотерапії протягом усього дослідження. Дослідник(-и) призначав(-ли) інші препарати, які вважалися необхідними для безпеки та благополуччя пацієнтів.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинною змінною була зміна ОФВ₁ від вихідного рівня до останнього значення ОФВ₁, зареєстрованого наприкінці лікування.</p> <p>Основні вторинні змінні включали:</p> <ul style="list-style-type: none"> зміна від вихідного рівня ОФВ₁, форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) і пікової швидкості видиху під час середньої половини видиху (ПШВ_{25-75%}) — на момент кожного з візитів та в середині періоду лікування; відсоток днів без симптомів, ночей без симптомів, 24-годинних періодів

	<p>без симптомів, ночей без симптомів без прокидання, 24-годинних періодів, у які не потребувалося застосування полегшувальних препаратів і днів із контрольованою астмою — що два тижні, наприкінці лікування (останні 2 тижні періоду лікування) та в середині періоду лікування;</p> <ul style="list-style-type: none"> • зміна від вихідного рівня середньої ранкової та вечірньої пікової швидкості видиху (ПШВ), середньої оцінки симптомів астми вдень і вночі та загальної кількості медикаментів, що застосовуються — що два тижні, наприкінці лікування (останні 2 тижні періоду лікування) та в середині періоду лікування; • частота заздалегідь визначених нападів астми та час до заздалегідь визначених нападів астми — протягом періоду лікування. • Фармакокінетичні параметри включали площу під кривою залежності концентрації від часу (AUC) від 0 до моменту t (AUC_{0-t}), максимальну концентрацію в плазмі крові (C_{max}), час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max}), кінцевий період напіввиведення ($T_{1/2}$) та середній час утримування препарату в плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека була оцінена за частотою небажаних явищ (НЯ), серйозних небажаних явищ (СНЯ), НЯ, що призвели до припинення участі, та інших значних НЯ, а також за зміною від вихідного рівня результатів клінічних лабораторних досліджень, основних фізіологічних показників та результатів фізикального обстеження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Дані популяції для аналізу ефективності включали дані всіх рандомізованих пацієнтів, які застосовували принаймні 1 дозу досліджуваного препарату і після рандомізації надали інформацію принаймні для однієї змінної ефективності. Для первинного аналізу ОФВ₁ був проаналізований як зміна від вихідного рівня (візит 2) до значення станом на кінець періоду лікування з використанням моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA), при цьому за чинники дослідження було взято лікування та дослідницький центр, а за коваріату вихідний ОФВ₁, із використанням підходу перенесення вперед даних останнього спостереження (ПВДОС). Для підтримки рівня помилок I роду в експериментах не більше 5% були застосовані поступовий підхід до перевірки гіпотез серед груп лікування (методика закритої перевірки) та інтерпретація p-значень. Первинне інференційне статистичне порівняння було проведене між групами застосування препарату Пульмікорт Респули 0,5 мг 1 раз на добу та 2,0 мг двічі на добу. Для порівнянь за участю групи Пульмікорт Турбухалеру не було проведене статистичне тестування, однак були розраховані 2-бічні 95% довірчі інтервали (ДІ) відмінностей кожної з груп Пульмікорт Респули. Для всіх вторинних змінних були представлені номінальні p-значення для всіх парних порівнянь, при цьому первинне порівняння було проведене між групами Пульмікорт Респули 0,5 мг 1 раз на добу та 2,0 мг двічі на добу. Порівняння між групами лікування частки пацієнтів із заздалегідь визначеним нападом астми було проведене з використанням точного критерію Фішера, а час до заздалегідь визначеного нападу астми був проаналізований із використанням лог-рангового критерію для пар лікування. Порівняння між групами лікування астми зміни від вихідного рівня всіх змінних, значення яких фіксувалися в щоденнику пацієнта, було проведене з використанням моделі ANCOVA, при цьому за залежну змінну було взято зміну від вихідного рівня, за основні ефекти — лікування та дослідницький центр, а за коваріату — вихідний рівень. Порівняння між групами лікування фармакокінетичних параметрів (AUC, C_{max} і AUC_{0-t}) було проведене з використанням мультиплікативної моделі дисперсійного аналізу з однофакторним лікуванням, і були побудовані 90%</p>

	двобічні ДІ для відмінностей між двома групами Пульмікорт Респули двічі на добу, 2 групами Пульмікорт Респули 1 раз на добу, групою Пульмікорт Респули 1,0 мг двічі на добу та групою Пульмікорт Турбухалер.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Усього в дослідження було рандомізовано 760 пацієнтів у 70 центрах в 1 з 5 груп лікування, при цьому кількість пацієнтів у групах лікування була добре збалансованою.</p> <p>Один пацієнт був залучений до дослідження в 2 дослідних центрах і був рандомізований випадковим чином для отримання препарату Пульмікорт Респули 1,0 мг двічі на добу в обох центрах. Дані по цьому пацієнтові по обох лікувальних впливах були виключені з усіх аналізів. Таким чином, уся рандомізована популяція становила 758 пацієнтів. Усі пацієнти, які застосували принаймні 1 дозу досліджуваного препарату, були включені в популяцію для аналізу безпеки. Окрім того, у популяцію для оцінки безпеки були включені всі проліковані пацієнти, які надали дані принаймні для 1 кінцевої точки ефективності.</p> <p>У 93 пацієнтів було принаймні 1 відхилення від протоколу, яке призвело до їх виключення з популяції за протоколом.</p> <p>Демографічні та вихідні характеристики популяції для оцінки безпеки в цілому були однаковими в різних групах лікування. У кожній групі лікування приблизно дві третини пацієнтів становили жінки (від 58,4% до 66,0%), а більшість пацієнтів (81,3%) були європеїдної раси. Середній вік усіх рандомізованих пацієнтів становив 40,6 років, а більшість пацієнтів були віком від 17 до 64 років (88,0%). Середній ОФВ₁ у відсотках від прогнозованої норми коливався в 5 групах лікування від 69,6% до 71,2%, а середній вихідний ОФВ₁ становив 2,33 л для всіх пацієнтів. Середні оцінки симптомів астми вдень і вночі протягом 7-денного періоду, що безпосередньо передувало рандомізації, варіювалися серед 5 груп лікування від 1,02 до 1,11 та від 0,82 до 0,92, відповідно. За винятком 1 пацієнта в групі Пульмікорт Респули, 1,0 мг двічі на добу, протягом 14–21-денного ввідного періоду дослідження усі пацієнти застосовували препарати ІКС, найпоширенішим із яких був флутиказону пропіонат, який застосовували приблизно три чверті пацієнтів у кожній групі лікування в середній добовій дозі від 508,0 до 560,7 мкг/добу.</p> <p>Частка пацієнтів, які дочасно припинили лікування, була найнижчою в групах Пульмікорт Турбухалер (21,3%) та Пульмікорт Респули, 0,5 мг 1 раз на добу (26,2%), і коливалася від 32,0% до 39,5% серед інших 3-х груп. Найпоширенішою причиною припинення лікування була поява ознак чи симптомів, які задовольняли критеріям для припинення участі в дослідженні (16,2%), а частка пацієнтів, які припинили лікування через цю причину, загалом була зіставною між 5 групами лікування. У групах Пульмікорт Респули, 1,0 мг двічі на добу і 2,0 мг двічі на добу дочасно припинив участь у дослідженні через небажання продовжувати вищий відсоток пацієнтів, 9,4% і 15,6%, відповідно, у порівнянні з іншими 3 групами (1,9–5,4%).</p>
20. Результати ефективності	Первинний аналіз ОФВ ₁ перед початком лікування був заснований на зміні від вихідного рівня до останнього значення протягом рандомізованого періоду лікування в популяції для оцінки безпеки. Як видно з таблиці 1, первинне порівняння груп лікування між групами Пульмікорт Респули, 0,5 мг 1 раз на добу і 2,0 мг двічі на добу не було статистично значущим для первинної змінної ($p = 0,834$). Окрім того, у будь-який момент часу між групами Пульмікорт Респули, 2,0 мг двічі на добу і 0,5 мг один раз на добу не було спостережено статистично значущих відмінностей у скоригованій середній зміні від вихідного рівня для будь-яких змінних дослідження функції легень (ОФВ ₁ , ФЖЄЛ і ПШВ _{25–75%}) ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Зміна ОФВ₁ від вихідного рівня до кінця лікування (ПВДОС) (популяція для аналізу ефективності)

	Група лікування				
	Пульмікорт Респули				Пульмікорт Турбухалер
ОФВ ₁ (%)	0,5 мг 1 раз на добу	1,0 мг 1 раз на добу	1,0 мг двічі на добу	2,0 мг двічі на добу	400 мкг двічі на добу
N	140	135	145	129	151
Вихідний рівень, середнє значення (стандартна похибка)	2,37 (0,05)	2,30 (0,05)	2,32 (0,05)	2,30 (0,06)	2,35 (0,05)
Скоригована середня зміна (стандартна похибка) від вихідного рівня	0,02 (0,03)	0,01 (0,03)	0,08 (0,03)	0,01 (0,03)	0,12 (0,03)
Скоригована зміна від вихідного рівня в порівнянні з Пульмікорт Респулами, 0,5 мг 1 раз на добу, р- значення	--	0,899	0,122	0,834	--
Скоригована зміна від вихідного рівня в порівнянні з Пульмікорт Турбухалером, 400 мкг двічі на добу, 95% ДІ	0,03; 0,18	-0,19; -0,03	-0,12; 0,03	-0,19; -0,03	--

У кожній з груп Пульмікорт Респули, наприкінці лікування було відзначено середнє збільшення від вихідного рівня в процентному співвідношенні днів без симптомів, ночей без симптомів, 24-годинних періодів без симптомів, 24-годинних періодів, у які не було потреби застосовувати полегшувальні препарати, та днів контрольованої астми, при цьому найбільше середнє збільшення спостерігалось в групі Пульмікорт Респули, 2,0 мг двічі на добу. Наприкінці лікування у всіх групах лікування було відзначено незначне середнє зниження кількості симптомів астми вдень і вночі та частоти застосування полегшувальних препаратів, а також середнє збільшення ранкової та вечірньої ПШВ. Для жодної з вторинних змінних ефективності жодне з порівнянь між групами Пульмікорт Респули, 0,5 мг 1 раз на добу та 2,0 мг двічі на добу були статистично значущими ($p > 0,05$). У групах Пульмікорт Респули (17,5–21,8%) і Пульмікорт Турбухалер (17,4%) частка пацієнтів із заздалегідь визначеним нападом астми була в цілому зівставною. Серед 4 груп застосування препарату Пульмікорт Респули системний вплив будесоніду збільшувався з підвищенням добової дози, хоча це збільшення було дещо менш пропорційним дозі при подвоєнні дози в схемах 1 раз на добу (0,5 у порівнянні з 1,0 мг) і двічі на добу (1,0 у порівнянні з 2,0 мг). Після застосування Пульмікорт Респули, 1,0 мг двічі на добу, системний вплив (AUC) будесоніду був приблизно на 12% більшим, ніж після застосування препарату Пульмікорт Турбухалер, 400 мкг двічі на добу.

21. Результати безпеки	<p>Під час рандомізованого періоду лікування загальний відсоток пацієнтів із принаймні 1 НЯ був нижчим у групах Пульмікорт Респули, 0,5 мг 1 раз на добу та 2,0 мг двічі на добу (45,0% і 44,9%, відповідно) у порівнянні з групами Пульмікорт Респули 1,0 мг 1 раз на добу (53,7%) та 1,0 мг двічі на добу (55,0%) і групою Пульмікорт Турбухалер (51,0%). У всіх групах лікування більшість НЯ були легкого та помірного ступеня вираженості; найпоширенішими НЯ були інфекція верхніх дихальних шляхів, головний біль і ринофарингіт. Серед груп застосування препарату Пульмікорт Респули не відзначалася дозозалежна картина частоти поширених НЯ. Протягом рандомізованого періоду лікування загальна частота НЯ, пов'язаних із застосуванням препарату, за оцінкою дослідника, становила 6,6%.</p> <p>У цьому дослідженні не було зареєстровано випадків смерті, і лише в небагатьох пацієнтів (0,8%) були СНЯ. У 4 групах Пульмікорт Респули дочасно припинила участь у дослідженні через НЯ подібна частка пацієнтів. Більшість НЯ, що потребували припинення участі у дослідженні, були легкого та помірного ступеня вираженості, і, за оцінкою дослідника, приблизно половина НЯ, не була пов'язана з досліджуванним препаратом. У групі застосування препарату Пульмікорт Турбухалер, 400 мкг двічі на добу жоден із пацієнтів не припинив участі в дослідженні дочасно через НЯ. Для жодної з груп лікування не було відзначено клінічно значущих змін у порівнянні з вихідним рівнем для будь-якого з лабораторних показників або основних фізіологічних показників, і не було виявлено жодних нових проблем безпеки.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>У цьому дослідженні не було виявлено відмінностей в ефективності між Пульмікортом Респулами, 2,0 мг двічі на добу і Пульмікортом Респулами, 0,5 мг 1 раз на добу за оцінкою ОФВ₁ перед початком застосування цих препаратів. За результатами цього дослідження не можна зробити однозначних висновків, можливо, через більшу, ніж очікувалося, кількість пацієнтів із легкою формою астми та значний відсоток пацієнтів, які не дотримувалися інструкцій із застосування досліджуваного препарату. Однак при будь-якій із досліджених доз Пульмікорт Респули досягався контроль астми, що відображалось в контролі її симптомів, значенні ПШВ і частоті застосування полегшувальних препаратів. Окрім того, в усіх групах лікування частота заздалегідь визначених нападів астми була низькою, що також свідчить про те, що контроль астми залишався на належному рівні. При застосуванні схеми Пульмікорт Респули, 1,0 мг двічі на добу забезпечувалося покращення значення ОФВ₁ і системного впливу будесоніду, які відповідали схемі Пульмікорт Турбухалер, 400 мкг двічі на добу. Пульмікорт Респули добре переносився цієї популяцією пацієнтів-підлітків і дорослих пацієнтів із помірною та тяжкою астмою, і не було відзначено жодних неочікуваних НЯ у порівнянні з відомим профілем лікарського засобу.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)</p>

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

35

Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Not reported</p> <p><u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><u>Manufacturer details in the CSR:</u> AstraZeneca Pty Ltd., Australia</p> <p><u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (Stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A randomised, open, parallel-group, 24-week treatment, multicentre, Phase III study to investigate the efficacy and safety of 0.5 to 1.0 mg daily dose of budesonide inhalation suspension in Japanese children with bronchial asthma aged 6 months to 4 years, Study SD-004-0765
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From 07 July 2003 through 26 August 2004

8. Countries where the clinical trial was conducted	Japan
9. Number of subjects	Planned: 60 Actual: 61 randomised
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<p>The primary objective was to investigate the efficacy and safety of budesonide inhalation suspension at a daily dose of 0.5 to 1.0 mg administered for 12 weeks once daily (QD) or twice daily (BID) by inhalation via a nebuliser to young Japanese children with bronchial asthma, by evaluation of the frequency of asthma attacks, frequency and severity of adverse events (AEs) and effects on clinical laboratory values.</p> <p>The secondary objectives were to investigate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacy of budesonide inhalation suspension by assessment of the following variables: <ul style="list-style-type: none"> – Frequency of asthma attacks. – Treatment score. – Frequency of cough. – Disturbance of daily activity. – Disturbance of night-time sleep. • Safety of budesonide inhalation suspension by evaluation of AEs (frequency and severity), laboratory measurements, plasma cortisol, physical examination and height. • Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension at an increased daily dose of 1.0 mg in patients considered to have had insufficient treatment response at a daily dose of 0.5 mg.
11. Clinical trial design	This was a randomised, open, parallel-group, multicentre study. After a run-in period on current treatment for 2 to 4 weeks, patients were to receive treatment with budesonide inhalation suspension for 24 weeks.
12. Key inclusion criteria	Male and female Japanese patients aged 6 months to 4 years with bronchial asthma who required treatment with inhaled steroids (those who were being treated with inhaled steroids or those in whom asthma was poorly controlled with drug therapy other than inhaled steroids).
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Budesonide inhalation suspension (0.125 mg/mL or 0.25 mg/mL) in a 2 mL ampoule administered by inhalation with a nebuliser (Pari LC Plus™) at a dose of 0.25 to 0.5 mg BID (morning and evening) or 0.5 to 1.0 mg QD (morning).</p> <p>Treatment was commenced with 0.25 mg BID or 0.5 mg QD. If the investigator judged that sufficient treatment response was not achieved at Week 6, the dose may have been increased to 0.5 mg BID for patients who started the treatment at 0.25 mg BID, and to 1.0 mg QD for patients who started the treatment at 0.5 mg QD.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable

15. Concomitant therapy	<p>Treatment with non-steroidal controllers that were ongoing at enrolment were allowed, but dose increases after enrolment were prohibited. Examples include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disodium cromoglycate (DSCG); DSCG plus β_2 agonist inhalation solution was included. • Oral antiallergic drug (chemical mediator release inhibitor, histamine H₁ inhibitor, leukotriene receptor inhibitor, Th₂ cytokine inhibitor). • Theophylline sustained release drug. • Long-acting inhaled β_2-agonist. • Oral and applied β_2-agonist. <p>The following medications were allowed for rescue use:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhaled β_2-agonists. • Oral β_2-agonists. • Oral steroids. • Intravenous injection of aminophylline. • Intravenous injection of steroids. • Continuous inhalation of isoproterenol. <p>CYP3A4 inhibitors (e.g. itraconazole) were to be used with caution.</p> <p>Medication, which was considered necessary for the patient's safety and well-being, could be given at the discretion of the investigator.</p>
16. Efficacy endpoints	<p>The primary variable was the change in the frequency of asthma attacks per week at Week 12 from Baseline.</p> <p>The secondary variables were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change in the frequency of asthma attacks per week from Baseline at Weeks 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18, 20, 22 and 24. • Change in the frequency of cough, treatment score, frequency of disturbance of daily activity and frequency of disturbance of night-time sleep per week from Baseline at Weeks 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 and 24.
17. Safety endpoints	<p>Safety variables were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequency and severity of AEs. • Laboratory measurements (haematology, biochemistry and urinalysis). • Physical examination • Height. • Plasma cortisol.
18. Statistical methods	<p>For the frequency of asthma attacks per week, the primary outcome variable, the mean change at Week 12 from Baseline and its 2-sided 95% confidence interval (CI) based on t-distribution were estimated using the Full Analysis Set (FAS) with last 2 weeks observations carried forward (LOCF) data. Also, p-value was calculated based on the paired t-test.</p> <p>All other efficacy and safety variables were summarised descriptively.</p>

19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	In total, 74 patients with bronchial asthma were screened and 61 were randomised to the study treatment. The patient population and disposition data are summarised in Table 1. Thirty-three and 28 patients were randomised to 0.25 mg BID and 0.5 mg QD, respectively. Males accounted for 66% and females for 34% of all patients. The demographic characteristics were similar between the treatment groups. Four patients were discontinued, 1 in the 0.25 mg BID group who was discontinued by Week 24 and 3 in the 0.5 mg QD group who were discontinued by Week 12. The number of patients who completed the study by Week 12 was 33 patients in the 0.25 mg BID group and 25 patients in the 0.5 mg QD group and by Week 24 was 32 and 25 patients, respectively. The mean age of the patients was 29.6 months.
---	--

Table 1 Patient Population and Disposition							
Demographic or baseline characteristic		Treatment group					
		0.25 mg BID		0.5 mg QD		Total	
Population							
N randomised (N planned)		33	(30)	28	(30)	61	(60)
Demographic characteristics							
Sex (n and % of patients)	Male	19	(57.6)	21	(75.0)	40	(65.6)
	Female	14	(42.4)	7	(25.0)	21	(34.4)
Age (months)	Mean [SD]	30.1	[15.3]	29.0	[16.7]	29.6	[15.8]
	Range	8 to 59		7 to 58		7 to 59	
Ethnic (n and % of patients)	Japanese	33	(100)	28	(100)	61	(100)
Height (cm)	Mean [SD]	87.03	[11.22]	86.79	[12.67]	86.92	[11.81]
	Range	65.2 to 107.1		66.8 to 110.6		65.2 to 110.6	
Weight (kg)	Mean [SD]	12.79	[4.14]	12.46	[3.27]	12.64	[3.74]
	Range	7.8 to 31.6		7.0 to 19.5		7.0 to 31.6	
Baseline characteristics							
Family allergic disease	Yes	27	(81.8)	25	(89.3)	52	(85.2)
(n and % of patients)	No	6	(18.2)	3	(10.7)	9	(14.8)
Duration of asthma	<6 months	11	(33.3)	6	(21.4)	17	(27.9)
(n and % of patients)	6 months ≤ <12 months	4	(12.1)	10	(35.7)	14	(23.0)
	12 months ≤	18	(54.5)	12	(42.9)	30	(49.2)
Disposition							
N of patients who	Completed (12 weeks)	33		25		58	
	Completed (24 weeks)	32		25		57	
	Discontinued	1		3		4	
N analysed for safety ^a		33		28		61	
N analysed for efficacy (FAS)		32		28		60	
N analysed for efficacy (PPS [0 to 12 weeks])		25		23		48	
N analysed for efficacy (PPS [0 to 24 weeks])		24		18		42	
FAS = full analysis set; PPS = per protocol set.							
^a Number of patients who took at least 1 dose of study treatment and had at least 1 data point after dosing							
20. Efficacy outcomes	The primary outcome variable was the change in the frequency of asthma attacks per week at Week 12 from Baseline. The mean (standard deviation [SD]) Baseline frequency of asthma attacks per week was 9.92 (4.83). The mean change in the frequency of asthma attacks per week at Week 12 (FAS with LOCF) from Baseline was -6.99 (95% CI: -8.46 to -5.52). There was a statistically significant improvement from Baseline in the frequency of asthma attacks per week at Week 12 (FAS with LOCF) (t-test: p < 0.001). A reduction in the frequency of						

asthma attacks per week was maintained up to Week 24. A reduction in treatment scores and the frequency of coughs per week was seen at Week 12 compared with Baseline and was maintained up to Week 24. The improvement of daily activities and night-time sleep obtained during the first 12 weeks of treatment were maintained up to 24 weeks.

Table 2 95% CI and p-value of t-test for Mean Change from Baseline of Asthma Attack Frequency at Week 12

Population	N	Baseline		Week 12		Change		95% CI		p value
		Mean	[SD]	Mean	[SD]	Mean	[SD]	Lower	Upper	
FAS (LOCF)	60	9.92	[4.83]	2.93	[4.57]	-6.99	[5.69]	-8.46	-5.52	<0.001
PPS (0-12W)	45 ^a	9.43	[4.27]	2.37	[3.60]	-7.06	[5.15]	-8.61	-5.51	<0.001
PPS (0-12W) with restrictions ^b	43 ^a	9.24	[4.27]	2.05	[3.19]	-7.19	[4.99]	-8.73	-5.65	<0.001
PPS (0-24W)	39 ^a	8.82	[3.85]	2.23	[3.46]	-6.59	[4.75]	-8.13	-5.05	<0.001
PPS (0-24W) with restrictions ^b	37 ^a	8.57	[3.79]	1.85	[2.91]	-6.71	[4.53]	-8.23	-5.20	<0.001

PPS = per protocol set.

^a The number of patients with both Baseline and Week 12 data available.

^b Excluding data when systemic steroids were used as rescue medication.

Table 3 Mean Change from Baseline of Asthma Attack Frequency at Week 24

Population	Baseline			Week 24			Change		
	N ^a	Mean	[SD]	N ^b	Mean	[SD]	N ^b	Mean	[SD]
FAS	60	9.92	[4.83]	54	2.91	[5.08]	54	-6.99	[5.61]
PPS (0 to 24 weeks)	42	8.80	[3.86]	37	1.97	[3.30]	37	-6.80	[4.46]
PPS (0 to 24 weeks) with restrictions ^c	42	8.80	[3.86]	33	1.35	[2.38]	33	-7.13	[4.09]

PPS = per protocol set.

^a The number of patients with Baseline data available.

^b The number of patients with both Baseline and Week 24 data available.

^c Excluding data when systemic steroids were used as rescue medication.

21. Safety outcomes
 Budesonide inhalation suspension was administered for 24 weeks up to a 1.0 mg daily dose. During the run-in period, the most common AEs (with an incidence of at least 5%) by system organ class (SOC) were infections and infestations (29.5% [18 patients]); respiratory, thoracic and mediastinal disorders (9.8% [6 patients]); gastrointestinal disorders (9.8% [6 patients]) and skin and subcutaneous tissue disorders (9.8% [6 patients]). During the 12-week treatment period, the most common AEs (with an incidence of at least 30%) by SOC were infections and infestations (93.4% [57 patients]); respiratory, thoracic and mediastinal disorders (34.4% [21 patients]) and gastrointestinal disorders (31.1% [19 patients]). During the 24-week treatment period, the most common AEs (with an incidence of at least 30%) by SOC were infections and infestations (95.1% [58 patients]); gastrointestinal disorders (50.8% [31 patients]); skin and subcutaneous tissue disorders (45.9% [28 patients]) and respiratory, thoracic and mediastinal disorders (41.0% [25 patients]). A general AE profile during the treatment period was similar to what could be expected for the studied patient population.

The AEs during the 12-week treatment period with an incidence of at least 5% of the overall population were upper respiratory tract infection (41.0% [25 patients]), pharyngitis (27.9% [17 patients]), asthma (23.0% [14 patients]), gastroenteritis (18.0% [11 patients]), bronchitis acute (16.4% [10 patients]), diarrhoea (14.8% [9 patients]), nasopharyngitis (13.1% [8 patients]), eczema (9.8% [6 patients]), pyrexia (9.8% [6 patients]), otitis media (8.2% [5 patients]), otitis media acute (8.2% [5 patients]), conjunctivitis (8.2% [5 patients]), bronchitis (6.6% [4 patients]), impetigo (6.6% [4 patients]) and laryngitis (6.6% [4 patients]).

The AEs during the 24-week treatment period with an incidence of at least 5% of the overall population were upper respiratory tract infection (52.5% [32 patients]), pharyngitis (36.1% [22 patients]), gastroenteritis (31.1% [19 patients]), asthma (29.5% [18 patients]), bronchitis acute (24.6% [15 patients]), nasopharyngitis (24.6% [15 patients]), diarrhoea (21.3% [13 patients]), bronchitis (18.0% [11 patients]), conjunctivitis (16.4% [10 patients]), dermatitis atopic (13.1% [8 patients]), eczema (11.5% [7 patients]), pneumonia (11.5% [7 patients]), varicella (11.5% [7 patients]), pyrexia (9.8% [6 patients]), otitis media (9.8% [6 patients]), influenza (9.8% [6 patients]), otitis media acute (8.2% [5 patients]), gastroenteritis rotavirus (8.2% [5 patients]), vomiting (8.2% [5 patients]), urticaria (8.2% [5 patients]), impetigo (6.6% [4 patients]), laryngitis (6.6% [4 patients]), acute sinusitis (6.6% [4 patients]), constipation (6.6% [4 patients]), enterocolitis (6.6% [4 patients]), stomatitis (6.6% [4 patients]), dry skin (6.6% [4 patients]), epistaxis (6.6% [4 patients]), and arthropod bite (6.6% [4 patients]).

Four AEs were judged to be drug related by the investigator(s) up to Week 12. These AEs were reported by 3 patients (4.9%): cheilitis (1 patient, 0.25 mg BID), oral candidiasis and stomatitis (1 patient, 0.5 mg QD) and oral candidiasis (1 patient, 0.25 mg BID). However, none of the events were considered as severe nor did they fulfil serious criteria. Two of the AEs (in the same patient) that were judged as drug related (0.5 mg QD, oral candidiasis and stomatitis) caused the patient to discontinue the study. None of the AEs reported between Week 12 and Week 24 were judged to be drug related by the investigator. Also, no patient was discontinued from study treatment due to AEs between Week 12 and Week 24.

The pattern of AEs was similar between the final dose groups (0.5 mg/day and 1.0 mg/day) except for asthma related serious AEs (SAEs), which were higher in the 1.0 mg/day group. This is expected since patients were selected for the higher dose group based on more severe asthma.

There were a total of 24 SAEs in 15 patients during the treatment period up to Week 12 and 6 SAEs in 5 patients during the run-in period. There were a total of 41 SAEs in 24 patients reported during the 24-week treatment period: 24 SAEs in 17 patients for the 0.25 mg BID group and 17 SAEs in 7 patients for the 0.5 mg QD group. The most frequently reported SAE during run-in, 12-week and 24-week treatment periods was asthma. None of the treatment-emergent SAEs were judged by the investigator to be related to the investigational product. No new type of SAE was observed between Week 12 and Week 24. When comparing SAEs in the 2 final dose groups, there were 14 patients (29.2%) with SAEs at 0.5 mg/day and 10 patients (76.9%) with SAEs at 1.0 mg/day up to 24 weeks. It should be noted that patients were not randomised to either of the doses, but stratified based on disease severity at Week 6. This means that patients with more severe asthma were included in the 1.0 mg/day dose group. This is reflected by a higher frequency of asthma-related SAEs in this dose group. No deaths were reported.

Mean plasma cortisol decreased from Baseline to Week 12; however, there was no further decrease between Week 12 and Week 24. All patients except for 4 at Week 12 and 3 at Week 24 had plasma cortisol within the reference range ($\geq 4 \mu\text{g/dL}$). All 4 patients with low

plasma cortisol at Week 12 had values within the reference range at Week 24. Mean cortisol at Week 24 was at comparable levels in the groups of patients with final dose 0.5 mg/day and 1.0 mg/day. No clinical signs of cortisol deficiency were seen. No notable changes were found in other laboratory parameters. Mean height increased by approximately 2.6 cm and 4.2 cm during the 12-week and 24-week treatment periods, respectively. The mean height increases after 24 weeks of treatment were at comparable levels in the groups of patients with final doses of 1.0 mg/day (5.1 cm) and 0.5 mg/day (3.9 cm).

The AE profiles during the 12-week and 24-week treatment periods were similar. There were no new or unexpected observations. The treatment did not raise any safety concerns.

Table 4 Number (%) of Patients who had at Least 1 AE in Any Category, and Total Numbers of AEs During the Treatment Period (Safety Analysis Set) (Week 0 to 12)

Category of AE	N (%) of patients who had an AE in each category ^a									
	All		Randomised group				Final dosage			
	(n = 61)		(n = 33)		(n = 28)		(n = 48)		(n = 13)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Any AE	61	(100.0)	33	(100.0)	28	(100.0)	48	(100.0)	13	(100.0)
Serious AEs leading to death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serious AEs not leading to death	15	(24.6)	11	(33.3)	4	(14.3)	7	(14.6)	8	(61.5)
Discontinuations of study treatment due to AEs	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(3.6)	1	(2.1)	0	(0.0)
Other significant AEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Total number of AEs										
AEs	273		158		115		206		67	
SAEs	24		13		11		10		14	
Other significant AEs	0		0		0		0		0	

^a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

43

Table 5 Number (%) of Patients who had at Least 1 AE in Any Category, and Total Numbers of AEs During the Treatment Period (Safety Analysis Set) (Week 0 to 24)										
Category of AE	N (%) of patients who had an AE in each category ^a									
	All		Randomised group				Final dosage			
			0.25 mg BID		0.5 mg QD		0.5 mg/d		1.0 mg/d	
	(n = 61)		(n = 33)		(n = 28)		(n = 48)		(n = 13)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Any AEs	61	(100.0)	33	(100.0)	28	(100.0)	48	(100.0)	13	(100.0)
SAEs leading to death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
SAEs not leading to death	24	(39.3)	17	(51.5)	7	(25.0)	14	(29.2)	10	(76.9)
Discontinuations of study treatment due to AEs	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(3.6)	1	(2.1)	0	(0.0)
Other significant AEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total number of AEs									
AEs	502		307		195		376		126	
SAEs	41		24		17		20		21	
Other significant AEs	0		0		0		0		0	

^a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

System organ class		Number (%) of Patients with the Most Commonly Reported* AEs, by Decreasing Frequency for All Treatment Groups (Safety Analysis Set) (Week 0 to 12)												
		AE during run-in			All			Treatment emergent AE						
		(n = 61)			(n = 61)			0.25 mg BID (n = 33)		0.5 mg QD (n = 28)		0.5 mg/d (n = 48)		1.0 mg/d (n = 13)
Preferred term	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
All systems	Any AE	28	(45.9)	61	(100.0)	33	(100.0)	28	(100.0)	48	(100.0)	13	(100.0)	
Infections and infestations	Any AE	18	(29.5)	57	(93.4)	32	(97.0)	25	(89.3)	45	(93.8)	12	(92.3)	
	Upper respiratory tract infection	10	(16.4)	25	(41.0)	12	(36.4)	13	(46.4)	19	(39.6)	6	(46.2)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pharyngitis	2	(3.3)	17	(27.9)	10	(30.3)	7	(25.0)	13	(27.1)	4	(30.8)	
	Gastroenteritis	2	(3.3)	11	(18.0)	8	(24.2)	3	(10.7)	10	(20.8)	1	(7.7)	
	Bronchitis acute	1	(1.6)	10	(16.4)	5	(15.2)	5	(17.9)	5	(10.4)	5	(38.5)	
	Nasopharyngitis	0	(0.0)	8	(13.1)	4	(12.1)	4	(14.3)	6	(12.5)	2	(15.4)	
	Otitis media	0	(0.0)	5	(8.2)	3	(9.1)	2	(7.1)	3	(6.3)	2	(15.4)	
	Otitis media acute	1	(1.6)	5	(8.2)	4	(12.1)	1	(3.6)	4	(8.3)	1	(7.7)	
	Bronchitis	1	(1.6)	4	(6.6)	2	(6.1)	2	(7.1)	4	(8.3)	0	(0.0)	
	Impetigo	0	(0.0)	4	(6.6)	2	(6.1)	2	(7.1)	4	(8.3)	0	(0.0)	
	Laryngitis	0	(0.0)	4	(6.6)	3	(9.1)	1	(3.6)	4	(8.3)	0	(0.0)	
	Any AE	6	(9.8)	21	(34.4)	13	(39.4)	8	(28.6)	13	(27.1)	8	(61.5)	
Gastrointestinal disorders	Asthma	4	(6.6)	14	(23.0)	9	(27.3)	5	(17.9)	7	(14.6)	7	(53.8)	
	Any AE	6	(9.8)	19	(31.1)	11	(33.3)	8	(28.6)	13	(27.1)	6	(46.2)	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Diarrhoea	5	(8.2)	9	(14.8)	6	(18.2)	3	(10.7)	5	(10.4)	4	(30.8)	
	Any AE	6	(9.8)	18	(29.5)	9	(27.3)	9	(32.1)	13	(27.1)	5	(38.5)	
Eye disorders	Eczema	0	(0.0)	6	(9.8)	2	(6.1)	4	(14.3)	5	(10.4)	1	(7.7)	
	Any AE	0	(0.0)	7	(11.5)	4	(12.1)	3	(10.7)	6	(12.5)	1	(7.7)	
General disorders and administration site conditions	Conjunctivitis	0	(0.0)	5	(8.2)	3	(9.1)	2	(7.1)	4	(8.3)	1	(7.7)	
	Any AE	1	(1.6)	6	(9.8)	4	(12.1)	2	(7.1)	6	(12.5)	0	(0.0)	
	Pyrexia	1	(1.6)	6	(9.8)	4	(12.1)	2	(7.1)	6	(12.5)	0	(0.0)	

* Events with a total frequency of $\geq 5\%$ across all treatment groups are included in this table.
MedDRA dictionary (Version 7.0)

44

45

Table 7 Number (%) of Patients with the Most Commonly Reported^a AEs, by Decreasing Frequency as Summarised by Treatment Group (Safety Analysis Set) (Week 0 to 24)

System organ class	Preferred term	AE during run-in		All		Treatment emergent AE											
						Randomised group				Final dosage							
		N	(%)	N	(%)	0.25 mg BID (n = 33)		0.5 mg QD (n = 28)		0.5 mg/d (n = 48)		1.0 mg/d (n = 13)					
All systems	Any AE	28	(45.9)	61	(100.0)	33	(100.0)	28	(100.0)	48	(100.0)	13	(100.0)				
	Any AE	18	(29.5)	58	(95.1)	33	(100.0)	25	(89.3)	45	(93.8)	13	(100.0)				
	Upper respiratory tract infection	10	(16.4)	32	(52.5)	18	(54.5)	14	(50.0)	24	(50.0)	8	(61.5)				
	Pharyngitis	2	(3.3)	22	(36.1)	15	(45.5)	7	(25.0)	16	(33.3)	6	(46.2)				
	Gastroenteritis	2	(3.3)	19	(31.1)	13	(39.4)	6	(21.4)	16	(33.3)	3	(23.1)				
	Bronchitis acute	1	(1.6)	15	(24.6)	9	(27.3)	6	(21.4)	9	(18.8)	6	(46.2)				
	Nasopharyngitis	0	(0.0)	15	(24.6)	8	(24.2)	7	(25.0)	11	(22.9)	4	(30.8)				
	Bronchitis	1	(1.6)	11	(18.0)	6	(18.2)	5	(17.9)	9	(18.8)	2	(15.4)				
	Pneumonia	1	(1.6)	7	(11.5)	3	(9.1)	4	(14.3)	5	(10.4)	2	(15.4)				
	Varicella	0	(0.0)	7	(11.5)	6	(18.2)	1	(3.6)	4	(8.3)	3	(23.1)				
Infections and infestations	Influenza	0	(0.0)	6	(9.8)	4	(12.1)	2	(7.1)	5	(10.4)	1	(7.7)				
	Otitis media	0	(0.0)	6	(9.8)	4	(12.1)	2	(7.1)	4	(8.3)	2	(15.4)				
	Gastroenteritis rotavirus	0	(0.0)	5	(8.2)	2	(6.1)	3	(10.7)	3	(6.3)	2	(15.4)				
	Otitis media acute	1	(1.6)	5	(8.2)	4	(12.1)	1	(3.6)	4	(8.3)	1	(7.7)				
	Acute sinusitis	0	(0.0)	4	(6.6)	3	(9.1)	1	(3.6)	4	(8.3)	0	(0.0)				
	Impetigo	0	(0.0)	4	(6.6)	2	(6.1)	2	(7.1)	4	(8.3)	0	(0.0)				
	Laryngitis	0	(0.0)	4	(6.6)	3	(9.1)	1	(3.6)	4	(8.3)	0	(0.0)				
	Any AE	6	(9.8)	31	(50.8)	18	(54.5)	13	(46.4)	23	(47.9)	8	(61.5)				
	Diarrhoea	5	(8.2)	13	(21.3)	9	(27.3)	4	(14.3)	8	(16.7)	5	(38.5)				
	Vomiting	2	(3.3)	5	(8.2)	2	(6.1)	3	(10.7)	3	(6.3)	2	(15.4)				
Gastrointestinal disorders	Constipation	0	(0.0)	4	(6.6)	3	(9.1)	1	(3.6)	3	(6.3)	1	(7.7)				
	Enterocolitis	0	(0.0)	4	(6.6)	0	(0.0)	4	(14.3)	4	(8.3)	0	(0.0)				

	Stomatitis	0	(0.0)	4	(6.6)	1	(3.0)	3	(10.7)	3	(6.3)	1	(7.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Any AE	6	(9.8)	28	(45.9)	15	(45.5)	13	(46.4)	20	(41.7)	8	(61.5)
	Dermatitis atopic	0	(0.0)	8	(13.1)	3	(9.1)	5	(17.9)	5	(10.4)	3	(23.1)
	Eczema	0	(0.0)	7	(11.5)	3	(9.1)	4	(14.3)	6	(12.5)	1	(7.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Urticaria	1	(1.6)	5	(8.2)	4	(12.1)	1	(3.6)	4	(8.3)	1	(7.7)
	Dry skin	1	(1.6)	4	(6.6)	4	(12.1)	0	(0.0)	3	(6.3)	1	(7.7)
	Any AE	6	(9.8)	25	(41.0)	16	(48.5)	9	(32.1)	15	(31.3)	10	(76.9)
Eye disorders	Asthma	4	(6.6)	18	(29.5)	11	(33.3)	7	(25.0)	9	(18.8)	9	(69.2)
	Epistaxis	0	(0.0)	4	(6.6)	3	(9.1)	1	(3.6)	4	(8.3)	0	(0.0)
	Any AE	0	(0.0)	12	(19.7)	8	(24.2)	4	(14.3)	10	(20.8)	2	(15.4)
Injury, poisoning and procedural complications	Conjunctivitis	0	(0.0)	10	(16.4)	7	(21.2)	3	(10.7)	8	(16.7)	2	(15.4)
	Any AE	1	(1.6)	11	(18.0)	4	(12.1)	7	(25.0)	9	(18.8)	2	(15.4)
	Arthropod bite	1	(1.6)	4	(6.6)	2	(6.1)	2	(7.1)	3	(6.3)	1	(7.7)
General disorders and administration site conditions	Any AE	1	(1.6)	6	(9.8)	4	(12.1)	2	(7.1)	6	(12.5)	0	(0.0)
	Pyrexia	1	(1.6)	6	(9.8)	4	(12.1)	2	(7.1)	6	(12.5)	0	(0.0)

* Events with a total frequency of $\geq 5\%$ across all treatment groups are included in this table.
MedDRA dictionary (Version 7.0)

22. Conclusion (findings)	Budesonide inhalation suspension 0.5 to 1.0 mg daily dose (BID and QD) was effective and did not raise any safety concerns with no new or unexpected observations in Japanese children with bronchial asthma aged 6 months to 4 years.
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by: <i>Jayakumar Gurunathan</i> 97094F653B284D5...</p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Назва та адреса власника реєстраційного посвідчення на момент проведення клінічного випробування:</u> Не повідомлялося <u>Назва та адреса поточного власника реєстраційного посвідчення:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Назва та адреса заводу-виробника, що виробляв лікарський засіб на момент проведення клінічного випробування:</u> АстраЗенека Пті Лтд. (AstraZeneca Pty Ltd.), Австралія <u>Назва та адреса заводу-виробника, що наразі виробляє лікарський засіб:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, багаточентрове дослідження фази ІІІ в паралельних групах із періодом лікування 24 тижнів, присвячене вивченню ефективності та безпеки будесоніду, суспензії для інгаляцій, у добовій дозі 0,5–1,0 мг у дітей віком від 6 місяців до 4 років із Японії, хворих на бронхіальну астму. Дослідження SD-004-0765.
6. Фаза клінічного випробування	ІІІ
7. Період проведення клінічного випробування	Із 7 липня 2003 року по 26 серпня 2004 року

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 60 фактична: було рандомізовано 61 пацієнта
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета цього дослідження полягала у вивченні ефективності та безпеки будесоніду, суспензії для інгаляцій, у добовій дозі 0,5–1,0 мг, що застосовувався протягом 12 тижнів 1 раз на добу або двічі на добу шляхом розпилення через небулайзер у дітей раннього віку з Японії, хворих на бронхіальну астму, через оцінку частоти нападів астми, частоти та ступеня вираженості небажаних явищ (НЯ) та впливу на результати клінічних лабораторних досліджень.</p> <p>Вторинними цілями було вивчення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ефективності будесоніду, суспензії для інгаляцій за такими змінними: <ul style="list-style-type: none"> – частота нападів астми; – оцінка лікування; – частота кашлю; – негативний вплив на повсякденні дії; – порушення нічного сну. • Безпеки будесоніду, суспензії для інгаляцій, за оцінкою НЯ (частота та ступінь вираження), результатами клінічних лабораторних досліджень, рівнем кортизолу в плазмі крові, результатами фізикального обстеження та показників зросту. • Ефективності та безпеки будесоніду, суспензії для інгаляцій, при підвищеній добовій дозі 1,0 мг у пацієнтів, у яких, на думку лікаря, відповідь на лікування при добовій дозі 0,5 мг була недостатньою.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, багатоцентрове дослідження в паралельних групах. Після ввідного періоду тривалістю 2–4 тижнів пацієнти повинні були отримувати будесонід, суспензію для інгаляцій, протягом 24 тижнів.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з Японії обидвох статей віком від 6 місяців до 4 років, хворі на бронхіальну астму, які потребували лікування інгаляційними кортикостероїдами (ті, хто раніше для лікування астми застосовували інгаляційні кортикостероїди, або ті, у кого астма була погано контрольованою при терапії, відмінній від застосування інгаляційних кортикостероїдів).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Будесонід, суспензія для інгаляцій (0,125 мг/мл або 0,25 мг/мл) в однодозовому контейнері місткістю 2 мл, розпилення за допомогою небулайзера (Pari LC Plus) в дозі від 0,25 до 0,5 мг двічі на добу (вранці та ввечері) або від 0,5 до 1,0 мг 1 раз на добу (вранці).</p> <p>Лікування було розпочате з дози 0,25 мг двічі на добу або 0,5 мг 1 раз на добу. Якщо на тижні 6 дослідник доходив висновку, що достатня відповідь на лікування не була досягнута, для пацієнтів, які почали лікування з 0,25 мг двічі на добу, доза могла бути збільшена до 0,5 мг двічі на добу, і до 1,0 мг 1 раз на добу для пацієнтів, які почали лікування з 0,5 мг 1 раз на добу.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується

15. Супутня терапія	<p>Було дозволено застосування нестероїдних препаратів, лікування якими тривало на момент залучення в дослідження, але було заборонено збільшення їхніх доз після залучення. Зокрема йдеться про:</p> <ul style="list-style-type: none"> • динатрію кромоглікат (ДНКГ); було дозволено застосування комбінації ДНКГ плюс β_2-агоніст, розчину для інгаляцій; • пероральний протиалергічний препарат (блокатор вивільнення хімічного медіатора, блокатор H_1-гістамінових рецепторів, блокатор лейкотрієнових рецепторів, блокатор Th_2-цитокінів); • препарат теофіліну пролонгованої дії; • інгаляційний β_2-агоніст тривалої дії; • пероральний і застосований раніше β_2-агоніст; <p>Для негайного зменшення симптомів були дозволені такі полегшувальні препарати:</p> <ul style="list-style-type: none"> • інгаляційні β_2-агоністи; • пероральні β_2-агоністи; • пероральні кортикостероїди; • внутрішньовенне введення амінофіліну; • внутрішньовенне введення кортикостероїдів; • постійне застосування ізопротеренолу шляхом розпилення через небулайзер; <p>Інгібітори СYP3A4 (наприклад, ітраконазол) слід було застосовувати з обережністю. Дослідник призначав інші лікарські засоби, які вважалися необхідними для благополуччя пацієнтів.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинною змінною була зміна частоти нападів астми/тиждень на тижні 12 від вихідного рівня.</p> <p>Вторинними змінними були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • зміна частоти нападів астми/тиждень від вихідного рівня на тижнях 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18, 20, 22 і 24; • зміна частоти кашлю, оцінки лікування, частоти порушення повсякденних дій та частоти порушення нічного сну на тиждень від вихідного рівня на тижнях 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 і 24.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Змінними безпеки були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • частота та ступінь вираження НЯ; • результати лабораторних досліджень (біохімічний і загальний аналізи крові та аналіз сечі); • результати фізикального обстеження; • зріст; • рівень кортизолу в плазмі крові.
18. Статистичні методи	<p>Для частоти нападів астми на тиждень, первинної змінної результату, середня зміна на тижні 12 від вихідного рівня та її двобічний 95% довірчий інтервал (ДІ) на основі t-розподілу були оцінені з використанням популяції повного набору даних для аналізу з перенесенням вперед даних спостережень за останні 2 тижні (ПВДОС). Окрім того, на основі парного t-критерію Стьюдента було розраховане р-значення.</p> <p>Решта змінних ефективності та безпеки були резюмовані описовим чином.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усього скринінг пройшли 74 пацієнти з бронхіальною астмою, 61 із яких були рандомізовані для лікування. Дані про популяцію та розподіл пацієнтів представлені в таблиці 1. 33 і 28 пацієнтів були рандомізовані для застосування 0,25 мг двічі на добу та 0,5 мг 1 раз на добу відповідно. Чоловіки становили 66%, а жінки — 34% усіх пацієнтів. Демографічні характеристики груп лікування були подібними. 4 пацієнти припинили участь у дослідженні: 1 у групі 0,25 мг двічі на добу — на тижні 24, і 3 в групі 0,5 мг 1 раз на добу — на тижні 12. Кількість пацієнтів, які залишались учасниками дослідження до тижня 12, становила 33 пацієнти в групі 0,25 мг двічі на добу і 25 пацієнтів у групі 0,5 мг 1 раз на добу, а до тижня 24 залишилось 32 і 25 пацієнтів відповідно. Середній вік пацієнтів становив 29,6 місяців.
--	--

53

Таблиця 1. Популяція та розподіл пацієнтів

Демографічна або вихідна характеристика		Група лікування					
		0,25 мг двічі на добу		0,5 мг 1 раз на добу		Усього	
Популяція							
К-ть рандомізованих пац-в (запланована)		33	(30)	28	(30)	61	(60)
Демографічні характеристики							
Стать (к-ть і відсоткове значення)	Чоловіки	19	(57,6)	21	(75,0)	40	(65,6)
	Жінки	14	(42,4)	7	(25,0)	21	(34,4)
Вік (років)	Середнє значення [СВ]	30,1	[15,3]	29,0	[16,7]	29,6	[15,8]
	Діапазон	від 8 до 59		від 7 до 58		від 7 до 59	
Етнічна приналежність (к-ть і відсоткове значення)	Японці	33	(100)	28	(100)	61	(100)
	Середнє значення [СВ]	87,03	[11,22]	86,79	[12,67]	86,92	[11,81]
Зріст (см)	Діапазон	від 65,2 до 107,1		від 66,8 до 110,6		від 65,2 до 110,6	
	Середнє значення [СВ]	12,79	[4,14]	12,46	[3,27]	12,64	[3,74]
Маса тіла (кг)	Діапазон	від 7,8 до 31,6		від 7,0 до 19,5		від 7,0 до 31,6	
	Вихідні характеристики						
Алергічне захворювання в сімейному анамнезі (к-ть і відсоткове значення)	Так	27	(81,8)	25	(89,3)	52	(85,2)
	Ні	6	(18,2)	3	(10,7)	9	(14,8)
Тривалість астми (к-ть і відсоткове значення)	до 6 місяців	11	(33,3)	6	(21,4)	17	(27,9)
	від 6 місяців (включно) до 12 місяців	4	(12,1)	10	(35,7)	14	(23,0)
	від 12 місяців (включно)	18	(54,5)	12	(42,9)	30	(49,2)
Розподіл пацієнтів							
Кількість пацієнтів, які	завершили період лікування 12 місяців	33		25		58	
	завершили період лікування 24 місяці	32		25		57	
	припинили участь у дослідженні	1		3		4	
К-ть пац-в, які підлягали аналізу безпеки ^a		33		28		61	
К-ть пац-в, які підлягали аналізу ефективності (популяція повного набору даних для аналізу)		32		28		60	
Аналізу ефективності підлягало 19 пац-в (популяція за протоколом [від початку до тижня 12])		25		23		48	
К-ть пац-в, які підлягали аналізу ефективності (популяція за протоколом [від початку до тижня 24])		24		18		42	

ППНДА — популяція повного набору даних для аналізу; ПП — популяція за протоколом.

^a Кількість пацієнтів, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату та після цього прийшли щонайменше на 1 візит.

20.
Результати
ефективності

Первинною змінною результату була зміна частоти нападів астми на тиждень на тиждні 12 від вихідного рівня. Середня (стандартне відхилення [СВ]) вихідна частота нападів астми на тиждень становила 9,92 (4,83). Середня зміна частоти нападів астми на тиждень на тиждні 12 (ППНДА з ПВДОС) від вихідного рівня становила -6,99 (95% ДІ: від -8,46 до -5,52). На тиждні 12 було відзначено статистично значуще покращення від вихідного рівня частоти нападів астми на тиждень (ППНДА з ПВДОС) (t-критерій Стьюдента: $p < 0,001$). Зниження частоти нападів астми на тиждень зберігалось до тижня 24.
На тиждні 12 було відзначено зниження оцінок лікування та частоти кашлю на тиждень від вихідного рівня, що зберігалось до тижня 24. Покращення повсякденних дій і нічного сну, досягнуті протягом перших 12 тижнів лікування, зберігалось до тижня 24.

Таблиця 2. 95% ДІ та р-значення t-критерію Стьюдента для середньої зміни частоти нападів астми від вихідного рівня до тижня 12

Популяція	N	Вихідний рівень		Тиждень 12		Зміна		95 % ДІ		р-значення
		Середнє значення	[СВ]	Середнє значення	[СВ]	Середнє значення	[СВ]	Найнижче значення	Найвище значення	
ППНДА (ПВДОС)	60	9,92	[4,83]	2,93	[4,57]	-6,99	[5,69]	-8,46	-5,52	<0,001
ПП (від початку до тижня 12)	45 ^a	9,43	[4,27]	2,37	[3,60]	-7,06	[5,15]	-8,61	-5,51	<0,001
ПП (від початку до тижня 12) із обмеженнями ^b	43 ^a	9,24	[4,27]	2,05	[3,19]	-7,19	[4,99]	-8,73	-5,65	<0,001
ПП (від початку до тижня 24)	39 ^a	8,82	[3,85]	2,23	[3,46]	-6,59	[4,75]	-8,13	-5,05	<0,001
ПП (від початку до тижня 24) із обмеженнями ^b	37 ^a	8,57	[3,79]	1,85	[2,91]	-6,71	[4,53]	-8,23	-5,20	<0,001

ПП — популяція за протоколом.

^a Кількість пацієнтів із доступними вихідними даними та даними на тиждень 12.

^b За виключенням даних, коли системні кортикостероїди використовувалися як полегшувальні препарати.

Таблиця 3. Середня зміни частоти нападів астми від вихідного рівня до тижня 24

Популяція	Вихідний рівень			Тиждень 24			Зміна		
	N ^a	Середнє значення	[СВ]	N ^b	Середнє значення	[СВ]	N ^b	Середнє значення	[СВ]
ППНДА	60	9,92	[4,83]	54	2,91	[5,08]	54	-6,99	[5,61]
ПП (від початку до тижня 24)	42	8,80	[3,86]	37	1,97	[3,30]	37	-6,80	[4,46]
ПП (від початку до тижня 24) із обмеженнями	42	8,80	[3,86]	33	1,35	[2,38]	33	-7,13	[4,09]

ПП — популяція за протоколом.

^a Кількість пацієнтів із доступними вихідними даними.

^b Кількість пацієнтів із доступними вихідними даними та даними на тиждень 24.

^c За виключенням даних, коли системні кортикостероїди використовувалися як полегшувальні препарати.

<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні будесонід, суспензія для інгаляцій, застосовувався протягом 24 тижнів до добової дози 1,0 мг. Під час ввідного періоду дослідження найпоширенішими НЯ (із частотою не менше 5%) за системно-органним класом (СОК) були інфекції та інвазії (29,5% [18 пацієнтів]); розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння (9,8% [6 пацієнтів]); розлади з боку шлунково-кишкового тракту (9,8% [6 пацієнтів]) та розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини (9,8% [6 пацієнтів]). Протягом 12-тижневого періоду лікування найбільш частими НЯ (із частотою не менше 30%) за СОК були інфекції та інвазії (93,4% [57 пацієнтів]); розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння (34,4% [21 пацієнт]) та розлади з боку шлунково-кишкового тракту (31,1% [19 пацієнтів]). Протягом 24-тижневого періоду лікування найпоширенішими НЯ (із частотою не менше 30%) за СОК були інфекції та інвазії (95,1% [58 пацієнтів]); розлади з боку шлунково-кишкового тракту (50,8% [31 пацієнт]); розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини (45,9% [28 пацієнтів]) та розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння (41,0% [25 пацієнтів]). Загальний профіль НЯ у період лікування був подібний до того, що можна було очікувати для досліджуваної популяції пацієнтів.</p> <p>НЯ протягом 12-тижневого періоду лікування з частотою не менше 5% від загальної популяції включали інфекції верхніх дихальних шляхів (41,0% [25 пацієнтів]), фарингіт (27,9% [17 пацієнтів]), напади астми (23,0% [14 пацієнтів]), гастроентерит (18,0% [11 пацієнтів]), гострий бронхіт (16,4% [10 пацієнтів]), діарею (14,8% [9 пацієнтів]), назофарингіт (13,1% [8 пацієнтів]), екзему (9,8% [6 пацієнтів]), гіпертермію (9,8% [6 пацієнтів]), середній отит (8,2% [5 пацієнтів]), гострий середній отит (8,2% [5 пацієнтів]), кон'юнктивіт (8,2% [5 пацієнтів]), бронхіт (6,6% [4 пацієнти]), імпетиго (6,6% [4 пацієнти]) та ларингіт (6,6% [4 пацієнти]). НЯ протягом 24-тижневого періоду лікування з частотою не менше 5% від загальної популяції включали інфекції верхніх дихальних шляхів (52,5% [32 пацієнта]), фарингіт (36,1% [22 пацієнта]), гастроентерит (31,1% [19 пацієнтів]), напади астми (29,5% [18 пацієнтів]), гострий бронхіт (24,6% [15 пацієнтів]), назофарингіт (24,6% [15 пацієнтів]), діарею (21,3% [13 пацієнтів]), бронхіт (18,0% [11 пацієнтів]), кон'юнктивіт (16,4% [10 пацієнтів]), atopічний дерматит (13,1% [8 пацієнтів]), екзему (11,5% [7 пацієнтів]), пневмонію (11,5% [7 пацієнтів]), вітряну віспу (11,5% [7 пацієнтів]), гіпертермію (9,8% [6 пацієнтів]), середній отит (9,8% [6 пацієнтів]), грип (9,8% [6 пацієнтів]), гострий середній отит (8,2% [5 пацієнтів]), ротавірусний гастроентерит (8,2% [5 пацієнтів]), блювання (8,2% [5 пацієнтів]), кропив'янку (8,2% [5 пацієнтів]), імпетиго (6,6% [4 пацієнти]), ларингіт (6,6% [4 пацієнти]), гострий синусит (6,6% [4 пацієнти]), запор (6,6% [4 пацієнти]), ентероколіт (6,6% [4 пацієнти]), стоматит (6,6% [4 пацієнти]), сухість шкіри (6,6% [4 пацієнти]), носову кровотечу (6,6% [4 пацієнти]) та укуси членистоногих (6,6% [4 пацієнти]).</p> <p>За оцінкою дослідника(-ів), на тижні 12 4 НЯ були пов'язані з досліджуванним лікуванням. Ці НЯ були зареєстровані в 3 пацієнтів (4,9%): хейліт (1 пацієнт, 0,25 мг двічі на добу), кандидоз порожнини рота та стоматит (1 пацієнт, 0,5 мг 1 раз на добу) і кандидоз порожнини рота (1 пацієнт, 0,25 мг двічі на добу). Однак жодне з цих НЯ не було важкого ступеня та не відповідало критеріям серйозного НЯ. 2 НЯ (в одного і того ж пацієнта), які були розцінені дослідником(-ами) як пов'язані з досліджуванним лікуванням (0,5 мг 1 раз на добу, кандидоз порожнини рота та стоматит), змусили пацієнта припинити участь у дослідженні. Жодне з НЯ, зареєстрованих між тижнями 12 і 24, за оцінкою дослідника, не було пов'язане з досліджуванним лікуванням. Окрім того, між тижнями 12 і 24 жоден із пацієнтів не припинив участі в дослідженні через НЯ.</p> <p>Картина НЯ була подібною в групах з кінцевою дозою (0,5 мг/добу і 1,0 мг/добу), за винятком серйозних НЯ (СНЯ), пов'язаних з астмою, частота яких була вищою в групі 1,0 мг/добу. Це очікувано, оскільки до груп із вищими дозами були відібрані пацієнти з важчою астмою.</p> <p>Усього було зареєстровано 24 СНЯ у 15 пацієнтів протягом періоду лікування до тижня 12 і 6 СНЯ у 5 пацієнтів під час ввідного періоду дослідження. Протягом 24-тижневого періоду лікування в 24 пацієнтів було зареєстровано 41 СНЯ: 24 СНЯ в 17 пацієнтів у групі 0,25 мг двічі на добу і 17 СНЯ у 7 пацієнтів у групі 0,5 мг 1 раз на добу. Найпоширенішими СНЯ під час ввідного, 12-тижневого та 24-тижневого періодів</p>
-------------------------------	--

лікування були напади астми. Жодне з СНЯ, що виникли під час терапії, за оцінкою дослідника, не було пов'язане з досліджуваним лікуванням. Між тижнями 12 та 24 не було відзначено СНЯ нового виду. Порівнюючи 2 групи з кінцевою дозою за СНЯ, слід зазначити, що протягом періоду від вихідного рівня до тижня 24 СНЯ були зареєстровані в 14 пацієнтів (29,2%) у групі 0,5 мг/добу і 10 пацієнтів (76,9%) у групі 1,0 мг/добу. Варто зауважити, що пацієнти не були рандомізовані по кожній із доз, а стратифіковані залежно від ступеня вираженості захворювання на тижні 6. Це означає, що пацієнти з тяжчою астмою були включені в групу з дозою 1,0 мг/добу. Це відображається в вищій частоті СНЯ, пов'язаних з астмою, у цій групі. У цьому дослідженні не було зареєстровано випадків смерті.

Середній рівень кортизолу в плазмі крові знизився від вихідного рівня до тижня 12; однак подальшого зниження між тижнями 12 та 24 не відзначалося. У всіх пацієнтів, за винятком 4 на тижні 12 і 3 на тижні 24, рівень кортизолу в плазмі крові був у межах норми (≥ 4 мкг/дл). Усі 4 пацієнти з низьким рівнем кортизолу в плазмі крові на тижні 12 мали значення в межах норми на тижні 24.

У групах пацієнтів із кінцевими дозами 0,5 мг/добу і 1,0 мг/добу середній рівень кортизолу на тижні 24 був на зрівняних рівнях. Не було відзначено клінічних ознак недостатності кортизолу. За іншими лабораторними параметрами помітних змін не виявлено. Середній зріст збільшився приблизно на 2,6 см і 4,2 см протягом 12-тижневого та 24-тижневого періодів лікування, відповідно. Середнє збільшення зросту після 24 тижнів лікування було на зрівняному рівні в групах пацієнтів із кінцевими дозами 1,0 мг/добу (5,1 см) та 0,5 мг/добу (3,9 см).

Профілі НЯ протягом 12-тижневого та 24-тижневого періодів лікування були подібними. Не було відзначено жодних нових або неочікуваних результатів спостережень. Лікування не викликало нових проблем безпеки.

Таблиця 4. Кількість пацієнтів, у яких було принаймні 1 НЯ будь-якого ступеня, та загальна кількість НЯ, зареєстрованих протягом періоду лікування (популяція для аналізу безпеки) (від початку до тижня 12)

Ступінь НЯ	N (%) пацієнтів, у яких було НЯ за кожним ступенем вираженості ^a									
	Усі		Група лікування				Остання доза			
			0,25 мг двічі на добу		0,5 мг 1 раз на добу		0,5 мг/добу		1,0 мг/добу	
	(n = 61)		(n = 33)		(n = 28)		(n = 48)		(n = 13)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
НЯ будь-якого ступеня	61	(100,0)	33	(100,0)	28	(100,0)	48	(100,0)	13	(100,0)
Серйозні НЯ, що призвели до смерті	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Серйозні НЯ, що не призвели до смерті	15	(24,6)	11	(33,3)	4	(14,3)	7	(14,6)	8	(61,5)
К-ть випадків припинення участі в дослідженні через НЯ	1	(1,6)	0	(0,0)	1	(3,6)	1	(2,1)	0	(0,0)
Інші значні НЯ	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Загальна кількість НЯ										
НЯ	273		158		115		206		67	
СНЯ	24		13		11		10		14	
Інші значні НЯ	0		0		0		0		0	

^a Пацієнти з декількома явищами одного ступеня вираженості враховані тільки один раз у цьому ступені. Пацієнти з декількома явищами різних ступенів вираженості враховані по одному разу в кожному з цих ступенів.

57

Таблиця 5. Кількість пацієнтів, у яких було принаймні 1 НЯ будь-якого ступеня, та загальна кількість НЯ, зареєстрованих протягом періоду лікування (популяція для аналізу безпеки) (від початку до тижня 24)

Ступінь НЯ	N (%) пацієнтів, у яких було НЯ за кожним ступенем вираженості ^a									
	Усі		Група лікування				Остання доза			
	(n = 61)		0,25 мг двічі на добу (n = 33)		0,5 мг 1 раз на добу (n = 28)		0,5 мг/добу (n = 48)		1,0 мг/добу (n = 13)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
НЯ будь-якого ступеня	61	(100,0)	33	(100,0)	28	(100,0)	48	(100,0)	13	(100,0)
СНЯ, що призвели до смерті	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
СНЯ, що не призвели до смерті	24	(39,3)	17	(51,5)	7	(25,0)	14	(29,2)	10	(76,9)
К-ть випадків припинення участі в дослідженні через НЯ	1	(1,6)	0	(0,0)	1	(3,6)	1	(2,1)	0	(0,0)
Інші значні НЯ	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Загальна кількість НЯ										
НЯ	502		307		195		376		126	
СНЯ	41		24		17		20		21	
Інші значні НЯ	0		0		0		0		0	

^a Пацієнти з декількома явищами одного ступеня вираженості враховані тільки один раз у цьому ступені. Пацієнти з декількома явищами різних ступенів вираженості враховані по одному разу в кожному з цих ступенів.

Таблиця 6. Кількість пацієнтів із найпоширенішими^a НЯ за спадною частотою для всіх груп лікування (популяція для аналізу безпеки) (від початку до тижня 12)

Системно-органний клас	НЯ, що виникли під час терапії																	
	НЯ протягом ввідного періоду			Усі			Група лікування			Остання доза								
	0,25 мг двічі на добу (n = 61)			0,5 мг 1 раз на добу (n = 61)			0,25 мг двічі на добу (n = 33)			0,5 мг 1 раз на добу (n = 28)			0,5 мг/добу (n = 48)			1,0 мг/добу (n = 13)		
Термін переважного використання	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Усі системи органів	28	(45,9)	61	(100,0)	33	(100,0)	28	(100,0)	48	(100,0)	13	(100,0)	48	(100,0)	13	(100,0)	48	(100,0)
Інфекції та інвазії	18	(29,5)	57	(93,4)	32	(97,0)	25	(89,3)	45	(93,8)	12	(92,3)	45	(93,8)	12	(92,3)	45	(93,8)
Інфекції верхніх дихальних шляхів	10	(16,4)	25	(41,0)	12	(36,4)	13	(46,4)	19	(39,6)	6	(46,2)	19	(39,6)	6	(46,2)	19	(39,6)
Фарингіт	2	(3,3)	17	(27,9)	10	(30,3)	7	(25,0)	13	(27,1)	4	(30,8)	13	(27,1)	4	(30,8)	13	(27,1)
Гастроентерит	2	(3,3)	11	(18,0)	8	(24,2)	3	(10,7)	10	(20,8)	1	(7,7)	10	(20,8)	1	(7,7)	10	(20,8)
Гострий бронхіт	1	(1,6)	10	(16,4)	5	(15,2)	5	(17,9)	5	(10,4)	5	(38,5)	5	(10,4)	5	(38,5)	5	(10,4)
Назофарингіт	0	(0,0)	8	(13,1)	4	(12,1)	4	(14,3)	6	(12,5)	2	(15,4)	6	(12,5)	2	(15,4)	6	(12,5)
Середній отит	0	(0,0)	5	(8,2)	3	(9,1)	2	(7,1)	3	(6,3)	2	(15,4)	3	(6,3)	2	(15,4)	3	(6,3)
Гострий середній отит	1	(1,6)	5	(8,2)	4	(12,1)	1	(3,6)	4	(8,3)	1	(7,7)	4	(8,3)	1	(7,7)	4	(8,3)
Бронхіт	1	(1,6)	4	(6,6)	2	(6,1)	2	(7,1)	4	(8,3)	0	(0,0)	4	(8,3)	0	(0,0)	4	(8,3)
Імпетиго	0	(0,0)	4	(6,6)	2	(6,1)	2	(7,1)	4	(8,3)	0	(0,0)	4	(8,3)	0	(0,0)	4	(8,3)
Ларингіт	0	(0,0)	4	(6,6)	3	(9,1)	1	(3,6)	4	(8,3)	0	(0,0)	4	(8,3)	0	(0,0)	4	(8,3)
НЯ будь-якого ступеня	6	(9,8)	21	(34,4)	13	(39,4)	8	(28,6)	13	(27,1)	8	(61,5)	13	(27,1)	8	(61,5)	13	(27,1)
Бронхіальна астма	4	(6,6)	14	(23,0)	9	(27,3)	5	(17,9)	7	(14,6)	7	(53,8)	7	(14,6)	7	(53,8)	7	(14,6)
НЯ будь-якого ступеня	6	(9,8)	19	(31,1)	11	(33,3)	8	(28,6)	13	(27,1)	6	(46,2)	13	(27,1)	6	(46,2)	13	(27,1)
Діарея	5	(8,2)	9	(14,8)	6	(18,2)	3	(10,7)	5	(10,4)	4	(30,8)	5	(10,4)	4	(30,8)	5	(10,4)
НЯ будь-якого ступеня	6	(9,8)	18	(29,5)	9	(27,3)	9	(32,1)	13	(27,1)	5	(38,5)	13	(27,1)	5	(38,5)	13	(27,1)
Екзема	0	(0,0)	6	(9,8)	2	(6,1)	4	(14,3)	5	(10,4)	1	(7,7)	5	(10,4)	1	(7,7)	5	(10,4)
НЯ будь-якого ступеня	0	(0,0)	7	(11,5)	4	(12,1)	3	(10,7)	6	(12,5)	1	(7,7)	6	(12,5)	1	(7,7)	6	(12,5)
Кон'юнктивіт	0	(0,0)	5	(8,2)	3	(9,1)	2	(7,1)	4	(8,3)	1	(7,7)	4	(8,3)	1	(7,7)	4	(8,3)
НЯ будь-якого ступеня	1	(1,6)	6	(9,8)	4	(12,1)	2	(7,1)	6	(12,5)	0	(0,0)	6	(12,5)	0	(0,0)	6	(12,5)
Пірексія	1	(1,6)	6	(9,8)	4	(12,1)	2	(7,1)	6	(12,5)	0	(0,0)	6	(12,5)	0	(0,0)	6	(12,5)

^a У цю таблицю включені явища з загальною частотою $\geq 5\%$ у всіх групах лікування. Медичний словник термінів регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 7.0)

Таблиця 7. Кількість пацієнтів із найпоширенішими^a НЯ за спадною частотою для всіх груп лікування (популяція для аналізу безпеки) (від початку до тижня 24)

Системно-органний клас	Термін переважного використання	НЯ протягом ввідного періоду		Усі		НЯ, що виникли під час терапії							
		(n = 61)		(n = 61)		0,25 мг двічі на добу (n = 33)		0,5 мг 1 раз на добу (n = 28)		0,5 мг/добу (n = 48)		1,0 мг/добу (n = 13)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Усі системи органів	НЯ будь-якого ступеня	28	(45,9)	61	(100,0)	33	(100,0)	28	(100,0)	48	(100,0)	13	(100,0)
Інфекції та інвазії	НЯ будь-якого ступеня	18	(29,5)	58	(95,1)	33	(100,0)	25	(89,3)	45	(93,8)	13	(100,0)
	Інфекції верхніх дихальних шляхів	10	(16,4)	32	(52,5)	18	(54,5)	14	(50,0)	24	(50,0)	8	(61,5)
	Фарингіт	2	(3,3)	22	(36,1)	15	(45,5)	7	(25,0)	16	(33,3)	6	(46,2)
	Гастроентерит	2	(3,3)	19	(31,1)	13	(39,4)	6	(21,4)	16	(33,3)	3	(23,1)
	Гострий бронхіт	1	(1,6)	15	(24,6)	9	(27,3)	6	(21,4)	9	(18,8)	6	(46,2)
	Назофарингіт	0	(0,0)	15	(24,6)	8	(24,2)	7	(25,0)	11	(22,9)	4	(30,8)
	Бронхіт	1	(1,6)	11	(18,0)	6	(18,2)	5	(17,9)	9	(18,8)	2	(15,4)
	Пневмонія	1	(1,6)	7	(11,5)	3	(9,1)	4	(14,3)	5	(10,4)	2	(15,4)
	Вітряна віспа	0	(0,0)	7	(11,5)	6	(18,2)	1	(3,6)	4	(8,3)	3	(23,1)
	Грип	0	(0,0)	6	(9,8)	4	(12,1)	2	(7,1)	5	(10,4)	1	(7,7)
	Середній отит	0	(0,0)	6	(9,8)	4	(12,1)	2	(7,1)	4	(8,3)	2	(15,4)
	Ротавірусний гастроентерит	0	(0,0)	5	(8,2)	2	(6,1)	3	(10,7)	3	(6,3)	2	(15,4)
	Гострий середній отит	1	(1,6)	5	(8,2)	4	(12,1)	1	(3,6)	4	(8,3)	1	(7,7)
	Гострий синусит	0	(0,0)	4	(6,6)	3	(9,1)	1	(3,6)	4	(8,3)	0	(0,0)
	Імпетиго	0	(0,0)	4	(6,6)	2	(6,1)	2	(7,1)	4	(8,3)	0	(0,0)
	Ларингіт	0	(0,0)	4	(6,6)	3	(9,1)	1	(3,6)	4	(8,3)	0	(0,0)
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	НЯ будь-якого ступеня	6	(9,8)	31	(50,8)	18	(54,5)	13	(46,4)	23	(47,9)	8	(61,5)
	Діарея	5	(8,2)	13	(21,3)	9	(27,3)	4	(14,3)	8	(16,7)	5	(38,5)
	Блювання	2	(3,3)	5	(8,2)	2	(6,1)	3	(10,7)	3	(6,3)	2	(15,4)
	Закреп	0	(0,0)	4	(6,6)	3	(9,1)	1	(3,6)	3	(6,3)	1	(7,7)
	Ентероколіт	0	(0,0)	4	(6,6)	0	(0,0)	4	(14,3)	4	(8,3)	0	(0,0)

	0	(0,0)	4	(6,6)	1	(3,0)	3	(10,7)	3	(6,3)	1	(7,7)
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	6	(9,8)	28	(45,9)	15	(45,5)	13	(46,4)	20	(41,7)	8	(61,5)
Атопічний дерматит	0	(0,0)	8	(13,1)	3	(9,1)	5	(17,9)	5	(10,4)	3	(23,1)
Екзема	0	(0,0)	7	(11,5)	3	(9,1)	4	(14,3)	6	(12,5)	1	(7,7)
Кропив'янка	1	(1,6)	5	(8,2)	4	(12,1)	1	(3,6)	4	(8,3)	1	(7,7)
Сухість шкіри	1	(1,6)	4	(6,6)	4	(12,1)	0	(0,0)	3	(6,3)	1	(7,7)
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	6	(9,8)	25	(41,0)	16	(48,5)	9	(32,1)	15	(31,3)	10	(76,9)
Бронхіальна астма	4	(6,6)	18	(29,5)	11	(33,3)	7	(25,0)	9	(18,8)	9	(69,2)
Носова кровотеча	0	(0,0)	4	(6,6)	3	(9,1)	1	(3,6)	4	(8,3)	0	(0,0)
Розлади з боку органів зору	0	(0,0)	12	(19,7)	8	(24,2)	4	(14,3)	10	(20,8)	2	(15,4)
Кон'юнктивіт	0	(0,0)	10	(16,4)	7	(21,2)	3	(10,7)	8	(16,7)	2	(15,4)
НЯ будь-якого ступеня	1	(1,6)	11	(18,0)	4	(12,1)	7	(25,0)	9	(18,8)	2	(15,4)
Травми, отруєння та ускладнення процедур	1	(1,6)	4	(6,6)	2	(6,1)	2	(7,1)	3	(6,3)	1	(7,7)
Загальні розлади та реакції в місці введення	1	(1,6)	6	(9,8)	4	(12,1)	2	(7,1)	6	(12,5)	0	(0,0)
Пірексія	1	(1,6)	6	(9,8)	4	(12,1)	2	(7,1)	6	(12,5)	0	(0,0)

^a У цю таблицю включені явища з загальною частотою $\geq 5\%$ у всіх групах лікування.

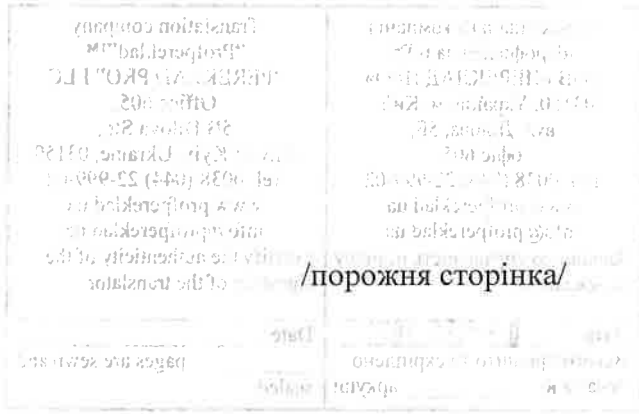
Медичний словник термінів регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 7.0)

22. Висновок (заключення)	Будесонід, суспензія для інгаляцій, у добовій дозі 0,5–1,0 мг (двічі на добу та 1 раз на добу) продемонстрував свою ефективність і не викликав жодних проблем безпеки. У дітей віком від 6 місяців до 4 років із Японії, хворих на бронхіальну астму, не було відзначено нових або неочікуваних результатів спостережень.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

62



Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем
Костючик Юлією Сергіївною

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Юлія Костюк".

Clinical Trial Report

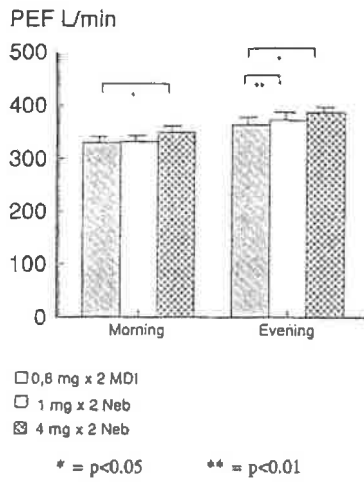
1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra Draco AB P.O. Box 34 S-221 00 Lund Sweden <u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<u>Manufacturer details in the CSR:</u> Astra Draco AB P.O. Box 34 S-221 00 Lund Sweden <u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	An attempt to find clinically equivalent doses of budesonide administered from a metered dose inhaler or as a suspension for nebulisation (850-CR-0118/A/2), Study 04-2151A.
6. Clinical trial phase	IIa
7. Clinical trial time frame	From March 1987 through November 1987
8. Countries where the clinical trial was conducted	Denmark
9. Number of subjects	Planned: 24 Actual: 26 (21 patients completed the study)
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The main objective of the study was to find a relationship between the dose of budesonide in an aqueous suspension administered by nebulisation and the dose of budesonide from a metered dose inhaler (MDI) with Nebuhaler (Nebulator®), for equal clinical efficacy in adult patients with moderately severe asthma during continuous treatment.

11. Clinical trial design	The trial was performed as a randomised, double-blind, double-dummy, cross-over study with periods of 4 weeks for each of the 3 studied budesonide regimens, 2 of which consisted of different doses of nebulised budesonide and one of budesonide from a metered dose inhaler with Nebuhaler.
12. Key inclusion criteria	Bronchial asthma. Men and women (20 to 60 years old) with asthma symptoms and pulmonary function $\leq 80\%$ of predicted despite combined treatment with inhaled β_2 -agonists and inhaled steroids.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Aqueous budesonide suspension for nebulisation; 0.25 mg/mL and 1.0 mg/mL. <u>Regimens:</u> 4 mg budesonide by a Pari nebuliser with a CR 60 compressor, twice a day (4 \times 2 Neb) 1 mg budesonide by a Pari nebuliser with a CR 60 compressor, twice a day (1 \times 2 Neb)
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Pulmicort (Spirocort) MDI with budesonide, 200 μ g/dose. <u>Regimen:</u> 0.8 mg budesonide by an MDI, twice a day (0.8 \times 2 MDI)
15. Concomitant therapy	Inhaled β_2 -agonists were used as required. Other regular bronchodilating or antiallergic (disodium cromoglycate) drugs were allowed in a fixed dosage throughout the trial. No additional corticosteroid for inhalation was permitted. A prednisone course was allowed in case of severe deterioration.
16. Efficacy endpoints	(a) Registered by the patient in a diary card: peak expiratory flow (rate) (PEF), asthma symptoms, consumption of inhaled β_2 -agonists, other concomitant medication and nebulisation time. (b) Registered at the clinic before and after study periods: forced expiratory volume in 1 second (FEV ₁) and PEF, nebulisation time and breathing rate, changes in concomitant medications and venous blood samples for analysis of cortisol in plasma (subgroup of patients).
17. Safety endpoints	Registered at the clinic before and after study periods: adverse experiences.
18. Statistical methods	Paired t-tests and 2-way analysis of variance. Significance level: 5%.
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	Twenty-six patients with asthma who were aged 27 to 62 years (mean 45 years), 17 women and 9 men, entered the study. Asthma had been diagnosed on average 18 years previously (range: 1 to 40 years). The mean (standard deviation [SD]) initial FEV ₁ value was 1.96 \pm 0.57 L.
20. Efficacy outcomes	<u>Patient's recordings</u> Diary card data from 21 patients who completed the study as well as data from completed treatment periods of the patients who withdrew were used in the analyses. There was no significant difference in PEF including or excluding the failure periods, defined as a change in concomitant antiasthma treatment, and data from failure periods were always included. Compared with the 0.8 \times 2 MDI budesonide regimen, PEF was significantly higher for the 4 \times 2 Neb regimen in the morning and evening ($p < 0.05$) and the 1 \times 2 Neb regimen in the evening ($p < 0.01$) but not in the morning

($p = 0.18$). There were no significant differences between the nebulised regimens when PEF values were compared, although there was a tendency to better effect in the morning for the 4×2 Neb regimen ($p = 0.08$) (Figure 1).

Figure 1.

Mean PEF values from the last two weeks in each treatment period (mean \pm SEM).



There were significant differences between nebulised regimens and the MDI regimen in 3 of the 5 subjective parameters (Figures 2 and 3).

Figure 2.

Mean score for Cough, Breathlessness and Wheezing for the last 2 weeks of each treatment period. Scores were 1=Yes or 0=No. (mean \pm SEM)

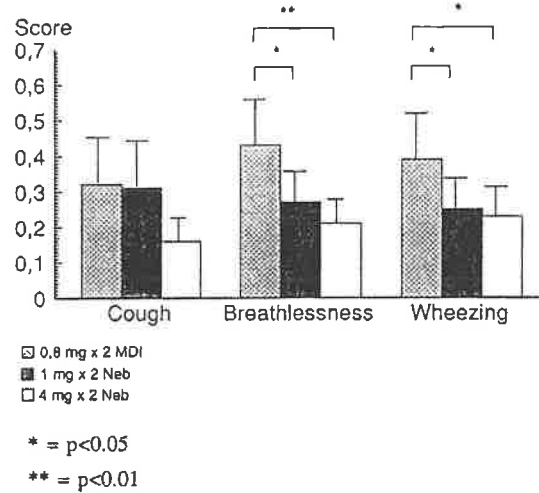
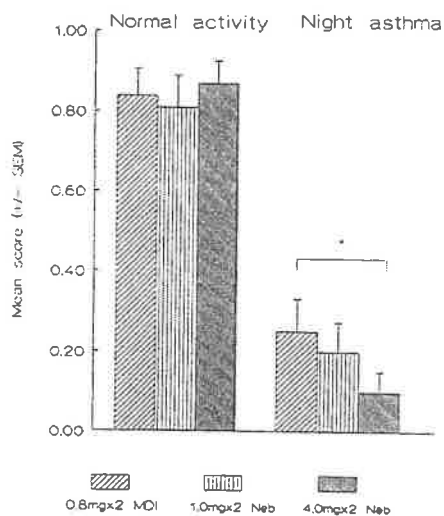


Figure 3.

Mean score for Night Asthma and Normal Activity for the last 2 weeks of each treatment period. Scores were 1=Yes or 0=No. (mean \pm SEM)



* = $p < 0.05$

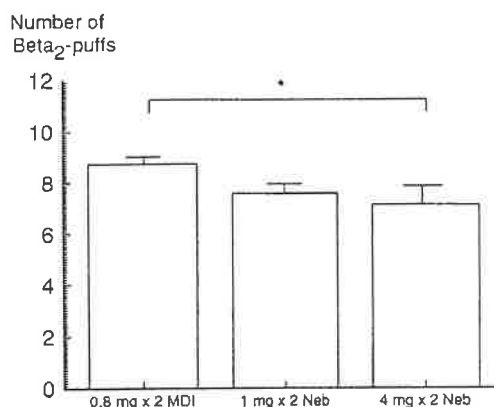
Scores were significantly lower for the 4 \times 2 Neb regimen compared with MDI-administered budesonide for breathlessness ($p < 0.01$), wheezing ($p < 0.05$) and night asthma troubles ($p < 0.05$). Cough scores were also smaller with the 4 \times 2 Neb regimen, although not reaching statistical significance ($p = 0.07$); the 1 \times 2 Neb regimen had a significantly lower score than MDI-administered budesonide for breathlessness ($p < 0.05$) and wheezing ($p < 0.05$).

There were no significant differences between the 2 nebulised regimens for any of the subjective parameters. The scores of the parameter "normal activity" did not show any significant difference between regimens, although both nebulised budesonide regimens scored better than MDI-administered budesonide ($p = 0.07$ and $p = 0.10$, respectively).

The mean number of puffs of a β_2 -agonist was 7.6 and 7.1 with the 1 \times 2 Neb and 4 \times 2 Neb regimens, respectively (Figure 4).

Figure 4.

Mean score for Daily Number of Puffs from a β_2 -agonist for the last 2 weeks of each treatment period. (mean \pm SEM)



* = $p < 0.05$

Significantly more β_2 -agonist was used with MDI-administered budesonide, compared with the 4 \times 2 Neb regimen ($p < 0.05$). Nebulising time did not differ significantly between regimens or between morning and evening values. The global mean value (\pm standard error of the mean [SEM]) was 12.4 ± 1.0 minutes in the morning and 12.2 ± 0.9 minutes in the evening. There was a tendency for nebulising time to be shorter with the higher dose of budesonide than with the placebo. Separate nebulising times ranged from 5 to 35 minutes with 2 exceptional values of 40 and 60 minutes. There was no correlation between PEF and nebulising times.

Physicians' recordings

Paired t-tests between treatments and 2-way analysis of variance of treatments concerning PEF and FEV₁ values did not show any significant differences. It should be noted that data were not completed at one centre and analyses were done with data from only 9 or 12 individuals. The mean absolute FEV₁ values (\pm SEM) were 2.18 ± 0.23 L, 2.03 ± 0.22 L and 2.22 ± 0.38 L for the 1 \times 2 Neb, 4 \times 2 Neb and 0.8 \times 2 MDI regimens, respectively. The corresponding percentage FEV₁ values (\pm SEM) of predicted were $77 \pm 6\%$, $71 \pm 6\%$ and $72 \pm 9\%$, respectively.

Breathing rate was measured for only 7 patients. Mean values were approximately 18 breaths per minute (range: 9 to 40 breaths/minute) and were apparently independent of treatment or phase of nebulisation. Mean total time for nebulisation was approximately 8 minutes (range: 5 to 16 minutes) according to data from the 7 recorded patients.

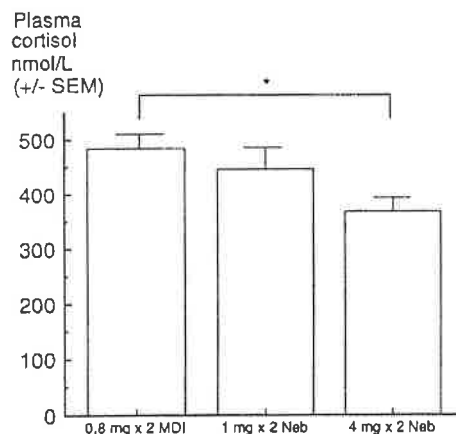
Laboratory data

Morning cortisol plasma concentration in a subgroup of 10 patients decreased significantly following treatment with the 4 × 2 Neb regimen, compared with the 0.8 × 2 MDI regimen. Reference plasma cortisol values were between 200 and 800 nmol/L² at 7:00 a.m. Only 2 patients had a lower value, 1 each after the 1 × 2 and 4 × 2 Neb regimens. The first patient required prednisone courses during both treatment periods, preceding the sampling times.

The plasma cortisol value decreased 1 hour and 2 hours after the dose was administered for all regimens (Figure 5). Overall, mean values decreased from 433 nmol/L to 249 nmol/L and 177 nmol/L, respectively. The percentage decrease was similar for all treatments. The 1-hour post-drug administration sample values were 56% (1 × 2 Neb), 58% (4 × 2 NEB) and 56% (0.8 × 2 MDI) of initial values. The 2-hour post-drug administration sample values were 42%, 38% and 43% of the initial values, respectively.

Figure 5.

Mean plasma cortisol values, nmol/L (mean ± SEM)



* = p<0.05

There were no statistically significant differences between mean cortisol values after the 1 × 2 Neb and 0.8 × 2 MDI regimens at any time point. Values after treatment with the 4 × 2 Neb regimen demonstrated significantly lower plasma cortisol values (p < 0.05) compared with 0.8 × 2 MDI treatment before and 2 hours after drug administration, and a tendency (p = 0.07) to lower values 1 hour after drug administration. The differences between nebulised regimens were not statistically significant, but there was a tendency (p = 0.09) at 2 hours after drug administration.

<p>21. Safety outcomes</p>	<p>Of the 26 patients randomised into the study only one patient, who withdrew, was not evaluable. Thus, 25 patients (17 females and 8 males) with a mean age of 44.5 years (age range 27 to 62 years) were evaluable for adverse event (AE) assessment.</p> <p>No patient discontinued treated due to adverse experience.</p> <p>One female patient treated with the 1 × 2 Neb regimen was admitted to hospital after 68 days of treatment for abdominal disease. Routine biopsy from cervix uterus showed cellular dysplasia, and removal of uterus was performed. The intensity of the event was mild and the patient recovered with sequelae. A causal relationship between the study drug and the cervix carcinoma was deemed unlikely by the investigator as well as by the sponsor. The study drug continued unchanged, and the patient completed the study.</p> <p>One female patient treated with the 0.8 × 2 MDI regimen discontinued treatment after 23 days due to pregnancy. Seven months later a female child was born by caesarean section with double-sided maxillar clefts, double digitus 1 left hand and persisting foetal circulation (malformations multiple). There was a family disposition for maxillar clefts (grandmother on father's side, brother). The child was cyanotic and was placed on a ventilator shortly after birth. The intensity of the event was severe. Blood culture showed gram-positive cocci and antibiotics were given. After 8 days, the child died in an attack of bradycardia (asphyxia neonatal). Causal relationship between the study drug and the malformations multiple and asphyxia neonatal was deemed by the investigator as "cannot be classified" and by the sponsor as unlikely.</p> <p>The most frequent AE was common cold (respiratory infection). Seven patients out of 24 in the 1 × 2 Neb group, 8 patients of 23 in the 0.8 × 2 MDI group and 2 patients of 22 in the 4 × 2 Neb group reported this symptom. The percentage of patients with AEs was slightly higher in the 1 × 2 Neb group (79%) compared with the 4 × 2 Neb (68%) and 0.8 × 2 MDI (70%) groups. There was also an increased prevalence of AEs in the system organ class body as a whole in the 1 × 2 Neb group compared with the 4 × 2 Neb and 0.8 × 2 MDI groups.</p> <p>A higher incidence of candidiasis was seen in the 4 × 2 Neb group (6/22 patients) compared with the 1 × 2 Neb (3/24 patients) and 0.8 × 2 MDI (2/23 patients) groups.</p>
<p>22. Conclusion (findings)</p>	<p>Administration of 1 × 2 Neb and 4 × 2 Neb budesonide, and of 0.8 × 2 MDI budesonide were accomplished during 4 week periods. Twenty-one adults aged 27 to 62 years with moderately severe asthma completed the study. Nebulised budesonide gave a significantly better effect in many patient recorded parameters when compared with MDI-administered budesonide. Generally, there were no significant differences between the results of the 2 doses of nebulised budesonide, although results tended to improve with the higher dose. Plasma cortisol values in the morning were lower for the high nebulised dose than for the other regimens. No unexpected or severe adverse reactions occurred. Candidiasis and hoarseness were noted in a few patients on all regimens.</p> <p>The results from this study demonstrate that budesonide from a nebuliser appears to be at least as effective as budesonide from an MDI with Nebuhaler</p>

	on a nominal milligram basis with the employed administration systems. Budesonide suspension for nebulisation can be used as an alternative to corticosteroid inhalers in adult asthmatics.
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by: <i>Jayakumar Gurunathan</i> 97084F653B284D5...</p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Дані власника реєстраційного посвідчення (ВРП), зазначені у звіті про клінічне випробування (ЗКВ):</u> Астра Драко АБ (Astra Draco AB) Поштова скринька 34, S-221 00, Лунд, Швеція (P.O. 34 S-221 00 Lund Sweden) <u>Дані ВРП на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje Sweden)
3. Виробник	<u>Дані виробника, зазначені у ЗКВ:</u> Астра Драко АБ Поштова скринька 34, S-221 00, Лунд, Швеція <u>Дані виробника на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ SE-151 85 Содертал'є, Швеція
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Пошук клінічно еквівалентних доз будесоніду, який вводиться за допомогою дозуючого інгалятора або у вигляді суспензії для розпилення (850-CR-0118/A/2); випробування 04-2151 А.
6. Фаза клінічного випробування	IIa
7. Період проведення клінічного випробування	З березня 1987 року по листопад 1987 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Данія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 Фактична: 26 (21 пацієнт завершив участь у випробуванні)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою випробування було знайти зв'язок між дозою будесоніду в водній суспензії, що вводиться шляхом розпилення, та дозою будесоніду, що вводиться з дозуючого інгалятора (ДІ) з клапанним спейсером (Nebulator®), для забезпечення еквівалентної клінічної ефективності у дорослих пацієнтів із тяжкою астмою протягом тривалого лікування.

11. Дизайн клінічного випробування	Випробування проводилося як рандомізоване, подвійне сліпе, з подвійною імітацією, перехресне дослідження з 4-тижневими періодами застосування будесоніду за кожною з 3 досліджуваних схем, 2 з яких склалися з різних доз розпиленого будесоніду та однієї дози будесоніду з дозуючого інгалятора з клапанним спейсером.
12. Основні критерії включення	Бронхіальна астма. Чоловіки та жінки (віком від 20 до 60 років) із симптомами астми та функцією легень $\leq 80\%$ від належної, незважаючи на комбіновану терапію інгаляційними β_2 -агоністами та інгаляційними стероїдами.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Водна суспензія будесоніду для розпилення; 0,25 мг/мл та 1,0 мг/мл. <u>Схеми застосування:</u> 4 мг будесоніду, що вводиться за допомогою небулайзера Pari з компресором CR 60, двічі на добу (4 \times 2 розпилення) 1 мг будесоніду, що вводиться за допомогою небулайзера Pari з компресором CR 60, двічі на добу (1 \times 2 розпилення)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ДІ з пульмікортом (спірокортом [Spirocort]), що містить будесонід, 200 мкг/доза. <u>Схема застосування:</u> 0,8 мг будесоніду, що вводиться за допомогою ДІ, двічі на добу (0,8 \times 2 інгаляції)
15. Супутня терапія	Інгаляційні β_2 -агоністи застосовувалися за потреби. Регулярний прийом інших бронхолітичних або антиалергічних (динатрію кромоглікат) препаратів у фіксованих дозах був дозволений протягом усього випробування. Застосування інших інгаляційних кортикостероїдів не дозволялося. У разі значного погіршення стану допускався курс прийому преднізону.
16. Критерії оцінки ефективності	(a) Реєструвалися пацієнтом у щоденнику: пікова швидкість видиху (ПШВ), симптоми астми, об'єм споживання інгаляційних β_2 -агоністів, застосування інших супутніх лікарських засобів, тривалість розпилення. (b) Реєструвалися в клініці до та після періодів випробування: форсований об'єм видиху за першу секунду (ФОВ ₁) та ПШВ, тривалість розпилення та частота дихання, зміни в прийомі супутніх лікарських засобів, забір зразків венозної крові для аналізу на вміст кортизолу в плазмі (у підгрупі пацієнтів).
17. Критерії оцінки безпеки	Реєструвалися в клініці до та після періодів випробування: небажані явища.
18. Статистичні методи	Парні t-критерії та двофакторний дисперсійний аналіз. Рівень значущості: 5 %.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	У випробуванні брали участь 26 пацієнтів із астмою (17 жінок і 9 чоловіків) віком від 27 до 62 років (середній вік — 45 років). Астму було діагностовано в середньому 18 років тому (діапазон: від 1 до 40 років). Середнє початкове значення ОФВ ₁ (стандартне відхилення [SD]) становило 1,96 \pm 0,57 л.
20. Результати ефективності	<u>Записи пацієнтів</u> Для аналізу були використані дані зі щоденників 21 пацієнта, який завершив участь у випробуванні, а також дані, отримані в періоди лікування у тих пацієнтів, які вибули з випробування. При проведенні аналізу зі включенням та виключенням періодів терапевтичної невдачі, що

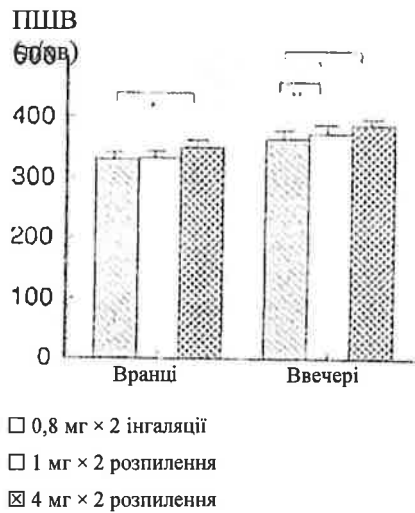
визначалися як зміни в супутній антиастматичній терапії, суттєвої різниці в ПШВ не виявлено, отже, дані, отримані в періоди терапевтичної невдачі, завжди включалися в аналіз.

Порівняно зі схемою застосування будесоніду 0,8 × 2 інгаляції, ПШВ була значно вищою при застосуванні схеми 4 × 2 розпилення вранці та ввечері (p < 0,05) та схеми 1 × 2 розпилення ввечері (p < 0,01), але не вранці (p = 0,18).

При порівнянні значень ПШВ не було виявлено суттєвих відмінностей між схемами розпилення, хоча спостерігалася тенденція до вищої ефективності застосування препарату вранці за схемою 4 × 2 розпилення (p = 0,08) (Рисунок 1).

Рисунок 1.

Середні значення ПШВ за останні два тижні кожного періоду лікування (середнє значення ± стандартна помилка середнього значення [SEM]).



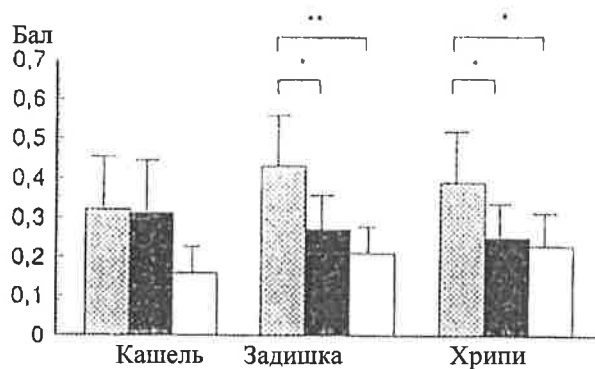
- 0,8 мг × 2 інгаляції
- 1 мг × 2 розпилення
- ▣ 4 мг × 2 розпилення

* = p<0,05 ** = p<0,01

Виявлено суттєві відмінності між схемами розпилення та схемою інгаляцій за 3 з 5 суб'єктивних параметрів (Рисунки 2 та 3).

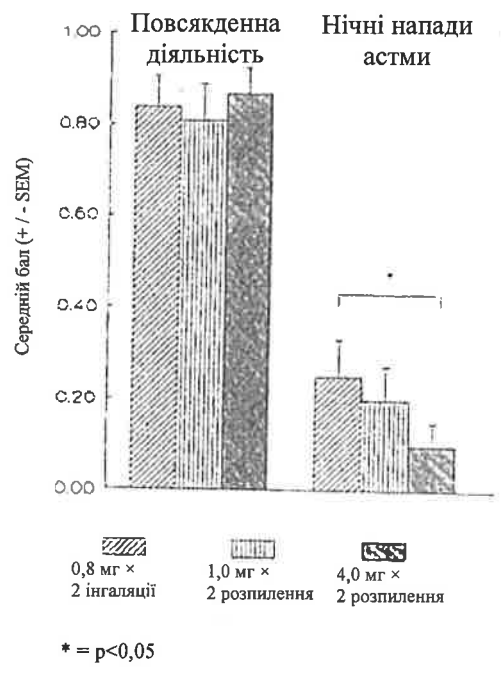
Рисунок 2.

Середній бал оцінки кашлю, задишки та хрипів за останні 2 тижні кожного періоду лікування. Бали означали: 1=Так, 0=Ні (середнє значення ± SEM)



- 0,8 мг × 2 інгаляції
 - 1 мг × 2 розпилення
 - 4 мг × 2 розпилення
- * = p<0,05
** = p<0,01

Рисунок 3.
Середній бал оцінки нічних нападів астми та повсякденної діяльності за останні 2 тижні кожного періоду лікування. Бали означали: 1=Так, 0=Ні (середнє значення ± SEM)



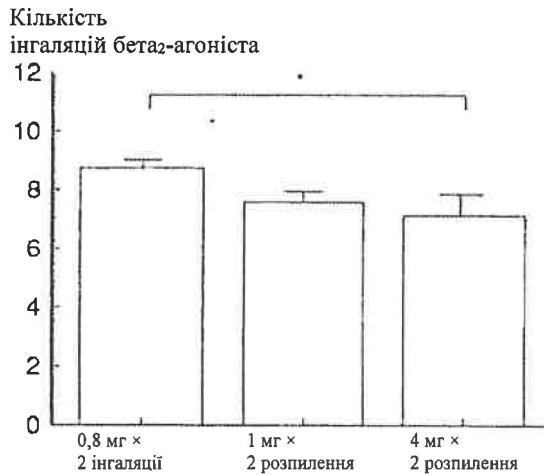
При лікуванні за схемою 4 × 2 розпилення порівняно із застосуванням будесоніду за допомогою ДІ бали були значно нижчими за такими показниками як задишка (p < 0,01), хрипи (p < 0,05) та нічні напади астми (p < 0,05). При лікуванні за схемою 4 × 2 розпилення бали оцінки кашлю також були нижчими, хоча не досягали статистичної значущості (p = 0,07); при лікуванні за схемою 1 × 2 розпилення порівняно зі введенням будесоніду з ДІ значно нижчими були бали оцінки задишки (p < 0,05) та хрипів (p < 0,05).

За жодним із суб'єктивних параметрів не було виявлено суттєвих відмінностей між 2 схемами розпилення. Бали оцінки за параметром «повсякденна діяльність» не показали суттєвої різниці між схемами застосування препарату, хоча при обох схемах розпилення будесоніду показники були кращими, ніж при застосуванні ДІ (p = 0,07 та p = 0,10, відповідно).

Середня кількість інгаляцій β₂-агоніста становила 7,6 та 7,1 при лікуванні за схемами 1 × 2 розпилення та 4 × 2 розпилення, відповідно (Рисунок 4).

Рисунок 4.

Середньодобова кількість інгаляцій β_2 -агоніста за останні 2 тижні кожного періоду лікування (середнє значення \pm SEM)



* = $p < 0,05$

При введенні будесоніду з ДІ було застосовано значно більше β_2 -агоніста, ніж при застосуванні схеми 4 × 2 розпилення ($p < 0,05$). Тривалість розпилення суттєво не відрізнялася при різних схемах або при застосуванні вранці та ввечері. Сумарна середня тривалість (\pm стандартна помилка середнього значення [SEM]) становила $12,4 \pm 1,0$ хвилин вранці та $12,2 \pm 0,9$ хвилин ввечері. Спостерігалася тенденція до коротшої тривалості розпилення при введенні високої дози будесоніду, ніж при застосуванні плацебо. Окремі показники тривалості розпилення коливалися від 5 до 35 хвилин, 2 виняткові значення становили 40 та 60 хвилин. Не виявлено кореляції між ПШВ та тривалістю розпилення.

Записи лікарів

Парні t-критерії при порівнянні схем лікування та 2-факторний дисперсійний аналіз схем лікування з точки зору показників ПШВ та FOV_1 не виявили будь-яких суттєвих відмінностей. Слід зазначити, що в одному з дослідницьких центрів дані були неповними, тому аналізи були проведені з даними лише 9 з 12 пацієнтів. Середні абсолютні значення $OV\Phi_1$ (\pm SEM) становили $2,18 \pm 0,23$ л, $2,03 \pm 0,22$ л та $2,22 \pm 0,38$ л при застосуванні схем 1 × 2 розпилення, 4 × 2 розпилення та 0,8 × 2 інгаляції, відповідно. Відповідні відсоткові значення $OV\Phi_1$ (\pm SEM) від належних становили $77 \pm 6 \%$, $71 \pm 6 \%$ та $72 \pm 9 \%$, відповідно.

Частоту дихання визначали лише у 7 пацієнтів. Середні значення становили приблизно 18 вдихів на хвилину (діапазон: 9–40 вдихів/хв) та вочевидь не залежали від схеми лікування або фази розпилення. Середня загальна тривалість розпилення становила приблизно 8 хвилин (діапазон: 5–16 хвилин) згідно з даними 7 пацієнтів.

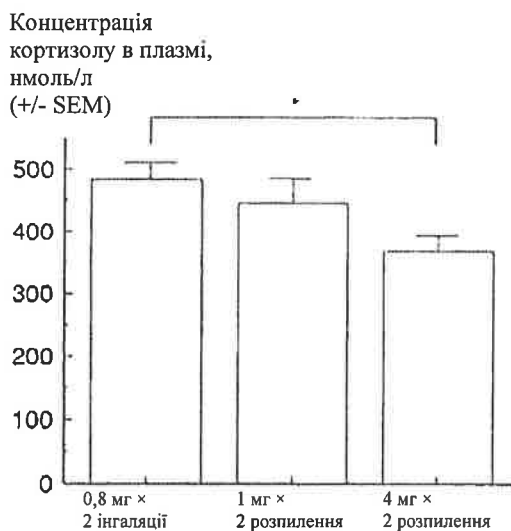
Дані лабораторних досліджень

Ранкова концентрація кортизолу в плазмі у підгрупі з 10 пацієнтів суттєво знизилася при лікуванні за схемою 4 × 2 розпилення порівняно зі схемою 0,8 × 2 інгаляції. Референтні значення кортизолу в плазмі становили 200–800 нмоль/л² о 7:00. Лише у 2 пацієнтів показники були нижчими (по одному в групах застосування схем 1 × 2 та 4 × 2 розпилення). Перший пацієнт протягом обох періодів лікування потребував курсу прийому преднізону, який передував часу забору зразків.

При застосуванні всіх схем лікування концентрація кортизолу в плазмі була зниженою через 1 годину та 2 години після введення дози препарату (Рисунок 5). Сумарно середні значення знизилися з 433 нмоль/л до 249 нмоль/л та 177 нмоль/л, відповідно. Відсоткове значення зниження було подібним при всіх схемах лікування. Концентрації у зразках, взятих через 1 годину після введення препарату, становили 56 % (1 × 2 розпилення), 58 % (4 × 2 розпилення) та 56 % (0,8 × 2 інгаляції) від початкових значень. Концентрації у зразках, взятих через 2 години після введення препарату, становили 42 %, 38 % та 43 % від початкових значень, відповідно.

Рисунок 5.

Середня концентрація кортизолу в плазмі, нмоль/л (середнє значення ± SEM)



* = p<0,05

У жодному контрольному моменті часу не було виявлено статистично значущих відмінностей між середньою концентрацією кортизолу при застосуванні схем 1 × 2 розпилення та 0,8 × 2 інгаляції. Отримані значення показали, що при лікуванні за схемою 4 × 2 розпилення концентрація кортизолу в плазмі до введення препарату та через 2 години після введення (p < 0,05) є значно нижчою, ніж при лікуванні за схемою 0,8 × 2 інгаляції, а також було відзначено тенденцію (p = 0,07) до нижчої концентрації через 1 годину після введення препарату. Відмінності між схемами розпилення не були статистично значущими, але спостерігалася тенденція до значущих відмінностей (p = 0,09) через 2 години після введення препарату.

21. Результати безпеки	<p>З 26 рандомізованих учасників випробування не підлягали аналізу дані лише одного пацієнта, який вибув із випробування. Отже, дані 25 пацієнтів (17 жінок і 8 чоловіків), середній вік яких становив 44,5 роки (у діапазоні від 27 до 62 років) підлягали оцінюванню з точки зору небажаних явищ (НЯ).</p> <p>Жоден пацієнт не припинив лікування у зв'язку з небажаними явищами. Одну жінку, яка лікувалася за схемою 1 × 2 розпилення, через 68 днів після початку лікування було госпіталізовано з приводу захворювання внутрішніх органів. Стандартна біопсія шийки матки виявила клітинну дисплазію, отже, матку було видалено. Явище мало легкий ступінь тяжкості, пацієнтка відновилася з наслідками. На думку дослідника та спонсора, причинно-наслідковий зв'язок між досліджуваним препаратом та карциномою шийки матки є мало ймовірним. Застосування досліджуваного препарату було продовжено без змін, і пацієнтка завершила випробування.</p> <p>Одна жінка, яка лікувалася за схемою 0,8 × 2 інгаляції, через 23 дні припинила лікування у зв'язку з вагітністю. Через 7 місяців вона шляхом кесаревого розтину народила дівчинку з двосторонньою розщипиною верхньої губи та піднебіння, зрощенням двох пальців на лівій руці та персистуючим фетальним кровообігом (множинні мальформації). У сім'ї були випадки розщипини верхньої губи та піднебіння (у бабусі по батьківській лінії, у брата). У дитини відзначався ціаноз, невдовзі після народження її підключили до апарату штучної вентиляції легень. Явище мало тяжкий ступінь. Посів крові виявив грам-позитивні коки, було застосовано антибіотики. Через 8 днів дитина померла внаслідок нападу брадикардії (асфіксія новонароджених). Причинно-наслідковий зв'язок між досліджуваним препаратом та множинними мальформаціями дослідник визнав такими, що «неможливо класифікувати», спонсор — мало ймовірними.</p> <p>Найчастішим НЯ була застуда (інфекція дихальних шляхів). Про цей симптом повідомили 7 із 24 пацієнтів у групі лікування за схемою 1 × 2 розпилення, 8 із 23 пацієнтів у групі 0,8 × 2 інгаляції та 2 з 22 пацієнтів у групі 4 × 2 розпилення.</p> <p>Відсоткова частка пацієнтів із небажаними явищами була дещо вищою в групі лікування за схемою 1 × 2 розпилення (79 %) порівняно з групами 4 × 2 розпилення (68 %) та 0,8 × 2 інгаляції (70 %). Крім того, більша поширеність НЯ в системно-органному класі «організм у цілому» спостерігалася в групі 1 × 2 розпилення порівняно з групами 4 × 2 розпилення та 0,8 × 2 інгаляції.</p> <p>Вища частота кандидозу спостерігалася в групі лікування за схемою 4 × 2 розпилення (6/22 пацієнтів) порівняно з групами 1 × 2 розпилення (3/24 пацієнтів) та 0,8 × 2 інгаляції (2/23 пацієнтів).</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Застосування будесоніду за схемами 1 × 2 розпилення, 4 × 2 розпилення та 0,8 × 2 інгаляції здійснювалося протягом 4-тижневих періодів. Випробування завершив 21 дорослий пацієнт віком від 27 до 62 років з помірно тяжкою астмою. Розпилення будесоніду було значно ефективнішим за багатьма параметрами, повідомленими пацієнтами, ніж застосування будесоніду за допомогою дозуючого інгалятора. Загалом не було виявлено суттєвих відмінностей у результатах застосування розпиленого будесоніду в двох різних дозуваннях, хоча спостерігалася тенденція до кращих результатів при вищій дозі. Ранкові концентрації</p>

	<p>кортизолу в плазмі були нижчими при розпиленні високої дози будесоніду, ніж при інших схемах застосування препарату. Непередбачуваних або тяжких побічних реакцій не виникало. При всіх схемах лікування у кількох пацієнтів спостерігалися кандидоз та охриплість голосу.</p> <p>Результати випробування на підставі номінального споживання будесоніду в міліграмах за допомогою використаних систем введення демонструють, що застосування будесоніду за допомогою небулайзера є принаймні так само ефективним, як введення за допомогою ДІ з клапанним спейсером.</p> <p>Дорослі пацієнти з астмою можуть використовувати будесонід, суспензію для розпилення, як альтернативу інгаляційним кортикостероїдам.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)</p>

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

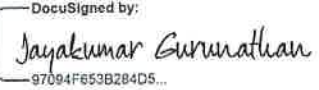
Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> AB Draco (a subsidiary of AS Astra) P.O. Box 34 S-221 00 Lund Sweden <u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<u>Manufacturer details in the CSR:</u> AB Draco (a subsidiary of AS Astra) P.O. Box 34 S-221 00 Lund Sweden <u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Budesonide suspension for nebulisation in infants with asthma; Study 04-2213
6. Clinical trial phase	Not reported
7. Clinical trial time frame	Not reported
8. Countries where the clinical trial was conducted	Israel, United Kingdom, Denmark
9. Number of subjects	Planned: 30 Actual: 37 randomised
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective was to determine whether budesonide suspension for nebulisation could replace single dose alternate morning prednisolone treatment in the prophylaxis of steroid-dependent severe asthma in preschool children.
11. Clinical trial design	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study.
12. Key inclusion criteria	Children, male and female, must be aged between 10 and 60 months old at the time of admission and have steroid-dependent asthma.

13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Budesonide suspension for nebulisation (0.5 mg/mL), dispensed as 2 mL respules, sealed plastic single dose ampoules and administered at room temperature with a Hudson Up-Draft Neb-U-Mist 1713 nebuliser.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo suspension for nebulisation, dispensed as 2 mL respules, administered at room temperature with a Hudson Up-Draft Neb-U-Mist 1713 nebuliser.
15. Concomitant therapy	During the active study period, the parents were told to give additional terbutaline by nebulisation as needed to control symptoms up to a maximum of 5 times per 24 hours. If more was requested, they were instructed to contact the physician immediately. The dosage of long-acting theophylline was continued as during the run-in period.
16. Efficacy endpoints	Dose of prednisolone (mg/kg body weight) and child's health (visual analogue scale 0 to 10 cm).
17. Safety endpoints	Laboratory examinations (throat swabs for candida infections), adverse events (AEs), serious AEs (SAEs) and withdrawals due to AEs.
18. Statistical methods	All data were analysed using conventional statistical techniques and based on all patients treated. The primary variables were the changes in prednisolone consumption, symptom scores and number of β 2-agonist nebulisations. For diary data, averages were formed for each patient and each diary variable over the last run-in week and weekly during the study and the follow-up period. Two-tailed unpaired t-tests were used for between-group comparisons (double-blind part) and paired t-tests for within-group analysis (double-blind part and open follow-up part).
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	A total of 37 patients were randomised in the study, 36 of whom (24 boys, 12 girls) were included in the statistical analysis and 1 patient did not receive any study medication. Their mean \pm standard deviation (SD) age was 26.7 ± 13 months (range 9 to 60 months), they had a mean \pm SD weight of 12.0 ± 2.4 kg (range 7.8 to 17.0 kg) and a mean \pm SD height of 85.9 ± 9.0 cm (range 68.6 to 107 cm). They suffered from asthma on an average of 17.5 ± 8.7 months (range 3 to 42 months) and were treated with oral steroids every other day at a mean dose of 1.3 ± 0.5 mg/kg body weight (range 0.78 to 3.57 mg/kg body weight) as recorded at Visit 2. All patients were treated with oral steroids before enrolment as recorded at Visit 1, and 10 patients were, in addition, treated with inhaled beclometasone, which was discontinued after Visit 1.
20. Efficacy outcomes	There was a statistically significant difference in oral steroid reduction between the groups after 2 months of treatment ($p = 0.046$). The dose of oral prednisolone was decreased by

	<p>52% and 80% after 1 and 2 months, respectively, in the budesonide group and 24% and 41%, respectively, in the placebo group. The parents' assessment of their child's health status also showed a statistically significant difference in improvement between the groups (in favour of budesonide) after 1 month ($p = 0.006$) and 2 months ($p = 0.0008$). These results were further corroborated by the recordings in the daily diary cards maintained throughout the study.</p> <p>When the placebo treated patients were switched over to budesonide treatment, the prednisolone dose decreased further and was significantly lower after 2 months ($p < 0.00001$) of budesonide treatment, with ensuing improvement in the child's health status ($p = 0.0045$ and $p = 0.00005$ at Visits 5 and 6, respectively) according to the parents' assessment.</p>
21. Safety outcomes	<p>AEs reported were not unexpected in nature or frequency for the treatment with inhaled budesonide. No undue safety concerns were identified in the study and there was no difference in the characteristics of AEs between the groups. No SAEs were reported, and no patients withdrew from the study due to AEs.</p>
22. Conclusion (findings)	<p>Budesonide suspension for nebulisation at a dose of 1 mg twice daily improved the health in children with severe steroid-dependent asthma. Budesonide suspension for nebulisation significantly decreased the dose of oral steroids required, while improving health in the children. Budesonide suspension for nebulisation was well tolerated.</p>
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by:  <small>97094F659B284D5...</small> Dr Jayakumar Gurunathan _____ (full name)</p>




Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Дані власника реєстраційного посвідчення (ВРП):</u> зазначені у звіті про клінічне випробування (ЗКВ): АБ Драко (AB Draco) (дочірня організація компанії АС Астра [AS Astra]) Поштова скринька 34, S-221 00, Лунд, Швеція (P.O. Box 34 S-221 00 Lund Sweden) <u>Дані ВРП на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje Sweden)
3. Виробник	<u>Дані виробника, зазначені у ЗКВ:</u> АБ Драко (дочірня організація компанії АС Астра) Поштова скринька 34 S-221 00, Лунд, Швеція <u>Дані виробника на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ SE-151 85 Содертал'є, Швеція
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Застосування будесоніду, суспензії для розпилення, у дітей молодшого віку з астмою; випробування 04-2213
6. Фаза клінічного випробування	Не повідомляється
7. Період проведення клінічного випробування	Не повідомляється
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Ізраїль, Великобританія, Данія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 Фактична: 37 рандомізованих
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою випробування було визначити, чи може будесонід, суспензія для розпилення, замінити собою одноразовий прийом преднізолону вранці кожного другого дня для профілактики стероїд-залежної тяжкої астми у дітей дошкільного віку.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване випробування в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Діти чоловічої та жіночої статі зі стероїд-залежною астмою, вік яких на момент включення у випробування становить від 10 до 60 місяців.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід, суспензія для розпилення (0,5 мг/мл), розфасована в герметичні пластмасові однодозові ампули ємністю 2 мл, застосовується за кімнатної температури за допомогою небулайзера Hudson Up-Draft Neb-U-Mist 1713.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Суспензія плацебо для розпилення інгаляцій, розфасована в ампули ємністю 2 мл, застосовується за кімнатної температури за допомогою небулайзера Hudson Up-Draft Neb-U-Mist 1713.
15. Супутня терапія	Протягом активного періоду випробування пацієнти могли за потреби додатково отримувати тербуталін шляхом розпилення для контролю симптомів, але не більше 5 разів на добу. У разі необхідності більшої дози потрібно було одразу зв'язатися з лікарем. Прийом теофіліну тривалої дії продовжували в такій самій дозі, як і протягом ввідного періоду.
16. Критерії оцінки ефективності	Доза преднізолону (мг/кг маси тіла) та стан здоров'я дитини (за візуальною аналоговою шкалою від 0 до 10 см).
17. Критерії оцінки безпеки	Лабораторні дослідження (мазки з горла для виявлення кандидозних інфекцій), небажані явища (НЯ), серйозні НЯ (СНЯ) та припинення застосування препарату в зв'язку з НЯ.
18. Статистичні методи	Дані всіх пацієнтів, які отримували лікування, аналізувалися із застосуванням стандартних статистичних методів. Основними змінними були зміни у споживанні преднізолону, показники оцінки симптомів та кількість розпилень β 2-агоніста. Що стосується даних у щоденнику пацієнта, для кожного пацієнта розраховувалися середні значення всіх показників за останній тиждень ввідного періоду, а також щотижня в період випробування та подальшого спостереження. Для порівнянь між групами застосовувалися двосторонні непарні t-критерії (подвійний сліпий період), а для аналізу в межах групи — парні t-критерії (подвійний сліпий період і відкритий період подальшого спостереження).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Усього у випробуванні були рандомізовані 37 пацієнтів, 36 із яких (24 хлопчики, 12 дівчаток) були включені у статистичний аналіз, а 1 пацієнт не отримав жодної дози досліджуваного препарату. Середній вік \pm стандартне відхилення (SD) становив $26,7 \pm 13$ місяців (у діапазоні від 9 до 60 місяців), середня вага \pm SD — $12,0 \pm 2,4$ кг (у діапазоні від 7,8 до 17,0 кг), середній зріст \pm SD — $85,9 \pm 9,0$ см (у діапазоні від 68,6 до 107 см). Станом на дату Візиту 2 тривалість захворювання на астму становила в середньому $17,5 \pm 8,7$ місяців (у діапазоні від 3 до 42 місяців), діти приймали пероральні стероїди через день у середній дозі $1,3 \pm 0,5$ мг/кг маси тіла (у діапазоні від 0,78 до 3,57 мг/кг маси тіла). Як було встановлено під час Візиту 1, всі пацієнти до включення у випробування

	приймали пероральні стероїди, а 10 пацієнтів додатково застосовували інгаляційний беклометазон, отримання якого було припинено після Візиту 1.
20. Результати ефективності	Через 2 місяці після початку лікування спостерігалася статистично значуща різниця між групами у зменшенні споживання пероральних стероїдів ($p = 0,046$). У групі застосування будесоніду доза перорального преднізолону знизилася на 52 % та 80 % через 1 та 2 місяці, відповідно; у групі застосування плацебо — на 24 % та 41 %, відповідно. Оцінка стану здоров'я дітей батьками також показала статистично значущу різницю в покращенні між групами (на користь будесоніду) через 1 місяць ($p = 0,006$) та 2 місяці ($p = 0,0008$). Ці результати підтверджувалися записами у щоденниках, які заповнювалися щодня протягом усього періоду дослідження. За оцінкою батьків, при переведенні пацієнтів з плацебо на будесонід доза преднізолону продовжувала зменшуватися та була значно нижчою після 2 місяців ($p < 0,00001$) застосування будесоніду, що супроводжувалося покращенням стану здоров'я дитини ($p = 0,0045$ та $p = 0,00005$ під час Візитів 5 та 6, відповідно).
21. Результати безпеки	Характер і частота зареєстрованих НЯ були характерними для застосування інгаляційного будесоніду. Протягом дослідження не було виявлено надмірних проблем безпеки, а також відмінностей між групами у характеристиках НЯ. Не було зареєстровано СНЯ, жоден пацієнт не був виключений з випробування у зв'язку з НЯ.
22. Висновок (заключення)	Будесонід, суспензія для розпилення, у дозі 1 мг двічі на добу покращив стан здоров'я у дітей із тяжкою стероїд-залежною астмою. Застосування будесоніду, суспензії для розпилення, дозволило суттєво знизити необхідну дозу пероральних стероїдів та покращило стан здоров'я дітей. Будесонід, суспензія для розпилення, добре переносився.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)

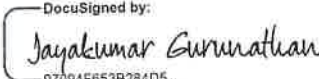
/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra USA, Inc. <u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<u>Manufacturer details in the CSR:</u> Astra, Sweden <u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Budesonide nebulising suspension as an oral steroid sparing agent in adult patients with chronic asthma, Study 04-2270
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From November 1990 through January 1993
8. Countries where the clinical trial was conducted	United Kingdom (UK)
9. Number of subjects	Planned: 40 Actual: 39 randomised
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The objective was to assess the ability of 4.0 mg twice daily (BID) budesonide nebulising suspension to replace oral steroid use by adult patients with chronic asthma.
11. Clinical trial design	Double-blind, randomised, parallel-group, comparative study.
12. Key inclusion criteria	Adult patients with asthma requiring daily use of at least 0.8 mg inhaled steroid and 7.5 mg oral prednisolone and forced expiratory volume in 1 second (FEV ₁) ≥ 50% predicted.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Budesonide nebulising suspension administered continuously via Medic-Aid System 22 nebuliser plus Mizer mist saver, connected to a Medic-Aid CR60 compressor: 4.0 mg BID (2.0 mg/mL) and 0.5 mg BID (0.25 mg/mL).
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.

15. Concomitant therapy	<p>Terbutaline nebuliser solution (Bricanyl Respules®) 5 mg BID via a System 22 Acorn nebuliser plus Mizer mist-saver with mouthpiece in conjunction with CR60 high flow compressor (Medic-aid Limited, Sussex, UK).</p> <p>Inhaled β_2-agonist therapy other than that supplied was permitted on an as-required basis.</p> <p>Any other usual medication was permissible.</p>																																																																																																											
16. Efficacy endpoints	<p>Clinical assessments: spirometry (FEV₁, forced vital capacity [FVC])</p> <p>Patient diary cards: daily use of oral steroids; use of other asthma medications; morning and evening peak expiratory flow (PEF); morning and evening asthma symptoms (0 to 3 scale).</p>																																																																																																											
17. Safety endpoints	<p>Clinical chemistry, haematology and urinalysis (including creatinine and cortisol levels).</p>																																																																																																											
18. Statistical methods	<p>Wilcoxon's rank sum tests.</p>																																																																																																											
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	<p>There was a slight imbalance between the numbers of patients randomised to the 2 groups: 18 received budesonide 1 mg daily and 20 (1 patient was also randomised to budesonide 8 mg but it is not known if they took any) received budesonide 8 mg daily.</p> <p>Demographic characteristics for age, height, weight, sex, ethnic origin and duration of asthma were comparable.</p> <table border="1" data-bbox="703 1043 1305 1711"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Budesonide 1mg</th> <th>Budesonide 8mg</th> <th>Overall</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Age (yrs)</td> <td>n</td> <td>18</td> <td>21</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Min</td> <td>31</td> <td>27</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>49.3</td> <td>46.9</td> <td>48.0</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>14.3</td> <td>14.7</td> <td>14.4</td> </tr> <tr> <td>Max</td> <td>75</td> <td>69</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Height (cm)</td> <td>n</td> <td>18</td> <td>21</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Min</td> <td>138</td> <td>155</td> <td>138</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>163.8</td> <td>168.5</td> <td>165.3</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>12.8</td> <td>8.3</td> <td>10.6</td> </tr> <tr> <td>Max</td> <td>181</td> <td>179</td> <td>181</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Weight (kg)</td> <td>n</td> <td>18</td> <td>21</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Min</td> <td>50.1</td> <td>54.7</td> <td>50.1</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>72.8</td> <td>78.3</td> <td>75.8</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>19.8</td> <td>14.7</td> <td>17.2</td> </tr> <tr> <td>Max</td> <td>128.0</td> <td>111.0</td> <td>128.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Duration of Asthma (yrs)</td> <td>n</td> <td>17</td> <td>21</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Min</td> <td>3.0</td> <td>3.0</td> <td>3.0</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>23.7</td> <td>20.1</td> <td>21.7</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>14.0</td> <td>15.1</td> <td>14.5</td> </tr> <tr> <td>Max</td> <td>57.0</td> <td>65.2</td> <td>65.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Sex</td> <td>Male</td> <td>8</td> <td>10</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>10</td> <td>11</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ethnic Or.</td> <td>Cauc.</td> <td>18</td> <td>20</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Afro-Car.</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>			Budesonide 1mg	Budesonide 8mg	Overall	Age (yrs)	n	18	21	39	Min	31	27	27	Mean	49.3	46.9	48.0	SD	14.3	14.7	14.4	Max	75	69	75	Height (cm)	n	18	21	39	Min	138	155	138	Mean	163.8	168.5	165.3	SD	12.8	8.3	10.6	Max	181	179	181	Weight (kg)	n	18	21	39	Min	50.1	54.7	50.1	Mean	72.8	78.3	75.8	SD	19.8	14.7	17.2	Max	128.0	111.0	128.0	Duration of Asthma (yrs)	n	17	21	38	Min	3.0	3.0	3.0	Mean	23.7	20.1	21.7	SD	14.0	15.1	14.5	Max	57.0	65.2	65.2	Sex	Male	8	10	18	Female	10	11	21	Ethnic Or.	Cauc.	18	20	38	Afro-Car.	0	1	1
		Budesonide 1mg	Budesonide 8mg	Overall																																																																																																								
Age (yrs)	n	18	21	39																																																																																																								
	Min	31	27	27																																																																																																								
	Mean	49.3	46.9	48.0																																																																																																								
	SD	14.3	14.7	14.4																																																																																																								
	Max	75	69	75																																																																																																								
Height (cm)	n	18	21	39																																																																																																								
	Min	138	155	138																																																																																																								
	Mean	163.8	168.5	165.3																																																																																																								
	SD	12.8	8.3	10.6																																																																																																								
	Max	181	179	181																																																																																																								
Weight (kg)	n	18	21	39																																																																																																								
	Min	50.1	54.7	50.1																																																																																																								
	Mean	72.8	78.3	75.8																																																																																																								
	SD	19.8	14.7	17.2																																																																																																								
	Max	128.0	111.0	128.0																																																																																																								
Duration of Asthma (yrs)	n	17	21	38																																																																																																								
	Min	3.0	3.0	3.0																																																																																																								
	Mean	23.7	20.1	21.7																																																																																																								
	SD	14.0	15.1	14.5																																																																																																								
	Max	57.0	65.2	65.2																																																																																																								
Sex	Male	8	10	18																																																																																																								
	Female	10	11	21																																																																																																								
Ethnic Or.	Cauc.	18	20	38																																																																																																								
	Afro-Car.	0	1	1																																																																																																								
20. Efficacy outcomes	<p>Thirty-nine patients between the ages of 27 to 75 years (mean \pm standard deviation age 48.0 ± 14.4 years) were randomised into the study, out of which 37 were evaluable for efficacy.</p>																																																																																																											

	<p>The mean reduction in oral prednisolone between entry and completion/withdrawal was 9.4 mg for each group.</p> <p>Twelve out of 20 patients (60.0%) in the 4.0 mg BID budesonide nebulising suspension group were able to reduce their oral prednisolone use to 0 mg, compared with 7 out of 17 patients (41.2%) in the 0.5 mg BID treatment group, with no statistical differences ($p > 0.2$).</p> <p>Furthermore, there were fewer asthma exacerbations in the 4.0 mg BID treatment group compared with the 0.5 mg BID treatment group. PEF values were maintained (ie, did not deteriorate) during the study when the patients were undergoing the oral steroid reduction, with no significant differences between treatment groups ($p > 0.2$). Both the mean FEV₁ and FVC values were slightly reduced between the measurements taken at randomisation and at the end of the study, with no statistical differences between treatment groups ($p > 0.2$).</p>
<p>21. Safety outcomes</p>	<p>Of the 39 randomised patients, 38 were analysed for safety. There were no deaths or discontinuations due to adverse events (AEs) reported during the study. There was a total of 3 serious AEs reported in 3 patients during the study. The numbers and types of AEs reported during the study were similar between treatment groups. Results from the laboratory assessments were only available for just over half of the patients, with no notable adverse findings.</p>
<p>22. Conclusion (findings)</p>	<p>The study design employed in this protocol was faulty. For example, there was no existing evidence that the starting levels of oral corticosteroid were optimal for each individual patient, and no such assessments were performed during the study. Therefore, patients could have been receiving higher doses of oral steroids than necessary, enabling dose reduction with no detriment in asthma symptoms. Also, the high dose of daily nebulised terbutaline (5 mg BID) may have masked the asthma symptoms during the reduction of the oral corticosteroids. In addition, the doses of oral steroids were reduced weekly. This was possibly too short a period for many individual's symptoms to appear. Finally, the design of choice should have included a parallel placebo arm. However, such a comparison was considered unethical, and the local ethics committee would not allow the placebo arm in this type of patient population. As a consequence, it was not possible to make definite conclusions about the efficacy and safety of 4.0 mg BID budesonide nebulising suspension as an oral steroid sparing agent compared with 0.5 mg BID dosing.</p>
<p>Applicant (Marketing Authorisation Holder)</p>	<p>DocuSigned by:  <small>97094F653B284D5...</small> Dr Jayakumar Gurunathan _____ (full name)</p>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Дані власника реєстраційного посвідчення (ВРП), зазначені у звіті про клінічне випробування (ЗКВ):</u> Астра Ю.Ес.Ей., Інк. (Astra USA, Inc.) <u>Дані ВРП на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje Sweden)
3. Виробник	<u>Дані виробника, зазначені у ЗКВ:</u> Астра, Швеція <u>Дані виробника на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ SE-151 85 Содертал'є, Швеція
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Будесонід, суспензія для розпилення, як стероїд-зберігаючий препарат для дорослих пацієнтів із хронічною астмою; випробування 04-2270
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	3 листопада 1990 року по січень 1993 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Великобританія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 40 Фактична: 39 рандомізованих
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою випробування було оцінити здатність будесоніду, суспензії для розпилення, у дозі 4,0 мг двічі на добу (BID) замінити собою застосування пероральних стероїдів у дорослих пацієнтів із хронічною астмою.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, порівняльне випробування в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Дорослі пацієнти з астмою, які потребують щоденного застосування щонайменше 0,8 мг інгалаційного стероїду та 7,5 мг перорального преднізолону, та у яких об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФV ₁) становить ≥ 50 % від належного.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід, суспензія для розпилення, що вводиться безперервно за допомогою небулайзера Medic-Aid System 22 та пристрою для

	дозованого розпилення Mizer, під'єданого до компресора Medic-Aid CR60: 4,0 мг BID (2,0 мг/мл) та 0,5 мг BID (0,25 мг/мл).																																																																																									
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.																																																																																									
15. Супутня терапія	<p>Тербуталін, розчин для розпилення (Bricanyl Respules®) 5 мг BID, що вводиться за допомогою небулайзера System 22 Acorn та пристрою для дозованого розпилення Mizer з мундштуком, під'єданого до високопродуктивного компресора CR60 (Medic-aid Limited, Суссекс, Великобританія).</p> <p>За потреби дозволялася терапія іншим β_2-агоністом, ніж той, що надавався.</p> <p>Допускалося застосування будь-якого іншого звичного лікарського засобу.</p>																																																																																									
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Клінічна оцінка: спірометрія (ОФВ₁, форсована життєва ємність легень [ФЖЄЛ])</p> <p>Щоденник пацієнта: щоденне споживання пероральних стероїдів; застосування інших протиастматичних препаратів; пікова швидкість видиху (ПШВ) вранці та ввечері; вираженість симптомів астми вранці та ввечері (за шкалою від 0 до 3).</p>																																																																																									
17. Критерії оцінки безпеки	Біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, аналіз сечі (в тому числі визначення рівнів креатиніну та кортизолу).																																																																																									
18. Статистичні методи	Критерії суми рангів Уїлкоксона.																																																																																									
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Співвідношення кількості пацієнтів, рандомізованих у 2 групи, було дещо порушеним: 18 пацієнтів отримували будесонід у дозі 1 мг на добу, а 20 пацієнтів — у дозі 8 мг на добу (ще 1 пацієнт був рандомізований у групу застосування будесоніду в дозі 8 мг, але невідомо, чи отримав він хоча б одну дозу). Демографічні показники (вік, зріст, маса тіла, стать, етнічне походження та тривалість астми) були зіставними.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Будесонід 1 мг</th> <th>Будесонід 8 мг</th> <th>Усього</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Вік (років)</td> <td>n</td> <td>18</td> <td>21</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>31</td> <td>27</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>49,3</td> <td>46,9</td> <td>48,0</td> </tr> <tr> <td>SD (стандартне відхилення)</td> <td>14,3</td> <td>14,7</td> <td>14,4</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>75</td> <td>69</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Зріст (см)</td> <td>n</td> <td>18</td> <td>21</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>138</td> <td>155</td> <td>138</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>163,8</td> <td>166,5</td> <td>165,3</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>12,8</td> <td>8,3</td> <td>10,6</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>181</td> <td>179</td> <td>181</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Маса тіла (кг)</td> <td>n</td> <td>18</td> <td>21</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>50,1</td> <td>54,7</td> <td>50,1</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>72,8</td> <td>78,3</td> <td>75,6</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>19,8</td> <td>14,7</td> <td>17,2</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>128,0</td> <td>111,0</td> <td>128,0</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Тривалість астми (років)</td> <td>n</td> <td>17</td> <td>21</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>3,0</td> <td>3,0</td> <td>3,0</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>23,7</td> <td>20,1</td> <td>21,7</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>14,0</td> <td>15,1</td> <td>14,5</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>57,0</td> <td>65,2</td> <td>65,2</td> </tr> </tbody> </table>			Будесонід 1 мг	Будесонід 8 мг	Усього	Вік (років)	n	18	21	39	Мін.	31	27	27	Середнє значення	49,3	46,9	48,0	SD (стандартне відхилення)	14,3	14,7	14,4	Макс.	75	69	75	Зріст (см)	n	18	21	39	Мін.	138	155	138	Середнє значення	163,8	166,5	165,3	SD	12,8	8,3	10,6	Макс.	181	179	181	Маса тіла (кг)	n	18	21	39	Мін.	50,1	54,7	50,1	Середнє значення	72,8	78,3	75,6	SD	19,8	14,7	17,2	Макс.	128,0	111,0	128,0	Тривалість астми (років)	n	17	21	38	Мін.	3,0	3,0	3,0	Середнє значення	23,7	20,1	21,7	SD	14,0	15,1	14,5	Макс.	57,0	65,2	65,2
		Будесонід 1 мг	Будесонід 8 мг	Усього																																																																																						
Вік (років)	n	18	21	39																																																																																						
	Мін.	31	27	27																																																																																						
	Середнє значення	49,3	46,9	48,0																																																																																						
	SD (стандартне відхилення)	14,3	14,7	14,4																																																																																						
	Макс.	75	69	75																																																																																						
Зріст (см)	n	18	21	39																																																																																						
	Мін.	138	155	138																																																																																						
	Середнє значення	163,8	166,5	165,3																																																																																						
	SD	12,8	8,3	10,6																																																																																						
	Макс.	181	179	181																																																																																						
Маса тіла (кг)	n	18	21	39																																																																																						
	Мін.	50,1	54,7	50,1																																																																																						
	Середнє значення	72,8	78,3	75,6																																																																																						
	SD	19,8	14,7	17,2																																																																																						
	Макс.	128,0	111,0	128,0																																																																																						
Тривалість астми (років)	n	17	21	38																																																																																						
	Мін.	3,0	3,0	3,0																																																																																						
	Середнє значення	23,7	20,1	21,7																																																																																						
	SD	14,0	15,1	14,5																																																																																						
	Макс.	57,0	65,2	65,2																																																																																						

62

Стать	Чоловіча	8	10	18
	Жіноча	10	11	21
Етнічне походження	Європейське	18	20	38
	Афро-карибське	0	1	1

20. Результати ефективності

Для випробування були рандомізовані 39 пацієнтів віком від 27 до 75 років (середній вік \pm стандартне відхилення становив $48,0 \pm 14,4$ років), з яких 37 підлягали оцінюванню ефективності.

Середнє зменшення об'єму споживання перорального преднізолону від моменту включення в дослідження до завершення/виходу з дослідження становило 9,4 мг у кожній групі.

Зменшити об'єм споживання перорального преднізолону до 0 мг змогли 12 із 20 пацієнтів (60,0 %) у групі застосування будесоніду, суспензії для розпилення, в дозі 4,0 мг BID та 7 із 17 пацієнтів (41,2 %) у групі застосування дози 0,5 мг BID, при цьому статистично значущої різниці не спостерігалось ($p > 0,2$).

Крім того, в групі застосування дози 4,0 мг BID відзначалося менше випадків загострення астми, ніж у групі застосування дози 0,5 мг BID. Протягом випробування показники ПШВ зберігалися (тобто не погіршувалися) при зменшенні споживання перорального стероїду, при цьому статистично значущої різниці між групами не спостерігалось ($p > 0,2$). Середні показники ОФВ₁ та ФЖЄЛ були дещо нижчими наприкінці випробування, ніж на момент рандомізації, при цьому статистично значущої різниці між групами не спостерігалось ($p > 0,2$).

21. Результати безпеки

Аналізу безпеки підлягали дані 38 з 39 рандомізованих пацієнтів. Протягом випробування не було зареєстровано випадків смерті або припинення лікування у зв'язку з небажаними явищами (НЯ).

У період випробування було зареєстровано 3 серйозні НЯ у 3 пацієнтів. Кількість і тип НЯ, зареєстрованих протягом випробування, були подібними в обох групах лікування. Результати лабораторних досліджень були наявні трохи більше ніж у половині пацієнтів, помітних несприятливих даних виявлено не було.

22. Висновок (заключення)

Дизайн випробування, проведеного за цим протоколом, був недосконалим. Наприклад, не було даних, які підтверджували, що початкові рівні перорального кортикостероїду були оптимальними для кожного окремого пацієнта, і протягом випробування такі оцінювання не проводилися. Таким чином, пацієнти, можливо, отримували вищі дози пероральних стероїдів, ніж необхідно, що дало можливість знизити дозу без погіршення симптомів астми.

Висока щоденна доза тербуталіну для розпилення (5 мг BID) також могла замаскувати симптоми астми при зменшенні споживання пероральних кортикостероїдів. Крім того, дози пероральних стероїдів зменшувалися щотижня. Можливо, для багатьох пацієнтів цього часу було замало, щоб з'явилися симптоми. І наостанок, випробування такого дизайну передбачає формування паралельної групи, де застосовується плацебо. Проте таке порівняння було

63

	визнано неетичним, отже, місцевий комітет з питань етики не схвалив формування групи із застосування плацебо в зазначеній популяції пацієнтів. Як результат, неможливо було зробити однозначні висновки щодо ефективності та безпеки будесоніду, суспензії для розпилення, як стероїд-зберігаючого препарату в дозі 4,0 мг BID порівняно з дозою 0,5 мг BID.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною

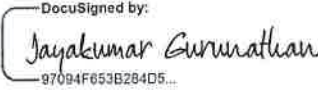


Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra Draco AB P.O. Box 34 S-221 00 Lund Sweden</p> <p><u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><u>Manufacturer details in the CSR:</u> Astra P.O. Box 34 S-221 00 Lund Sweden</p> <p><u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Nebulised budesonide in the treatment of severe acute asthma: an efficacy and safety comparison with two doses of oral prednisolone, Study 04-3022.
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From June 1992 through August 1994
8. Countries where the clinical trial was conducted	Australia
9. Number of subjects	Planned: 180 Actual: 135 patients randomised.
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<p>The primary efficacy variable was peak expiratory flow (PEF) and the principal objective was to compare the efficacy of nebulised budesonide (5 doses of 4 mg) with oral prednisolone (4 doses of 40 mg or 1 dose of 30 mg) with regard to change in PEF from 0 to 24 hours.</p> <p>Secondary objectives were to compare nebulised budesonide with oral prednisolone, at the stated doses, in terms of forced expiratory volume in</p>

	1 second (FEV ₁), forced vital capacity (FVC) and forced expiratory flow at 25% to 75% of the pulmonary volume (FEF _{25-75%}) after 24 hours of treatment.
11. Clinical trial design	Randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, multicentre study.
12. Key inclusion criteria	Male or female patients aged 18 to 70 years old who were: <ul style="list-style-type: none"> • Suffering from an acute attack of asthma with PEF < 70% of predicted at entry and between 20% and 70% predicted at the end of the run-in. • Requiring hospitalisation and treatment with steroids. • Not having had > 25 mg of systemic steroids in the previous 24 hours or regular treatment with > 2000 µg inhaled steroids per day. • Not suffering from any other clinically predominant respiratory disease.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Pulmicort® (budesonide) suspension for nebulisation 2 mg/mL, 2 mL (4 mg) opaque Respules delivered by Acorn Nebuliser System 22 with Mizer aerosol conservation device at 0, 2, 6, 12 and 18 hours.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Low-dose group: 30 mg prednisolone (3 × 10 mg tablets) as a single oral administration at 0 hours. High-dose group: 40 mg prednisolone (4 × 10 mg tablets) as oral administration at 0, 6, 12 and 18 hours. Blinding drugs: <ul style="list-style-type: none"> • Budesonide group: Placebo prednisolone (4 tablets) was provided at 0, 3, 12 and 18 hours. • Low-dose group: Placebo budesonide 2 mL plus terbutaline 5 mg (2.5 mg/mL) nebulised at 0, 3, 6, 12 and 18 hours plus 1 placebo prednisolone tablet at 0 hours and 4 placebo prednisolone tablets at 6, 12 and 18 hours. • High-dose group: Placebo budesonide 2 mL plus terbutaline 5 mg (2.5 mg/mL) nebulised at 0, 3, 6, 12 and 18 hours.
15. Concomitant therapy	Nebulised terbutaline 10 mg (2.5 mg/mL) or alternatively 5 mg salbutamol was administered during the run-in period. Bricanyl® (terbutaline) solution for nebulisation, 2.5 mg/mL, 2 mL (5 mg) opaque Respule delivered by Acorn Nebulizer System 22 with Mizer aerosol conservation device at -0.5, 0, 3, 6, 12, 18 and 24 hours could be used as rescue medication.
16. Efficacy endpoints	The primary efficacy variable was the change in PEF from 0 to 24 hours after treatment initiation in the all patients treated (APT) population. Secondary efficacy variables were FEV ₁ , FVC, FEF _{25-75%} , blood pressure and pulse rate.
17. Safety endpoints	Clinical chemistry and haematology before and 24 hours after initiation of treatment, and the occurrence of adverse events (AEs) throughout the treatment period.
18. Statistical methods	The main analytical approach used the APT population. The “last value carried forward” principle was applied from 3 hours onwards. For the primary variable (change in PEF from 0 to 24 hours) a per-protocol analysis was also carried out. One-way analysis of variance was used. The power calculations assumed a standard deviation in PEF (% predicted) of 15% to 20% units and

	<p>the actual calculated value was approximately 15%. With 50 patients per group, this would give an 80% chance of detecting a mean difference of 9% to 11% between the groups.</p>																																																																																																
<p>19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>A total of 46, 41 and 48 patients were randomised to budesonide, low-dose prednisolone and high-dose prednisolone, respectively. Patient demographics are presented in Table 5.1. There were more females (64%) than males (36%) in the study. Other demographic factors were broadly similar between groups.</p> <p>Table 5.1: Demographics of the three treatment groups (All Patients Treated)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Budesonide</th> <th>Prednisolone 160</th> <th>Prednisolone 30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gender (n)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>19</td> <td>14</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>27</td> <td>34</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>Age (yrs)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>32 (14)</td> <td>36 (14)</td> <td>30 (11)</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>18-66</td> <td>19-67</td> <td>18-69</td> </tr> <tr> <td>Height (cm)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>168 (9)</td> <td>169 (10)</td> <td>167 (9)</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>73 (17)</td> <td>74 (20)</td> <td>70 (16)</td> </tr> <tr> <td>Ethnic group (n)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Caucasian</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Black</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Oriental</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Smoking habits (yrs)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Never</td> <td>23</td> <td>21</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Past</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Current</td> <td>14</td> <td>17</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Disease duration (yrs)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>15(13)</td> <td>19 (14)</td> <td>15 (10)</td> </tr> <tr> <td>Current exacerbation (hrs)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mean (SD)</td> <td>53 (77)</td> <td>65 (74)</td> <td>76 (187)</td> </tr> </tbody> </table>		Budesonide	Prednisolone 160	Prednisolone 30	Gender (n)				Male	19	14	15	Female	27	34	26	Age (yrs)				Mean (SD)	32 (14)	36 (14)	30 (11)	Range	18-66	19-67	18-69	Height (cm)				Mean (SD)	168 (9)	169 (10)	167 (9)	Weight (kg)				Mean (SD)	73 (17)	74 (20)	70 (16)	Ethnic group (n)				Caucasian	43	43	34	Black	3	2	2	Oriental	0	0	1	Other	0	3	4	Smoking habits (yrs)				Never	23	21	16	Past	9	10	10	Current	14	17	14	Disease duration (yrs)				Mean (SD)	15(13)	19 (14)	15 (10)	Current exacerbation (hrs)				Mean (SD)	53 (77)	65 (74)	76 (187)
	Budesonide	Prednisolone 160	Prednisolone 30																																																																																														
Gender (n)																																																																																																	
Male	19	14	15																																																																																														
Female	27	34	26																																																																																														
Age (yrs)																																																																																																	
Mean (SD)	32 (14)	36 (14)	30 (11)																																																																																														
Range	18-66	19-67	18-69																																																																																														
Height (cm)																																																																																																	
Mean (SD)	168 (9)	169 (10)	167 (9)																																																																																														
Weight (kg)																																																																																																	
Mean (SD)	73 (17)	74 (20)	70 (16)																																																																																														
Ethnic group (n)																																																																																																	
Caucasian	43	43	34																																																																																														
Black	3	2	2																																																																																														
Oriental	0	0	1																																																																																														
Other	0	3	4																																																																																														
Smoking habits (yrs)																																																																																																	
Never	23	21	16																																																																																														
Past	9	10	10																																																																																														
Current	14	17	14																																																																																														
Disease duration (yrs)																																																																																																	
Mean (SD)	15(13)	19 (14)	15 (10)																																																																																														
Current exacerbation (hrs)																																																																																																	
Mean (SD)	53 (77)	65 (74)	76 (187)																																																																																														
<p>20. Efficacy outcomes</p>	<p>Baseline (0 hours) PEF (% predicted) values, pre-bronchodilator, were 46.4% in the budesonide group, 46.7% in the high-dose prednisolone group and 48.5% in the low-dose prednisolone group. Baseline (0 hours) PEF (% predicted) values, post-bronchodilator, were 52.2% in the budesonide group, 50.4% in the high-dose prednisolone group and 54.5% in the low-dose prednisolone group.</p>																																																																																																

	<p>The primary efficacy variable, change in PEF from 0 to 24 hours, exhibited no statistically or clinically significant difference between the groups (see table below). The per-protocol analysis also failed to demonstrate a significant difference between the treatment groups. There were no statistically or clinically significant differences between the groups for the change in the secondary variables of spirometry, blood pressure and pulse rate except that, after bronchodilator, the pulse rate was statistically significantly higher in the high-dose prednisolone group than in the low-dose prednisolone group (p = 0.0034) and the budesonide group (p = 0.0042).</p> <p>Table 1: Change in PEF (% predicted), measured before and after bronchodilator, from 0-24 hrs.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2"><u>Budesonide</u></th> <th colspan="2"><u>Prednisolone 160</u></th> <th colspan="2"><u>Prednisolone 30</u></th> <th rowspan="2"><u>p value</u></th> </tr> <tr> <th><u>Mean</u></th> <th><u>SD</u></th> <th><u>Mean</u></th> <th><u>SD</u></th> <th><u>Mean</u></th> <th><u>SD</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Δ PEF before bronchodilator (% predicted)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>12.7</td> <td>(14.2)</td> <td>13.9</td> <td>(12.4)</td> <td>11.2</td> <td>(15.7)</td> <td>0.69</td> </tr> <tr> <td>Δ PEF after bronchodilator (% predicted)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>14.5</td> <td>(15.4)</td> <td>13.5</td> <td>(15.1)</td> <td>13.0</td> <td>(16.6)</td> <td>0.92</td> </tr> </tbody> </table>		<u>Budesonide</u>		<u>Prednisolone 160</u>		<u>Prednisolone 30</u>		<u>p value</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	Δ PEF before bronchodilator (% predicted)									12.7	(14.2)	13.9	(12.4)	11.2	(15.7)	0.69	Δ PEF after bronchodilator (% predicted)									14.5	(15.4)	13.5	(15.1)	13.0	(16.6)	0.92
	<u>Budesonide</u>		<u>Prednisolone 160</u>		<u>Prednisolone 30</u>		<u>p value</u>																																								
	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>																																									
Δ PEF before bronchodilator (% predicted)																																															
	12.7	(14.2)	13.9	(12.4)	11.2	(15.7)	0.69																																								
Δ PEF after bronchodilator (% predicted)																																															
	14.5	(15.4)	13.5	(15.1)	13.0	(16.6)	0.92																																								
<p>21. Safety outcomes</p>	<p>In the high-dose prednisolone group, after 24 hours, the numbers of blood platelets and leukocytes and the concentration of blood glucose and calcium were significantly higher than in the other groups. The only clear pattern in the AEs was in the clinical chemistry and haematology values: leukocytosis, thrombocythaemia, hyperglycaemia and hypercalcaemia were clearly more frequent AEs in the high-dose prednisolone group. Of 7 serious AEs, 4 were related to asthma and the others were most probably related to intake of oral glucocorticosteroids. Budesonide appeared to be well tolerated and safe.</p>																																														
<p>22. Conclusion (findings)</p>	<p>The results of this study indicate that the differences in clinical efficacy between nebulised budesonide (20 mg in split doses over 18 hours) and oral prednisolone (either 30 mg single dose or 160 mg in split doses over 18 hours), in the treatment of acute asthma in adults, are small and of no clinical or statistical significance. Nebulised budesonide and the lower dose of oral prednisolone were well tolerated.</p>																																														
<p>Applicant (Marketing Authorisation Holder)</p>	<p>DocuSigned by:  <small>97094F653B284D5...</small> Dr Jayakumar Gurunathan _____ (full name)</p>																																														



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Дані власника реєстраційного посвідчення (ВРП), зазначені у звіті про клінічне випробування (ЗКВ):</u> Астра Драко АБ (Astra Draco AB) Поштова скринька 34, S-221 00, Лунд, Швеція (P.O. 34 S-221 00 Lund Sweden) <u>Дані ВРП на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje Sweden)
3. Виробник	<u>Дані виробника, зазначені у ЗКВ:</u> Астра (Astra) Поштова скринька 34 S-221 00 Лунд, Швеція <u>Дані виробника на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ SE-151 85 Содертал'є, Швеція
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Застосування розпиленого будесоніду при лікуванні гострої астми тяжкого ступеня: порівняння ефективності та безпеки перорального преднізолону в двох дозуваннях; випробування 04-3022.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	3 червня 1992 року по серпень 1994 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 180 Фактична: 135 рандомізованих пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинним критерієм ефективності була пікова швидкість видиху (ПШВ); метою випробування було порівняти ефективність розпиленого будесоніду (5 доз по 4 мг) та перорального преднізолону (4 дози по 40 мг або 1 доза 30 мг) з точки зору змін ПШВ від 0 до 24 годин. Вторинною ціллю було порівняти ефективність розпиленого будесоніду та перорального преднізолону в зазначених дозах з точки зору об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсованої життєвої

	ємності легень (ФЖЄЛ) та швидкості форсованого видиху на рівні 25–75 % об'єму легень (ШФВ 25–75 %) через 24 години після початку лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, з подвійною імітацією випробування в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 70 років, які: <ul style="list-style-type: none"> мають гострий напад астми з ПШВ < 70 % від належної на момент включення у випробування та 20–70 % від належної на момент завершення ввідного періоду; потребують госпіталізації та лікування стероїдами; не отримували > 25 мг системних стероїдів протягом попередніх 24 годин або регулярного лікування із застосуванням > 2000 мкг інгаляційних стероїдів на добу; не страждають на будь-яке інше клінічно домінуюче захворювання дихальних шляхів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пульмікорт [Pulmicort®] (будесонід), суспензія для розпилення 2 мг/мл, у непрозорих ампулах по 2 мл (4 мг), що вводиться за допомогою небулайзера Acorn Nebuliser System 22 із пристроєм для дозованого введення Mizer у моменти часу 0, 2, 6, 12 і 18 годин.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Група прийому низької дози: одноразовий прийом 30 мг преднізолону перорально (3 таблетки × 10 мг) у момент часу 0 годин. Група прийому високої дози: прийом 40 мг преднізолону перорально (4 таблетки × 10 мг) у моменти часу 0, 6, 12 і 18 годин. Імітаційні препарати: <ul style="list-style-type: none"> Група застосування будесоніду: прийом плацебо, що імітує преднізолон (4 таблетки), в моменти часу 0, 3, 12 і 18 годин. Група прийому низької дози: плацебо, що імітує будесонід, 2 мл + тербуталін 5 мг (2,5 мг/мл), розпилювані в моменти часу 0, 3, 6, 12 і 18 годин; крім того, 1 таблетка плацебо, що імітує преднізолон, у момент часу 0 годин та 4 таблетки плацебо, що імітує преднізолон, у моменти часу 6, 12 і 18 годин. Група прийому високої дози: плацебо, що імітує будесонід, 2 мл + тербуталін 5 мг (2,5 мг/мл), розпилювані в моменти часу 0, 3, 6, 12 і 18 годин.
15. Супутня терапія	Протягом ввідного періоду застосовувався розпилений тербуталін 10 мг (2,5 мг/мл) або, як варіант, сальбутамол 5 мг. Бриканіл [Bricanyl®] (тербуталін), розчин для розпилення, 2,5 мг/мл, у непрозорих ампулах по 2 мл (5 мг), що вводиться за допомогою небулайзера Acorn Nebulizer System 22 із пристроєм для дозованого розпилення аерозолу Mizer в моменти часу –0,5, 0, 3, 6, 12, 18 і 24 години, може бути використаний як резервний лікарський засіб.
16. Критерії оцінки ефективності	Основним критерієм ефективності була зміна ПШВ від 0 до 24 годин після початку лікування в популяції всіх пацієнтів, які отримували лікування. Вторинними критеріями ефективності були ОФВ ₁ , ФЖЄЛ, ШФВ _{25-75%} , артеріальний тиск і частота пульсу.
17. Критерії оцінки безпеки	Біохімічний і загальний аналізи крові до початку лікування та через 24 години після початку, а також виникнення небажаних явищ (НЯ) протягом періоду лікування.

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Основний аналітичний метод застосовувався в популяції всіх пацієнтів, які отримували лікування. Принцип «заміни пропущених значень попередніми» застосовувався, починаючи з моменту часу 3 години та надалі. Щодо основного показника (зміна ПШВ від 0 до 24 годин) здійснювався також аналіз у вибірці пацієнтів без порушень протоколу. Застосовувався однофакторний дисперсійний аналіз. Розрахунки статистичної потужності ґрунтувалися на припущенні, що стандартне відхилення показників ПШВ (% від належної) становить 15–20 %, а фактичне розраховане значення — приблизно 15 %. Якщо кількість пацієнтів у групі становитиме 50 осіб, це забезпечить 80 % імовірність виявлення середньої різниці між групами, яка складає 9–11 %.</p>																																																																																																
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Загалом 46, 41 та 48 пацієнтів були рандомізовані до застосування будесоніду, низької дози преднізолону та високої дози преднізолону, відповідно. Демографічні показники пацієнтів представлені в Таблиці 5.1. У дослідження було включено більше жінок (64 %), ніж чоловіків (36 %). Інші демографічні дані були приблизно однаковими в усіх групах.</p> <p>Таблиця 5.1: Демографічні показники пацієнтів у трьох групах лікування (усі пацієнти, які отримували лікування)</p> <table border="1" data-bbox="614 801 1332 1814"> <thead> <tr> <th></th> <th>Будесонід</th> <th>Преднізолон 160</th> <th>Преднізолон 30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Стать (n)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Чоловіча</td> <td>19</td> <td>14</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td>27</td> <td>34</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>Вік (років)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (стандартне відхилення [SD])</td> <td>32 (14)</td> <td>36 (14)</td> <td>30 (11)</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>18–66</td> <td>19–67</td> <td>18–69</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (SD)</td> <td>168 (9)</td> <td>169 (10)</td> <td>167 (9)</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (SD)</td> <td>73 (17)</td> <td>74 (20)</td> <td>70 (16)</td> </tr> <tr> <td>Етнічне походження (n)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Стаж паління (років)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ніколи</td> <td>23</td> <td>21</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>У минулому</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>На цей час</td> <td>14</td> <td>17</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Тривалість захворювання (років)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (SD)</td> <td>15 (13)</td> <td>19 (14)</td> <td>15 (10)</td> </tr> <tr> <td>Тривалість поточного загострення (годин)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (SD)</td> <td>53 (77)</td> <td>65 (74)</td> <td>76 (187)</td> </tr> </tbody> </table>		Будесонід	Преднізолон 160	Преднізолон 30	Стать (n)				Чоловіча	19	14	15	Жіноча	27	34	26	Вік (років)				Середнє значення (стандартне відхилення [SD])	32 (14)	36 (14)	30 (11)	Діапазон	18–66	19–67	18–69	Зріст (см)				Середнє значення (SD)	168 (9)	169 (10)	167 (9)	Маса тіла (кг)				Середнє значення (SD)	73 (17)	74 (20)	70 (16)	Етнічне походження (n)				Європеїдна раса	43	43	34	Негроїдна раса	3	2	2	Монголоїдна раса	0	0	1	Інші	0	3	4	Стаж паління (років)				Ніколи	23	21	16	У минулому	9	10	10	На цей час	14	17	14	Тривалість захворювання (років)				Середнє значення (SD)	15 (13)	19 (14)	15 (10)	Тривалість поточного загострення (годин)				Середнє значення (SD)	53 (77)	65 (74)	76 (187)
	Будесонід	Преднізолон 160	Преднізолон 30																																																																																														
Стать (n)																																																																																																	
Чоловіча	19	14	15																																																																																														
Жіноча	27	34	26																																																																																														
Вік (років)																																																																																																	
Середнє значення (стандартне відхилення [SD])	32 (14)	36 (14)	30 (11)																																																																																														
Діапазон	18–66	19–67	18–69																																																																																														
Зріст (см)																																																																																																	
Середнє значення (SD)	168 (9)	169 (10)	167 (9)																																																																																														
Маса тіла (кг)																																																																																																	
Середнє значення (SD)	73 (17)	74 (20)	70 (16)																																																																																														
Етнічне походження (n)																																																																																																	
Європеїдна раса	43	43	34																																																																																														
Негроїдна раса	3	2	2																																																																																														
Монголоїдна раса	0	0	1																																																																																														
Інші	0	3	4																																																																																														
Стаж паління (років)																																																																																																	
Ніколи	23	21	16																																																																																														
У минулому	9	10	10																																																																																														
На цей час	14	17	14																																																																																														
Тривалість захворювання (років)																																																																																																	
Середнє значення (SD)	15 (13)	19 (14)	15 (10)																																																																																														
Тривалість поточного загострення (годин)																																																																																																	
Середнє значення (SD)	53 (77)	65 (74)	76 (187)																																																																																														
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Початкові (0 годин) значення ПШВ (% від належної) до застосування бронхолітика становили 46,4 % у групі застосування будесоніду, 46,7% у групі прийому високої дози преднізолону та 48,5 % у групі прийому низької</p>																																																																																																

	<p>доза преднізолону. Початкові (0 годин) значення ПШВ (% від належної) після застосування бронхолітика становили 52,2 % в групі застосування будесоніду, 50,4 % в групі прийому високої дози преднізолону та 54,5 % у групі прийому низької дози преднізолону.</p> <p>За основним критерієм ефективності (змінюю ПШВ від 0 до 24 годин) не було виявлено статистично або клінічно значущої різниці між групами (див. таблицю нижче). Аналіз даних у вибірці пацієнтів без порушень протоколу також не показав значущої різниці між групами лікування. Не виявлено статистично або клінічно значущої різниці між групами у зміні вторинних критеріїв — спірометрії, артеріального тиску та частоти пульсу, за винятком того, що після застосування бронхолітика частота пульсу була зі статистичною значущістю вища в групі прийому високої дози преднізолону, ніж у групі прийому низької дози преднізолону (p = 0,0034) та в групі застосування будесоніду (p = 0,0042).</p> <p>Таблиця 1: Зміна ПШВ (% від належної), визначеної до та після застосування бронхолітика, від 0 до 24 годин.</p> <table border="1" data-bbox="718 761 1452 1041"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><u>Будесонід</u></th> <th colspan="2"><u>Преднізолон 160</u></th> <th colspan="2"><u>Преднізолон 30</u></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><u>Середнє значення</u></th> <th><u>SD</u></th> <th><u>Середнє значення</u></th> <th><u>SD</u></th> <th><u>Середнє значення</u></th> <th><u>SD</u></th> <th><u>p-значення</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Δ ПШВ до застосування бронхолітика (% від належної)</td> <td>12,7</td> <td>(14,2)</td> <td>13,9</td> <td>(12,4)</td> <td>11,2</td> <td>(15,7)</td> <td>0,69</td> </tr> <tr> <td>Δ ПШВ після застосування бронхолітика (% від належної)</td> <td>14,5</td> <td>(15,4)</td> <td>13,5</td> <td>(15,1)</td> <td>13,0</td> <td>(16,6)</td> <td>0,92</td> </tr> </tbody> </table>		<u>Будесонід</u>		<u>Преднізолон 160</u>		<u>Преднізолон 30</u>				<u>Середнє значення</u>	<u>SD</u>	<u>Середнє значення</u>	<u>SD</u>	<u>Середнє значення</u>	<u>SD</u>	<u>p-значення</u>	Δ ПШВ до застосування бронхолітика (% від належної)	12,7	(14,2)	13,9	(12,4)	11,2	(15,7)	0,69	Δ ПШВ після застосування бронхолітика (% від належної)	14,5	(15,4)	13,5	(15,1)	13,0	(16,6)	0,92
	<u>Будесонід</u>		<u>Преднізолон 160</u>		<u>Преднізолон 30</u>																												
	<u>Середнє значення</u>	<u>SD</u>	<u>Середнє значення</u>	<u>SD</u>	<u>Середнє значення</u>	<u>SD</u>	<u>p-значення</u>																										
Δ ПШВ до застосування бронхолітика (% від належної)	12,7	(14,2)	13,9	(12,4)	11,2	(15,7)	0,69																										
Δ ПШВ після застосування бронхолітика (% від належної)	14,5	(15,4)	13,5	(15,1)	13,0	(16,6)	0,92																										
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Через 24 години в групі прийому високої дози преднізолону кількість тромбоцитів і лейкоцитів, а також концентрація глюкози та кальцію в крові були суттєво вищими, ніж в інших групах. Єдиним чітким проявом НЯ були результати біохімічного та загального аналізів крові, а саме, лейкоцитоз, тромбоцитемія, гіперглікемія та гіперкальціємія помітно частіше виникали в групі прийому високої дози преднізолону. Із 7 серйозних НЯ чотири були пов'язані з астмою, а інші, імовірно за все, були пов'язані з прийомом пероральних глюкокортикостероїдів. Встановлено, що будесонід добре переноситься та є безпечним.</p>																																
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результати випробування свідчать, що відмінності в клінічній ефективності розпиленого будесоніду (20 мг у кілька прийомів протягом 18 годин) та перорального преднізолону (разова доза 30 мг або 160 мг у кілька прийомів протягом 18 годин) при лікуванні гострої астми у дорослих є незначними та не мають клінічної або статистичної значущості. Розпилений будесонід та пероральний преднізолон у низькій дозі добре переносилися.</p>																																
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)</p>																																

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra USA, Inc 50 Otis Street Westborough, MA USA 01581-4500 <u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<u>Manufacturer details in the CSR:</u> Astra, Sweden <u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A study of 3 dose levels of once-a-day budesonide (Pulmicort®) nebulising suspension and placebo in asthmatic children aged 8 years and younger, Study 04-3069.
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From 09 August 1994 through 29 December 1995
8. Countries where the clinical trial was conducted	United States of America (USA)
9. Number of subjects	Planned: 360 Actual: 359
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The objectives of this study were to compare the relative efficacy and safety of budesonide nebulising suspension (0.25, 0.5 and 1.0 mg administered once a day) versus placebo in paediatric non-steroid dependent patients with asthma aged 6 months to 8 years.
11. Clinical trial design	Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel-group study.

12. Key inclusion criteria	<p>Paediatric non-steroid dependent patients with asthma aged 6 months to 8 years of age with a diagnosis of asthma as defined by the National Institutes of Health of the United States (US) Department of Health and Human Services, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbations of cough and/or wheezing on a frequent basis, including nocturnal asthma, with infrequent severe exacerbations, during the last 6 months. • Daily use of at least one chronic asthma medication with periodic use of breakthrough medication for at least 3 months prior to Visit 1. • For patients old enough to perform consistent pulmonary function tests: basal forced expiratory volume in one second (FEV₁) ≥ 50% of predicted and reversibility of ≥ 15% at 15 ± 5 minutes after a standard dose of inhaled bronchodilator.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Budesonide (0.125, 0.25 and 0.5 mg/mL) nebulising suspension administered at doses of 0.25, 0.5 and 1.0 mg once a day (QD), via a Pari LC-Jet Plus nebuliser connected to a Pari Master compressor (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia, USA) with a face mask or mouthpiece.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Placebo via a Pari LC-Jet Plus nebuliser connected to a Pari Master compressor with a face mask or mouthpiece.</p>
15. Concomitant therapy	<p>Patients on maintenance immunotherapy must have been on a constant dose for at least 2 months prior to Visit 1, and remain on a constant regimen (dose and frequency) during the course of the double-blind treatment phase of the study. Breakthrough medication was allowed during the double-blind treatment phase of the study.</p> <p>Other medications not intended for asthma and considered necessary for the patient's welfare were permitted at the discretion of the investigator.</p>
16. Efficacy endpoints	<p>Primary efficacy variables were mean changes from Baseline in daytime and night-time asthma symptom scores over the 12-week treatment phase.</p> <p>Secondary efficacy variables were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient outcomes, including the proportions of patients who were discontinued from the study for any reason and the proportion of patients who were discontinued from the study due to worsening asthma. • The number of days breakthrough (bronchodilator) medication was used. • Spirometry test variables (FEV₁, forced expiratory flow during the middle half of the forced vital capacity [FEF_{25-75%}] and forced vital capacity [FVC]) performed at clinic visits in the subset of patients capable of performing spirometry testing. • Peak expiratory flow (PEF) measured daily in the morning and evening in the subset of patients capable of performing PEFs. • Changes in health status measurements, including the Modified Functional Status II (FS-II [R]) Scale, Child Health Status Scale and the RAND General Health Index.

	<ul style="list-style-type: none"> Differences in asthma-related health care utilisation and indirect health care costs. 																							
17. Safety endpoints	<ul style="list-style-type: none"> Reported adverse events (AEs). Morning basal and post-adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation effects on plasma cortisols (hypothalamic pituitary adrenal [HPA]-axis function). Changes in physical examinations, vital signs and clinical laboratory tests (including oropharyngeal and nasal fungal cultures). 																							
18. Statistical methods	<p>Analysis of variance was used to compare differences between treatment groups for all efficacy variables, with the exception of patient outcomes, which were analysed using Fisher's exact test. Analysis of variance was also used for morning basal and post-ACTH-stimulation effects on plasma cortisol. Descriptive statistics were used to present all other safety data.</p>																							
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	<p>A total of 359 patients were randomized at 26 centres located throughout the USA. Two-thirds of the patients were male. Seventy-three percent of patients were Caucasian, 16% Black, 8% Hispanic, 3% Other and less than 1% Oriental. The mean age, weight and height were 56 months, 43 pounds and 107 cm, respectively. The basic demographic characteristics were similar for the 4 treatment groups.</p> <p>The mean duration of asthma at Baseline was 35.5, 36.7 and 36.1 months for patients in the 0.25, 0.5 and 1.0 mg/day budesonide groups, respectively, and 37.2 months for the patients in the placebo group.</p> <p>The mean night-time asthma symptom scores were 1.32, 1.19 and 1.19 for patients in the 0.25, 0.5 and 1.0 mg/day budesonide groups, respectively, and 1.08 for patients in the placebo group.</p> <p>The mean daytime asthma symptom scores were 1.44, 1.33 and 1.31 for the 0.25, 0.5, and 1.0 mg/day budesonide groups, respectively, and 1.27 for patients in the placebo group.</p>																							
20. Efficacy outcomes	<p>Results for the night-time and daytime asthma symptom scores, and the number of days of use of breakthrough medication are presented below (data are expressed as the adjusted mean change from Baseline over the 12-week treatment phase, all patients treated, last value carried forward). Patients in the 0.25, 0.5 and 1.0 mg/day budesonide groups showed statistically significant improvements in asthma symptom scores and fewer days of bronchodilator therapy, compared with placebo.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Placebo (n=92)</th> <th colspan="3">Budesonide Nebulizing Suspension</th> </tr> <tr> <th>0.25 mg QD (n=91)</th> <th>0.5 mg QD (n=82)</th> <th>1.0 mg QD (n=93)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nighttime Asthma Symptom Score</td> <td>-0.15</td> <td>-0.48***</td> <td>-0.43**</td> <td>-0.42**</td> </tr> <tr> <td>Daytime Asthma Symptom Score</td> <td>-0.36</td> <td>-0.57**</td> <td>-0.46*</td> <td>-0.50*</td> </tr> <tr> <td>Number of Days Use of Breakthrough Medication</td> <td>-4.19</td> <td>-5.26*</td> <td>-6.31*</td> <td>-5.98*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p #0.050, ** p #0.010, and ***p #0.001, versus placebo</p> <p>The total proportion of patients who were discontinued from the placebo group (28%) was greater than that for the budesonide groups (19%, 24% and 14% for the 0.25, 0.5 and 1.0 mg budesonide groups, respectively). The difference between placebo and the 1.0 mg budesonide group was statistically significant</p>		Placebo (n=92)	Budesonide Nebulizing Suspension			0.25 mg QD (n=91)	0.5 mg QD (n=82)	1.0 mg QD (n=93)	Nighttime Asthma Symptom Score	-0.15	-0.48***	-0.43**	-0.42**	Daytime Asthma Symptom Score	-0.36	-0.57**	-0.46*	-0.50*	Number of Days Use of Breakthrough Medication	-4.19	-5.26*	-6.31*	-5.98*
	Placebo (n=92)			Budesonide Nebulizing Suspension																				
		0.25 mg QD (n=91)	0.5 mg QD (n=82)	1.0 mg QD (n=93)																				
Nighttime Asthma Symptom Score	-0.15	-0.48***	-0.43**	-0.42**																				
Daytime Asthma Symptom Score	-0.36	-0.57**	-0.46*	-0.50*																				
Number of Days Use of Breakthrough Medication	-4.19	-5.26*	-6.31*	-5.98*																				

	<p>(p = 0.020). The proportion of patients in the placebo group discontinuing due to worsening asthma (23%) was also greater than that for the budesonide groups (14%, 17% and 13% of patients in the 0.25, 0.5 and 1.0 mg budesonide groups, respectively), although these differences were not statistically significant.</p> <p>Approximately 55% of the patients randomised were able to perform PEF and approximately 36% were able to perform consistent spirometry manoeuvres. Improvements in lung function were associated with budesonide treatment in the subset of patients capable of performing lung function testing. Clinically and statistically significant improvements in FEV₁ were observed in the budesonide 0.5 and 1.0 mg/day treatment groups, compared with placebo. Improvements in FVC, FEF_{25-75%} and morning and evening PEF were also observed in the budesonide groups, with FVC improvements in the 0.5 mg budesonide group being statistically significant compared with placebo.</p> <p>Compared with placebo, patients in the 0.25 mg budesonide group had clinically and statistically significant improvements in health status scores at Weeks 4 and 12 for the FS-II (R) General score. Improvements were also seen in the FS-II (R) Specific scores, with statistical significance compared with placebo for the 0.5 mg budesonide group at Week 12. Patients in the budesonide 0.25, 0.5 and 1.0 mg groups also demonstrated improvements in the RAND General Health Index scores compared with placebo. In addition, patients in the budesonide groups demonstrated improvements in health care utilisation and fewer asthma-related phone calls to physicians. Variables associated with indirect costs, including days absent from school and days in which routine was interrupted, also showed improvement with budesonide treatment.</p>
<p>21. Safety outcomes</p>	<p>No deaths occurred during the study. There were a total of 10 serious AEs in 8 randomised patients. There were 4 discontinuations due to AEs.</p> <p>There were no clinically relevant differences in the type, incidence, severity or clinical significance of AEs across the budesonide groups, compared with placebo. There were no apparent differences in the frequency of clinically significant changes in nasal or oral fungal cultures between treatment groups. No clinically relevant differences were observed in vital signs or physical examination outcomes between the treatment groups.</p> <p>There were no significant differences between the active treatment groups and placebo in basal and post-ACTH-stimulated plasma cortisol levels from Baseline to Week 12. Furthermore there was no evidence of HPA-axis suppression by budesonide at the 3 doses studied.</p>
<p>22. Conclusion (findings)</p>	<p>This study in infants and young children with asthma aged 6 months to 8 years demonstrated that budesonide nebulising suspension significantly improved both night-time and daytime asthma symptoms, compared with placebo. Efficacy was further supported by a decrease in the use of short-acting bronchodilators and by an increase in FEV₁ (in the subgroup of patients who could consistently perform spirometry). Furthermore, the AEs and cortisol data showed no differences between treatments in spontaneously reported AEs or response to ACTH-stimulation tests, strongly supporting the safety of 0.25 to 1.0 mg budesonide nebulising suspension administered QD.</p>

	<p>This is the first study available in asthmatic infants and young children using budesonide nebulising suspension in a QD treatment regimen. It was a well-designed study, with parallel groups and a placebo control, and provided adequate power to draw reliable conclusions.</p> <p>In addition, the study was unique in that it provided extensive safety documentation in this young asthmatic population. The choice of a QD regimen was based on clinical data obtained from asthmatic patients using other formulations of budesonide. The QD regimen could be suitable in this very young population prescribed budesonide nebulising suspension, since nebulisation is time consuming and nebulisers are cumbersome to handle and require time for cleaning.</p> <p>Since reliable measurements of lung function are difficult to perform consistently in children below the age of 5 to 6 years of age, symptom scores were chosen as the primary efficacy variable. Symptom scores, however, are considered less sensitive than lung function tests in adult patients with moderate asthma.</p> <p>This may be further enhanced in a young paediatric population where parents, and not the patients, make the assessments. Therefore, the differences observed in this study may be underestimating the true differences between budesonide nebulising suspension and placebo.</p> <p>Peak expiratory flows and FEV₁ are accepted measurements of lung function in older children and adults. The young age of the children in this study, however, made it difficult to obtain reliable lung function data, and may explain the inconsistent results for PEF and FEV₁. The professional supervision of each spirometric performance, as opposed to home measurements of PEF, could be the reason why FEV₁ differentiated between the higher doses of budesonide compared with placebo, while PEF did not.</p> <p>All 3 doses of budesonide nebulising suspension were more efficacious than placebo, but there were no differences between the 3 active treatments. This finding is not unexpected since no dose response has been demonstrated in patients with relatively mild asthma not previously treated with inhaled glucocorticosteroids (GCS). An additional explanation may be the young age of the patient population needing the choice of symptom scores as a primary variable.</p> <p>The safety data from this study was carefully collected, and at the time the study was completed, was much more extensive than any published data on the safety of inhaled GCS in infants and young children below the age of 8 years. The convincing safety data in this study, therefore, offered strong support to the recommendations in the newly revised Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma published recently (February, 1997) by the Expert Panel Report II of the US National Asthma Education and Prevention Program that were effective at the time. These guidelines highlighted the importance of early intervention with anti-inflammatory therapy not only in adults but also in infants and small children.</p> <p>In conclusion, budesonide nebulising suspension, 0.25, 0.5 and 1.0 mg administered QD are effective and well-tolerated treatments for</p>
--	---

77

	non steroid-treated infants and young children aged between 6 months and 8 years.
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by: <i>Jayakumar Gurunathan</i> 97094F653B284D5...</p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Назва та адреса власника реєстраційного посвідчення на момент проведення клінічного випробування:</u> Астра Ю.Ес.Ей., Інк. (Astra USA, Inc.) 50 Otis Street, Westboro, штат Массачусетс, США (50 Otis Street Westborough, MA, USA) 01581-4500 <u>Назва та адреса поточного власника реєстраційного посвідчення:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Назва та адреса заводу-виробника, що виробляв лікарський засіб на момент проведення клінічного випробування:</u> Астра, Швеція <u>Назва та адреса заводу-виробника, що наразі виробляє лікарський засіб:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження застосування 3 рівнів дозування будесоніду (Пульмікорт®), суспензії для розпилення, та плацебо в хворих на астму дітей віком 8 років і молодше. Дослідження 04-3069.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	Із 9 серпня 1994 року по 29 грудня 1995 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки (США)
9. Кількість досліджуваних	запланована: 360 фактична: 359
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі цього дослідження полягали в порівнянні відносної ефективності та безпечності застосування будесоніду, суспензії для розпилення (у дозах 0,25, 0,5 та 1,0 мг 1 раз на добу), у порівнянні з плацебо в хворих на астму дітей віком від 6 до 8 років, які не залежали від інгаляційних кортикостероїдів.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах.

12. Основні критерії включення	<p>Хворі на астму пацієнти дитячого віку віком від 6 місяців до 8 років, які не залежали від інгаляційних кортикостероїдів, із астмою, діагностованою відповідно до визначення Національних інститутів охорони здоров'я Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США, зокрема:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Часті загострення кашлю та/або хрипів, включно з нічними проявами астми, нечастими загостреннями тяжкого ступеня протягом останніх 6 місяців. • Щоденне застосування хоча б одного препарату для лікування хронічної астми з періодичним застосуванням полегшувального препарату протягом щонайменше 3 місяців до візиту 1. • Для пацієнтів, які досягли віку, достатнього для постійного проходження досліджень функції легенів: об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) на вихідному рівні $\geq 50\%$ прогнозованого значення та зворотність $\geq 15\%$ через 15 ± 5 хвилин після застосування стандартної дози інгаляційного бронходилататора.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Будесонід (0,125 мг/мл, 0,25 мг/мл і 0,5 мг/мл), суспензію для розпилення, вводили в дозах 0,25 мг, 0,5 мг і 1,0 мг через небулайзер Pari LC-Jet Plus, під'єднаний до компресора Pari Master (Pari Respiratory Equipment, Inc., м. Річмонд, штат Вірджинія, США з маскою для обличчя або мундштуком.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо вводили через небулайзер Pari LC-Jet Plus, під'єднаний до компресора Pari Master, з маскою для обличчя або мундштуком.</p>
15. Супутня терапія	<p>Пацієнти, які отримували підтримувальну імунотерапію, мали одержувати стабільну дозу протягом, принаймні, 2 місяців до візиту 1 та продовжувати отримувати терапію за стабільною схемою (доза та частота) під час подвійної сліпої фази дослідження. Під час подвійної сліпої фази дослідження було дозволено застосування полегшувального препарату. Інші лікарські засоби, не призначені для лікування астми, але які вважалися необхідними для благополуччя пацієнта, дозволялися на розсуд дослідника.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинними змінними ефективності були середні значення оцінки симптомів астми вночі та вдень у порівнянні з вихідним рівнем після фази 12-тижневого лікування.</p> <p>Вторинними змінними ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Результати лікування пацієнтів, зокрема частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні з будь-якої причини та частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні через погіршення перебігу астми. • Частота застосування полегшувального препарату (бронходилататор). • Під час кожного візиту до клініки пацієнтів, здатних проходити спірометрію, було проведено спірометричне дослідження для визначення змінних ефективності (ОФВ₁, швидкості форсованого видиху протягом середньої половини форсованої життєвої ємності легень [ОФВ_{25-75%}] та форсованої життєвої ємності легень [ФЖЄЛ]). • Пікову швидкість видиху (ПШВ) вимірювали щоденно вранці та ввечері у пацієнтів, здатних пройти дослідження для визначення ПШВ. • Зміни в оцінці стану здоров'я, зокрема результату за Модифікованою шкалою оцінки функціонального статусу II (FS-II [R]) стану здоров'я дітей та Показника загального стану здоров'я за шкалою RAND. • Відмінності у використанні ресурсів охорони здоров'я, пов'язаних із астмою, та непрямими витратами на охорону здоров'я.

<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> Зареєстровані небажані явища (НЯ). Ранковий базальний рівень та стимульований адренкортикотропним гормоном (АКТГ) (пост-АКТГ-стимульований) рівень кортизолу в плазмі крові (функція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової [ГГА] вісі). Зміни при фізикальному обстеженні; зміни основних фізіологічних показників та клініко-лабораторних аналізів (зокрема орофарингеальних та назальних грибкових культур). 																							
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Дисперсійний аналіз був використаний для порівняння відмінностей між групами лікування за всіма змінними ефективності, за винятком результатів лікування пацієнтів, які аналізували з використанням точного критерію Фішера. Дисперсійний аналіз також був використаний для визначення ранкового базального та пост-АКТГ-стимульованого рівня кортизолу в плазмі крові. Для представлення всіх інших даних з безпеки були використані методи описової статистики.</p>																							
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усього в дослідження було рандомізовано 359 пацієнтів у 26 дослідницьких центрах (закладах охорони здоров'я) у США. Чоловіки становили дві третини учасників. 73% учасників були представниками європеїдної раси, 16% — чорношкірими, 8% — мали латиноамериканське походження, 3% — належали до інших рас та менше ніж 1% були представниками східного походження. Середній вік, маса тіла та зріст становили відповідно 56 місяців, 43 фунти (приблизно 19,5 кг) та 107 см. Основні демографічні характеристики 4 груп лікування були подібними.</p> <p>Середня тривалість бронхіальної астми на момент залучення в дослідження становила 35,5, 36,7 та 36,1 місяців відповідно в пацієнтів у групах будесоніду 0,25 мг/добу, 0,5 мг/добу та 1,0 мг/добу. У групі плацебо цей показник становив 37,2 місяців.</p> <p>На момент залучення в дослідження середня оцінка симптомів астми вночі становила 1,32, 1,19 та 1,19 відповідно в пацієнтів у групах будесоніду 0,25 мг/добу, 0,5 мг/добу та 1,0 мг/добу. У групі плацебо цей показник становив 1,08.</p> <p>На момент залучення в дослідження середня оцінка симптомів астми вдень становила 1,44, 1,33 та 1,31 відповідно в пацієнтів у групах будесоніду 0,25 мг/добу, 0,5 мг/добу та 1,0 мг/добу. У групі плацебо цей показник становив 1,27.</p>																							
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати оцінки симптомів астми вночі та вдень, кількість днів застосування полегшувального препарату (бронходилататор) представлені в таблиці нижче (дані виражені як скоригована середня зміна від вихідного рівня до закінчення фази 12-тижневого лікування із урахуванням усіх пацієнтів, які отримали лікування, та перенесенням уперед останнього значення). У пацієнтів у групах будесоніду 0,25 мг/добу, 0,5 мг/добу та 1,0 мг/добу були продемонстровані статистично значущі покращення оцінок симптомів астми та зменшення кількості днів застосування бронходилататора в порівнянні з групою плацебо.</p> <table border="1" data-bbox="566 1523 1364 1769"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Плацебо (n=920)</th> <th colspan="3">Будесонід, суспензія для розпилення</th> </tr> <tr> <th>0,25 мг один раз на добу (n=91)</th> <th>0,5 мг один раз на добу (n=82)</th> <th>1,0 мг один раз на добу (n=93)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Оцінка симптомів астми вночі</td> <td>-0,16</td> <td>-0,49***</td> <td>-0,42**</td> <td>-0,42**</td> </tr> <tr> <td>Оцінка симптомів астми вдень</td> <td>-0,26</td> <td>-0,57**</td> <td>-0,46*</td> <td>-0,50*</td> </tr> <tr> <td>Кількість днів застосування полегшувального препарату</td> <td>-1,19</td> <td>-6,26*</td> <td>-6,31*</td> <td>-5,98*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* p=0,050, ** p=0,010, *** p=0,001 у порівнянні з плацебо</p> <p>Загальна частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні, була більшою у групі плацебо (28%), ніж у групах будесоніду (відповідно 19%, 24% та 14% у групах будесоніду 0,25 мг/добу, 0,5 мг/добу та 1,0 мг/добу). Різниця між групою плацебо та групою будесоніду 1,0 мг/добу була</p>		Плацебо (n=920)	Будесонід, суспензія для розпилення			0,25 мг один раз на добу (n=91)	0,5 мг один раз на добу (n=82)	1,0 мг один раз на добу (n=93)	Оцінка симптомів астми вночі	-0,16	-0,49***	-0,42**	-0,42**	Оцінка симптомів астми вдень	-0,26	-0,57**	-0,46*	-0,50*	Кількість днів застосування полегшувального препарату	-1,19	-6,26*	-6,31*	-5,98*
	Плацебо (n=920)			Будесонід, суспензія для розпилення																				
		0,25 мг один раз на добу (n=91)	0,5 мг один раз на добу (n=82)	1,0 мг один раз на добу (n=93)																				
Оцінка симптомів астми вночі	-0,16	-0,49***	-0,42**	-0,42**																				
Оцінка симптомів астми вдень	-0,26	-0,57**	-0,46*	-0,50*																				
Кількість днів застосування полегшувального препарату	-1,19	-6,26*	-6,31*	-5,98*																				

	<p>статистично значущою ($p = 0,020$). У групі плацебо частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні через загострення перебігу астми (23%), була також більшою, ніж у групах будесоніду (відповідно 14%, 17% та 13% пацієнтів у групах будесоніду 0,25 мг/добу, 0,5 мг/добу та 1,0 мг/добу); різниця була статистично значущою.</p> <p>Приблизно 55% рандомізованих пацієнтів були здатними проходити дослідження для визначення ПШВ та приблизно 36% рандомізованих були здатними постійно проходити спірометричні дослідження. У пацієнтів, здатних проходити дослідження для оцінки функції легенів, були відзначені покращення функції легенів. У групах будесоніду 0,5 мг/добу та 1,0 мг/добу були відзначені клінічно та статистично значущі покращення $ОФВ_1$ у порівнянні з групою плацебо. У групах будесоніду також були відзначені покращення ФЖЄЛ, $ОФВ_{25-75\%}$ та ранкової і вечірньої ПШВ, при цьому покращення ФЖЄЛ у групі будесоніду 0,5 мг у порівнянні з групою плацебо було статистично значущим. У порівнянні з групою плацебо на тижнях 4 та 12 у групі будесоніду 0,25 мг були відзначені клінічно та статистично значущі покращення оцінок стану здоров'я дітей за Шкалою FS-II [R]. Також покращилися спеціальні оцінки за шкалою FS-II (R), при цьому на тижні 12 різниця між групою плацебо та групі будесоніду 0,5-мг була статистично значущою. У порівнянні з групою плацебо в пацієнтів у групах будесоніду 0,25 мг/добу, 0,5 мг/добу та 1,0 мг/добу також були продемонстровані покращення оцінок за Показником загального стану здоров'я за шкалою RAND. Окрім того, у пацієнтів у групах будесоніду були відзначені покращення за такими змінними, як використання ресурсів охорони здоров'я та кількість дзвінків до лікарів із приводу астми. У групах будесоніду також були продемонстровані покращення за змінними, пов'язаними з непрямими витратами, такими як: кількість днів навчання в школі, пропущених дитиною через хворобу, та кількість днів, у які діяльність дитини була перервана через хворобу.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні не було зареєстровано випадків смерті. Усього у 8 пацієнтів було зареєстровано 10 серйозних небажаних явищ (НЯ). 4 пацієнтів припинили терапію через НЯ.</p> <p>У групах будесоніду не було клінічно значущих відмінностей у виді, частоті, тяжкості та клінічній значущості НЯ у порівнянні з групою плацебо. Між групами лікування не було виявлено очевидних відмінностей у частоті клінічно значущих змін грибкових культур носової або ротової порожнини. Між групами лікування не було виявлено клінічно значущих відмінностей в основних фізіологічних показниках та результатах фізикальних обстежень.</p> <p>Від вихідного рівня до тижня 12 між групами пацієнтів, які отримували активне лікування, та групою плацебо не було виявлено клінічно значущих відмінностей у базальному та пост-АКТГ-стимульованому рівнях кортизолу в плазмі крові. Окрім того, при застосуванні 3 досліджуваних рівнів дозування не було спостережено ознак пригнічення будесонідом ГГА вісі.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Це дослідження за участю хворих на астму немовлят і дітей раннього віку від 6 місяців до 8 років показало, що будесонід, суспензія для розпилення, значно покращила як нічні, так і денні симптоми астми в порівнянні з плацебо. Ефективність будесоніду була додатково підтверджена зниженням частоти застосування бронходилататорів короткої дії та збільшенням $ОФВ_1$ (у пацієнтів, які могли постійно проходити спірометричні дослідження). Окрім того, дані по НЯ та рівнях кортизолу не продемонстрували відмінностей між групами дослідження в спонтанних НЯ або відповіді на стимуляцію АКТГ, що переконливо підтверджує безпеку будесоніду, суспензії для розпилення, у діапазоні доз 0,25–1,0 мг 1 раз на добу.</p>

fd

	<p>Це було перше дослідження за участю хворих на астму немовлят і дітей раннього віку, які застосовували будесонід, суспензію для розпилення, за схемою 1 раз на добу. Це було добре сплановане дослідження в паралельних групах із плацебо як контролем, що дозволило зробити достовірні висновки. Окрім того, дослідження було унікальним тим, що надало великий обсяг даних із безпеки у цієї популяції хворих на астму пацієнтів раннього віку. Вибір схеми 1 раз на добу був заснований на клінічних даних, отриманих від пацієнтів з астмою, які застосовують інші форми будесоніду. Схема 1 раз на добу може бути підходящою для цієї популяції пацієнтів дуже раннього віку, яким призначений будесонід, суспензія для розпилення, оскільки розпилення займає багато часу, а небулайзери громіздкі та вимагають часу для очищення.</p> <p>Оскільки надійні вимірювання функції легенів у дітей віком до 5–6 років складно проводити на постійній основі, як основна змінна ефективності були обрані оцінки симптомів. Однак у дорослих пацієнтів із помірною астмою оцінки симптомів вважається менш чутливою змінною, ніж дослідження функції легенів.</p> <p>Цей факт може бути додатково посилений в популяції дітей раннього віку, для яких оцінку симптомів проводять батьки, а не пацієнти. Таким чином, відмінності, які були відзначені в цьому дослідженні, можуть недооцінювати справжні відмінності між будесонідом, суспензією для розпилення, і плацебо.</p> <p>Пікова швидкість видиху та ОФВ₁ є загальноприйнятими показниками функції легенів у дітей старшого віку та дорослих. Однак ранній вік дітей, які брали участь у цьому дослідженні, ускладнив отримання надійних даних про функцію легенів, що може пояснити суперечливі результати ПШВ та ОФВ₁. Вимірювання ПШВ проводили вдома, а спірометричні дослідження — у закладах охорони здоров'я; це могло бути причиною того, що між групами вищих доз будесоніду значення ОФВ₁ різнилося в порівнянні з групою плацебо, а значення ПШВ — ні.</p> <p>Усі 3 дози будесоніду, суспензії для розпилення, були ефективнішими, ніж плацебо, але між трьома видами активної терапії не було відмінностей. Це відкриття не є несподіваним, оскільки в пацієнтів із відносно легкою астмою, які раніше не отримували інгаляційні глюкокортикостероїди (ГКС), не була продемонстрована залежність «доза-відповідь на терапію». Додатковим поясненням може бути молодий вік пацієнтів, яким як первинну змінну ефективності потрібно було обрати оцінку симптомів.</p> <p>Дані з безпеки цього дослідження були ретельно зібрані, і на момент завершення дослідження вони були набагато ширшими, ніж будь-які опубліковані на той момент дані з безпеки інгаляційних ГКС у немовлят і дітей раннього віку до 8 років. Таким чином, переконливі дані з безпеки, представлені в цьому дослідженні, надали сильну підтримку рекомендацій у переглянутих Наставах із діагностики та лікування астми, опублікованих (лютий 1997 р.) у Звіті групи експертів II Національної програми США з навчання та профілактики бронхіальної астми, які були чинними на момент проведення дослідження. У цих настановах підкреслюється важливість раннього втручання за допомогою протизапальної терапії не тільки в дорослих, але також у немовлят і дітей раннього віку.</p> <p>Насамкінець слід зазначити, що будесонід, суспензія для розпилення, у дозах 0,25 мг, 0,5 мг і 1,0 мг 1 раз на добу, є ефективною і добре переносимою нестероїдною терапією в немовлят і дітей раннього віку від 6 місяців до 8 років.</p>
--	--

83

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan) (ПІБ)
--	---

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra USA, Inc 50 Otis Street Westborough, Massachusetts United States of America (USA) 01581-4500</p> <p><u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><u>Manufacturer details in the CSR:</u> Astra Pharmaceutical Production Södertälje Sweden</p> <p><u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A study of the safety and efficacy of budesonide (Pulmicort®) nebulising suspension compared to conventional asthma therapy following 52 weeks of open-label treatment in children with asthma aged 8 years and younger, Study 04-3069B.
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From October 1994 through December 1996
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of subjects	Planned: 240 Actual: 272 (randomised)

10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The objectives of this study were to assess the long-term safety of the lowest individual maintenance dose of budesonide nebulising suspension when administered for a period of up to 1 year as compared with conventional asthma therapy in paediatric asthmatic patients aged 6 months to 8 years.
11. Clinical trial design	Multicentre, randomised, open-label, active-controlled, parallel-group study.
12. Key inclusion criteria	Paediatric patients with asthma who successfully completed the 12-week, double-blind treatment phase of Study 04-3069 or who discontinued from the double-blind treatment phase because of the need for oral corticosteroids for worsening asthma.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Budesonide (0.125, 0.25 and 0.5 mg/mL) nebulising suspension administered via a Pari LC-Jet Plus nebuliser connected to a Pari Master compressor (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia, USA) with a face mask or mouthpiece.</p> <p>Doses started at 0.5 mg once daily (QD) in the morning with attempts made at every visit to reduce the dose to 0.25 mg QD in the morning, followed by 0.25 mg every other day in the morning, followed by no budesonide treatment, per the judgement of the investigator. The maximum budesonide nebulising suspension dose allowed was 1.0 mg QD.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Conventional asthma therapy (including β_2 -agonists, methylxanthines and inhaled non-steroidal anti-inflammatory agents, but not inhaled glucocorticosteroids) as judged by the investigator.
15. Concomitant therapy	<p>The following were allowed during the open-label phase of the study with the appropriate restrictions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma medication: patients randomised to conventional asthma therapy could have been treated with β_2-agonists, methylxanthines and/or inhaled nonsteroidal anti-inflammatory agents (eg, cromolyn sodium), as judged by the investigator. • Oral corticosteroids: intermittent courses of oral prednisone were allowed for the control of asthma exacerbations, as judged by the investigator. <p>Other medications considered necessary for the patient's welfare were permitted at the discretion of the investigator.</p>
16. Efficacy endpoints	<p>This was primarily a safety study. However, efficacy variables were also assessed including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean changes from baseline in night-time and daytime asthma symptom scores over the 52-week treatment phase. • Patient outcomes (including the proportion of patients who discontinued from the study for any reason and the proportion of patients who discontinued from the study due to worsening asthma). • The proportion of patients who took oral prednisone. • The average daily amount of prednisone used for asthma deteriorations. • The number of days use of breakthrough (bronchodilator) medication used. • Spirometry test variables (forced expiratory volume in 1 second [FEV₁], forced expiratory flow during the middle half of the forced vital capacity [FEF_{25-75%}] and forced vital capacity [FVC]) performed at the clinic visits in the subset of patients capable of performing spirometry testing.

	<ul style="list-style-type: none"> • Peak expiratory flow (PEF) measured daily in the morning and evening in the subset of patients capable of performing PEF. • Changes in health status measurements, including the Modified Functional Status II (R) Scale Child Health Status Scale and the RAND General Health Index. • Differences in asthma-related health care utilisation and indirect health care costs.
17. Safety endpoints	<p>The safety variables assessed were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reported adverse events (AEs). • Morning basal and post-adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-stimulation effects on plasma cortisol (hypothalamic pituitary adrenal [HPA]-axis function) in a subset of patients. • Changes in physical examinations (including growth measured via stadiometry), vital signs and clinical laboratory tests (including oropharyngeal and nasal fungal cultures).
18. Statistical methods	<p>Descriptive statistics with 95% confidence intervals (CI) for means within treatment groups. A Kaplan-Meier figure was used to compare differences in patient discontinuation from the study therapy. The incidences of clinical AEs were adjusted for length of time in the study using a proportional hazards model. Analysis of variance was used for morning basal and post-ACTH-stimulation effects on plasma cortisol. Growth velocity was estimated using least square estimates of linear regression line slopes.</p>
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	<p>A total of 272 patients were randomised into the study: 182 patients to budesonide nebulising suspension and 90 patients to conventional asthma therapy. Males comprised 66.9% of the randomised patients; 73.5% of the patients were Caucasian, 14.7% Black, 8.1% Hispanic, 0.4% Oriental and 3.3% of "Other" ethnicity. The mean \pm standard deviation (SD) age, weight and height at randomisation were 59.0 ± 26.2 months, 43.5 ± 15 pounds (19.7 ± 6.8 kg) and 107.0 ± 16.9 cm, respectively. The mean \pm SD night-time and daytime asthma symptom scores at randomisation were 0.69 ± 0.64 and 0.74 ± 0.65, respectively. Fifty-six percent of patients were capable of performing PEF manoeuvres. The mean \pm SD morning and evening PEF values at randomisation were 150.8 ± 45.0 and 158.1 ± 47.2 L/minute, respectively. Thirty-six percent of patients were able to perform consistent spirometry manoeuvres. The mean \pm SD FEV₁ at randomisation was 1.21 ± 0.34 L.</p>
20. Efficacy outcomes	<p>The proportion of patients who discontinued from the study in the conventional asthma therapy group was significantly greater than that for the budesonide nebulising suspension group (32% versus 14%, respectively; $p = 0.001$). The Kaplan-Meier estimate of the time to discontinuation from the study therapy showed that the patients on budesonide nebulising suspension remained longer on the study therapy compared with those on conventional asthma therapy. The proportion of patients in the conventional asthma therapy treatment group discontinuing due to worsening of asthma (16%) was also greater than for the budesonide nebulising suspension group (< 1%); this difference was statistically significant ($p < 0.001$).</p>

	<p>Results for the night-time and daytime asthma symptom scores, and use of oral prednisone are presented in Table 1. The mean changes from baseline to the last observation for the asthma symptom scores were similar between the 2 treatment groups, with overlapping 95% CI. The percentage of patients requiring oral prednisone for asthma was less in the budesonide nebulising suspension group compared with the conventional asthma therapy group.</p> <p>Table 1. Mean change from baseline (last 14 days of double-blind) to the last observation in open-label for nighttime and daytime asthma symptom scores and use of oral prednisone.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variable</th> <th colspan="2">Open-Label Therapy</th> </tr> <tr> <th>Conventional Asthma Therapy</th> <th>Budesonide Nebulizing Suspension</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Asthma Symptom Score:</td> </tr> <tr> <td>Mean Change from Baseline</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nighttime</td> <td>-0.05</td> <td>-0.09</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>-0.18, 0.09</td> <td>-0.19, 0.01</td> </tr> <tr> <td>(n)</td> <td>(81)</td> <td>(179)</td> </tr> <tr> <td>Daytime</td> <td>-0.09</td> <td>-0.10</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>-0.23, 0.05</td> <td>-0.20, 0.00</td> </tr> <tr> <td>(n)</td> <td>(80)</td> <td>(178)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Prednisone Use:</td> </tr> <tr> <td>Number of Patients That Used Oral Prednisone During the Study:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>42 (47%)</td> <td>98 (54%)</td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>48 (53%)</td> <td>84 (46%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Average Total Daily Amount Used (mg):</td> </tr> <tr> <td>Mean ± SD</td> <td>0.53 ± 0.70</td> <td>0.47 ± 0.96</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>0.23</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(n=90)</td> <td>(n=182)</td> </tr> </tbody> </table> <p>The subset of patients able to perform consistent PEF from both treatment groups showed similar improvements in morning and evening PEF with the 95% CI overlapping between the 2 treatment groups. For the subset of patients able to perform consistent spirometry manoeuvres, similar improvements in FEV₁, FVC and corresponding FEF_{25-75%} were observed between treatment groups.</p> <p>Patients in the budesonide nebulising suspension treatment group showed numerical improvements compared with conventional asthma therapy in the Modified Functional Status II (R) General and Specific health status scores, and the RAND-ALL General Health Index scores. There were no differences between treatment groups in health care utilisation variables and indirect economic endpoints.</p>	Variable	Open-Label Therapy		Conventional Asthma Therapy	Budesonide Nebulizing Suspension	Asthma Symptom Score:			Mean Change from Baseline			Nighttime	-0.05	-0.09	95% CI	-0.18, 0.09	-0.19, 0.01	(n)	(81)	(179)	Daytime	-0.09	-0.10	95% CI	-0.23, 0.05	-0.20, 0.00	(n)	(80)	(178)	Prednisone Use:			Number of Patients That Used Oral Prednisone During the Study:			No	42 (47%)	98 (54%)	Yes	48 (53%)	84 (46%)	Average Total Daily Amount Used (mg):			Mean ± SD	0.53 ± 0.70	0.47 ± 0.96	Median	0.23	0.00		(n=90)	(n=182)
Variable	Open-Label Therapy																																																					
	Conventional Asthma Therapy	Budesonide Nebulizing Suspension																																																				
Asthma Symptom Score:																																																						
Mean Change from Baseline																																																						
Nighttime	-0.05	-0.09																																																				
95% CI	-0.18, 0.09	-0.19, 0.01																																																				
(n)	(81)	(179)																																																				
Daytime	-0.09	-0.10																																																				
95% CI	-0.23, 0.05	-0.20, 0.00																																																				
(n)	(80)	(178)																																																				
Prednisone Use:																																																						
Number of Patients That Used Oral Prednisone During the Study:																																																						
No	42 (47%)	98 (54%)																																																				
Yes	48 (53%)	84 (46%)																																																				
Average Total Daily Amount Used (mg):																																																						
Mean ± SD	0.53 ± 0.70	0.47 ± 0.96																																																				
Median	0.23	0.00																																																				
	(n=90)	(n=182)																																																				
<p>21. Safety outcomes</p>	<p>There were no deaths reported during this study. There were a total of 21 serious AEs (SAEs) in 19 patients reported (4 SAEs in the conventional asthma therapy group; 17 SAEs in the budesonide treatment group). Two patients were discontinued due to AEs (one in each treatment group). All of the SAEs and AEs leading to discontinuation were judged by the investigator to be of unlikely relationship to study treatment. After adjusting for length of time in the study, there were no clinically relevant differences in the type, incidence or severity of AEs between treatment groups. There were no clinically relevant differences between treatments in vital signs or physical examination outcomes observed, and there were no apparent differences in the frequency of clinically significant changes in nasal or oral fungal cultures between treatment groups.</p> <p>Assessments to determine the possible effects of study treatment on basal and post-ACTH-stimulated plasma cortisol levels in a subset of patients who had the test performed showed no significant differences between the 2 treatment groups for up</p>																																																					

	<p>to 1 year. Furthermore, there was no evidence of HPA-axis suppression in patients treated with budesonide nebulising suspension.</p> <p>Assessments to determine the possible effects of study treatment on body length/height (stadiometry) showed no statistically significant differences between budesonide nebulising suspension and conventional asthma therapy in the mean changes in observed height over 1 year either for all patient or by gender.</p>
22. Conclusion (findings)	<p>In conclusion, budesonide nebulising suspension administered in ranges of 0.25 mg every other day to 1.0 mg QD over a year was safe, well-tolerated and effective in the treatment of asthma in infants and young children aged between 6 months and 8 years.</p>
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by: <i>Jayakumar Gurunathan</i> 97094F653B284D5...</p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Назва та адреса власника реєстраційного посвідчення на момент проведення клінічного випробування:</u> Астра Ю.Ес.Ей., Інк. (Astra USA, Inc.) 50 Otis Street, Westboro, штат Массачусетс, США (50 Otis Street, Westborough, Massachusetts United States of America (USA) 01581-4500 <u>Назва та адреса поточного власника реєстраційного посвідчення:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція
3. Виробник	<u>Назва та адреса заводу-виробника, що виробляв лікарський засіб на момент проведення клінічного випробування:</u> Дільниця з виробництва протиастматичних лікарських засобів (Astra Pharmaceutical Production) Содертал'є Швеція <u>Назва та адреса заводу-виробника, що наразі виробляє лікарський засіб:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження безпечності та ефективності застосування будесоніду (Пульмікорт®), суспензії для небулайзера, у порівнянні з традиційною терапією астми через 52 тижні відкритого лікування в дітей, хворих на астму, віком 8 років і молодше, дослідження 04-3069В.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	3 жовтня 1994 р. по грудень 1996 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 240 фактична: 272 (кількість рандомізованих учасників)

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі цього дослідження полягали в оцінці безпечності тривалого застосування найнижчої індивідуальної підтримувальної дози будесоніду, суспензії для небулайзера, при застосуванні протягом періоду до 1 року в порівнянні з традиційною терапією астми в дітей, хворих на астму, віком від 6 місяців до 8 років.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, контрольоване за активним препаратом дослідження в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Діти, хворі на астму, які успішно завершили фазу 12-тижневого лікування в подвійному сліпому режимі дослідження 04-3069 або припинили участь у фазі лікування в подвійному сліпому режимі через потребу прийому пероральних кортикостероїдів для лікування погіршення перебігу астми.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід (0,125, 0,25 та 0,5 мг/мл), суспензію для небулайзера, вводили через небулайзер Pari LC-Jet Plus, під'єднаний до компресора Pari Master (Pari Респіраторі Еквіпмент, Інк. (Pari Respiratory Equipment, Inc.), Річмонд, штат Вірджинія, США) з маскою або загубником. Дози починалися з 0,5 мг один раз на добу (1 р/д) вранці зі спробами зменшити дозу під час кожного візиту до 0,25 мг 1 р/д вранці, а далі по 0,25 мг через день вранці, з подальшим припиненням лікування будесонідом за рішенням дослідника. Максимальна дозволена доза будесоніду, суспензії для небулайзера, становила 1,0 мг 1 р/д.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Традиційна терапія астми (зокрема β_2 -агоністи, метилксантини та інгаляційні нестероїдні протизапальні лікарські засоби, але не інгаляційні глюкокортикостероїди) за рішенням дослідника.
15. Супутня терапія	Під час відкритої фази дослідження дозволялося застосування таких лікарських засобів з відповідними обмеженнями: <ul style="list-style-type: none"> • Лікарські засоби для лікування астми: пацієнти, рандомізовані до групи застосування традиційної терапії астми, могли отримувати лікування β_2-агоністами, метилксантинами та/або інгаляційними нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (наприклад, натрію кромоглікат) за рішенням дослідника. • Пероральні кортикостероїди: за рішенням дослідника дозволялися повторювані курси перорального преднізону для контролю загострень астми. Інші лікарські засоби, які вважалися необхідними для благополуччя пацієнта, дозволялися на розсуд дослідника.
16. Критерії оцінки ефективності	Це було насамперед дослідження безпеки. Однак також оцінювалися змінні ефективності, зокрема: <ul style="list-style-type: none"> • Середні значення оцінки симптомів астми вночі та вдень у порівнянні з вихідним рівнем після фази 52-тижневого лікування. • Результати лікування пацієнтів (зокрема частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні з будь-якої причини та частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні через погіршення перебігу астми). • Частка пацієнтів, яка приймала пероральний преднізон. • Середньодобова кількість преднізону, що застосовувалася для лікування погіршення перебігу астми. • Кількість днів застосування принципово нового (бронходилататор) лікарського засобу.

	<ul style="list-style-type: none"> Спірометричне дослідження змінних ефективності (об'єму форсованого видиху за 1 секунду [ОФВ₁], пікової швидкості видиху від середньої половини форсованої життєвої ємності легень [ПШВ_{25-75%}] та форсованої життєвої ємності легень [ФЖЄЛ]) проводилося під час кожного візиту до клініки в підгрупі пацієнтів, здатних виконати спірометрію. Пікову швидкість видиху (ПШВ) вимірювали щоденно вранці та ввечері в підгрупі пацієнтів, здатних пройти дослідження визначення ПШВ. Зміни в оцінці стану здоров'я, зокрема результату за модифікованою шкалою оцінки функціонального статусу II (R) стану здоров'я дітей та оцінки загального стану здоров'я за шкалою RAND. Відмінності у використанні ресурсів охорони здоров'я, пов'язаних із астмою, та непрямими витратами на охорону здоров'я.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінюваними змінними безпечності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> Зареєстровані небажані явища (НЯ). Базальний рівень вранці та стимульований адренкортикотробрним гормоном (АКТГ) рівень кортизолу в плазмі крові (функція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової [ГГА] вісі) у підгрупі пацієнтів. Зміни при фізикальному обстеженні (зокрема росту, який вимірюється за допомогою стадіометрії), основних фізіологічних показників та клініко-лабораторних аналізів (зокрема орофарингеальних та назальних грибкових культур).
18. Статистичні методи	<p>Для середніх значень у межах груп лікування використовували описову статистику з 95% довірчими інтервалами (ДІ). Для порівняння різниці в припиненні прийому досліджуваного лікування пацієнтами використовували криві Каплана-Мейера. Частота клінічних НЯ була скоригована на тривалість участі в дослідженні з використанням моделі пропорційних ризиків. Для визначення базального рівня вранці та стимульованого АКТГ рівня кортизолу в плазмі крові використовували дисперсійний аналіз. Швидкість росту оцінювали з використанням оцінок, здійснених методом найменших квадратів, тангенса кута нахилу лінійної регресії.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Усього в дослідження було рандомізовано 272 пацієнта: 182 пацієнта до групи застосування будесоніду, суспензії для небулайзера та 90 пацієнтів до групи застосування традиційної терапії астми.</p> <p>Чоловіки становили 66,9% рандомізованих пацієнтів; 73,5% пацієнтів належали до європеїдної раси, 14,7% пацієнтів до негроїдної раси, 8,1% пацієнтів мали латиноамериканське походження, 0,4% пацієнтів мали східне походження, а 3,3% — «інше». Середні значення \pm стандартне відхилення (СВ) віку, ваги та росту на момент рандомізації становило $59,0 \pm 26,2$ місяця, $43,5 \pm 15$ фунтів ($19,7 \pm 6,8$ кг) та $107,0 \pm 16,9$ см, відповідно. Середні значення \pm СВ оцінки симптомів астми вночі та вдень на момент рандомізації становило $0,69 \pm 0,64$ і $0,74 \pm 0,65$, відповідно. П'ятдесят шість відсотків пацієнтів могли виконувати маніпуляції для визначення ПШВ. Середні значення ПШВ \pm СВ вранці та ввечері на момент рандомізації становили $150,8 \pm 45,0$ та $158,1 \pm 47,2$ л/хв, відповідно. Тридцять шість відсотків пацієнтів могли послідовно виконати маніпуляції спірометрії. Середні значення ОФВ₁ \pm СВ на момент рандомізації становило $1,21 \pm 0,34$ л.</p>

20. Результати ефективності

Частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні, у групі застосування традиційної терапії астми була значно більшою, ніж у групі застосування будесоніду, суспензії для небулайзера (32% у порівнянні з 14%, відповідно; $p = 0,001$). Розрахунок часу до припинення прийому досліджуваного лікування методом Каплана-Мейера показав, що пацієнти, які отримували будесонід, суспензію для небулайзера, довше отримували досліджуване лікування в порівнянні з пацієнтами, які отримували традиційну терапію астми. Частка пацієнтів у групі застосування традиційної терапії астми, яка припинила участь у дослідженні через погіршення перебігу астми (16%), була також більшою, ніж у групі застосування будесоніду, суспензії для небулайзера ($< 1\%$); ця різниця була статистично значущою ($p < 0,001$).

Результати оцінки симптомів астми вночі та вдень, а також застосування перорального преднізону наведені в таблиці 1. Середні зміни даних останнього спостереження в порівнянні з вихідним рівнем для оцінки симптомів астми були схожими у 2 групах лікування, з перекриттям 95% ДІ. Відсоток пацієнтів, які потребували застосування перорального преднізону для лікування астми, був меншим у групі застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, у порівнянні з групою застосування традиційної терапії астми.

Таблиця 1. Середня зміна від вихідного рівня (останні 14 днів лікування в подвійному сліпому режимі) у порівнянні з даними останнього спостереження лікування у відкритому режимі для оцінки симптомів астми вночі та вдень, а також застосування перорального преднізону.

Змінна	Лікування у відкритому режимі	
	Традиційна терапія астми	Будесонід, суспензія для розпилення
Оцінка симптомів астми:		
Середня зміна від вихідного рівня		
Уночі	-0,05	-0,09
95 % ДІ	-0,18–0,09	-0,19–0,01
(n)	(81)	(179)
Удень	-0,09	-0,10
95 % ДІ	-0,23–0,05	-0,20–0,00
(n)	(80)	(178)
Застосування преднізону:		
Кількість пацієнтів, які застосовували преднізон під час дослідження:		
Ні	42 (47%)	98 (54%)
Так	48 (53%)	84 (46%)
Середньодобова кількість застосування (мг):		
Середнє СВ	0,53-0,70	0,47-0,96
Медіана	0,23	0,00
	(n=90)	(n=182)

У підгрупах пацієнтів, здатних постійно виконувати маніпуляції для вимірювання ПШВ в обох групах лікування, спостерігалися подібні покращення ПШВ вранці та ввечері з перекриттям 95% ДІ між 2 групами лікування. У підгрупах пацієнтів, здатних постійно виконувати маніпуляції спірометрії, спостерігалися подібні покращення ОФВ₁, ФЖЄЛ та ФЖЄЛ_{25-75%} між групами лікування.

У пацієнтів групи лікування будесонідом, суспензією для небулайзера, спостерігалися чисельні покращення в порівнянні з традиційною терапією астми за модифікованою шкалою оцінки функціонального статусу II (R) загального та специфічного стану здоров'я, а також оцінки загального стану здоров'я за шкалою RAND-ALL. Відмінностей між групами лікування в змінних використання ресурсів охорони здоров'я та непрямих економічних кінцевих точках не спостерігалось.

21. Результати безпеки	<p>Про випадки летального результату в цьому дослідженні не повідомлялося. Загалом повідомлялося про 21 серйозне небажане явище (СНЯ) в 19 пацієнтів (4 СНЯ в групі застосування традиційної терапії астми; 17 СНЯ в групі застосування будесоніду). Два пацієнти припинили участь у дослідженні через НЯ (по одному в кожній групі лікування). Усі СНЯ та НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні, оцінювалися дослідником як малоймовірно пов'язані з досліджуванним лікуванням. Після внесення поправки на тривалість участі в дослідженні, клінічно значущих відмінностей у типі, частоті або ступені тяжкості НЯ між групами лікування не відмічалось. Клінічно значущих відмінностей між групами лікування з огляду на основні фізіологічні показники або результати фізикального обстеження не спостерігалось; також не було виявлено очевидних відмінностей у частоті клінічно значущих змін грибкових культур носової або ротової порожнини між групами лікування.</p> <p>Оцінки для визначення можливого впливу досліджуваного лікування на базальні рівні та стимульовані АКТГ рівні кортизолу в плазмі крові в підгрупах пацієнтів, яким проводився тест, значних відмінностей між 2 групами лікування за період до 1 року не виявили. Крім того, ознак пригнічення ГГА вісі в пацієнтів, які отримували лікування будесонідом, суспензією для небулайзера, не спостерігалось.</p> <p>Оцінки для визначення можливого впливу досліджуваного лікування на довжину/зріст тіла (стадіометрія) не виявили статистично значущих відмінностей між застосуванням будесоніду, суспензії для небулайзера, та традиційною терапією астми в середніх значеннях зміни спостережуваного росту протягом 1 року в будь-якого з пацієнтів незалежно від статі.</p>
22. Висновок (заключення)	У підсумку слід зазначити, що застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, у дозах від 0,25 мг через день до 1,0 мг 1 р/д протягом року було безпечним, добре переносимим та ефективним у лікуванні астми в немовлят та малолітніх дітей віком від 6 місяців до 8 років.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною

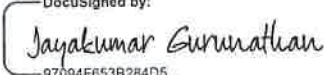


Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra USA, Inc 50 Otis Street Westborough, MA United States of America (USA) 01581-4500</p> <p><u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><u>Manufacturer details in the CSR:</u> Astra Sweden</p> <p><u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A study of 3 dose levels of budesonide (Pulmicort®) nebulising suspension and placebo in asthmatic children aged between 4 and 8 years, Study 04-3072.
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From 13 May 1994 through 11 November 1996
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA

9. Number of subjects	Planned: 180 Actual: 178
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The objectives of this study were to compare the relative efficacy and safety of budesonide nebulising suspension, 0.25, 0.5 and 1.0 mg administered twice a day (BID), versus placebo, in inhaled steroid-dependent paediatric asthmatic patients aged 4 to 8 years.
11. Clinical trial design	Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.
12. Key inclusion criteria	Paediatric inhaled steroid-dependent asthmatic patients aged 4 to 8 years with a diagnosis of asthma as defined by the National Institutes of Health of the United States Department of Health and Human Services, including: <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbations of cough and/or wheezing on a frequent basis, including nocturnal asthma, with infrequent severe exacerbations, during the last 6 months. • Daily use of an inhaled steroid and periodic use of breakthrough medication (bronchodilator) for at least 3 months prior to Visit 1. • A baseline forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) ≥ 50% of predicted and reversibility of ≥ 15% at 15 ± 5 minutes after a standard dose of an inhaled bronchodilator (albuterol).
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Budesonide (0.125 mg/mL, 0.25 mg/mL and 0.5 mg/mL) nebulising suspension, 0.25, 0.5 and 1.0 mg BID, via a Pari LC-Jet Plus nebuliser connected to a Pari Master compressor (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia, USA) with a mouthpiece.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo via a Pari LC-Jet Plus nebuliser connected to a Pari Master compressor with a mouthpiece.
15. Concomitant therapy	Patients on maintenance immunotherapy must have been on a constant dose for at least 2 months prior to Visit 1, and remain on a constant regimen (dose and frequency) during the course of the double-blind phase of the study. Patients could not begin hyposensitisation therapy during the course of the study. Other medications not intended for asthma and considered necessary for the patient's welfare were permitted at the discretion of the investigator.
16. Efficacy endpoints	Primary efficacy variables were mean changes from baseline in night-time and daytime asthma symptom scores over the 12-week treatment phase. Secondary efficacy variables were: <ul style="list-style-type: none"> • Patient outcomes, including the proportions of patients who were discontinued from the study for any reason and the proportion of patients who were discontinued from the study due to worsening asthma. • The number of days on which breakthrough (bronchodilator) medication was used. • Spirometry test variables (FEV₁, forced expiratory flow during the middle half of the forced vital capacity [FEF_{25-75%}] and forced vital capacity [FVC]) performed at clinic visits.

	<ul style="list-style-type: none"> Peak expiratory flow (PEF) measured daily in the morning and evening. 																																						
17. Safety endpoints	<ul style="list-style-type: none"> Reported adverse events (AEs). In a subset of patients, morning basal and post-adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation effects on plasma cortisol (hypothalamic pituitary adrenal [HPA]-axis function). Changes in physical examination, vital signs and clinical laboratory tests (including oropharyngeal and nasal fungal cultures). 																																						
18. Statistical methods	Analysis of variance was used to compare differences between treatment groups for all efficacy variables, with the exception of patient outcomes, which were analysed using Fisher's exact test. Analysis of variance was also used for morning basal and post-ACTH-stimulation effects on plasma cortisol. Descriptive statistics were used to present all other safety data.																																						
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	A total of 178 patients were randomised into the study. Patient demographics were similar for the 4 treatment groups. Males comprised 61.8% of the randomised patients; 84.3% of the patients were Caucasian, 10.1% were Black, 4.5% were Hispanic and 1.1% were "Other" ethnic groups. The mean \pm standard deviation (SD) age, weight and height at screening were 80.6 \pm 16.1 months (range: 48 to 108 months), 55.4 \pm 15.0 pounds (25.1 \pm 6.8 kg) and 121.5 \pm 10.0 cm, respectively. The mean \pm SD duration of asthma at screening was 50.8 \pm 22.5 months. The mean \pm SD night-time and daytime asthma symptom scores at baseline were 1.10 \pm 0.59 and 1.34 \pm 0.50, respectively, and the mean \pm SD morning and evening PEF values at baseline were 160.8 \pm 53.1 and 166.7 \pm 53.9 L/minute, respectively.																																						
20. Efficacy outcomes	<p>Results for night-time and daytime asthma symptom scores, the number of days of use of breakthrough (bronchodilator) medication, morning and evening PEF and FEV₁ are presented in the table below (data are expressed as the adjusted mean change from baseline over the 12-week treatment phase, with all patients treated and the last value carried forward).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Placebo</th> <th colspan="3">Budesonide Nebulizing Suspension</th> </tr> <tr> <th>0.25 mg BID</th> <th>0.5 mg BID</th> <th>1.0 mg BID</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nighttime Asthma Symptom Score</td> <td>(n=44) -0.08</td> <td>(n=47) -0.36*</td> <td>(n=42) -0.37*</td> <td>(n=44) 0.36*</td> </tr> <tr> <td>Daytime Asthma Symptom Score</td> <td>(n=44) -0.11</td> <td>(n=47) -0.45*</td> <td>(n=42) -0.53**</td> <td>(n=45) -0.55**</td> </tr> <tr> <td>Number of Days Use of Breakthrough Medication</td> <td>-3.14</td> <td>-5.56*</td> <td>-6.66**</td> <td>-6.00*</td> </tr> <tr> <td>Morning PEF (L/min)</td> <td>-1.3</td> <td>15.3**</td> <td>11.8*</td> <td>10.4*</td> </tr> <tr> <td>Evening PEF (L/min)</td> <td>3.0</td> <td>14.9</td> <td>11.6</td> <td>13.2</td> </tr> <tr> <td>FEV₁ (L)</td> <td>n=41 -0.01</td> <td>n=46 0.05</td> <td>n=42 0.08*</td> <td>n=45 0.07</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p \leq 0.050 and **p \leq 0.010, versus placebo</p> <p>The total proportion of patients who discontinued from the placebo group (43%) was greater than in the budesonide nebulising suspension groups (13%, 12% and 20% for 0.25, 0.5 and 1.0 mg BID budesonide, respectively). The differences between the placebo and budesonide nebulising suspension groups were statistically significant (p \leq 0.023). The proportion of patients in the placebo group discontinuing due to worsening asthma (36%) was also greater than for the budesonide nebulising suspension groups (11%, 2% and 13% of patients for 0.25, 0.5 and 1.0 mg BID budesonide, respectively); these differences were statistically significant (p \leq 0.015).</p>		Placebo	Budesonide Nebulizing Suspension			0.25 mg BID	0.5 mg BID	1.0 mg BID	Nighttime Asthma Symptom Score	(n=44) -0.08	(n=47) -0.36*	(n=42) -0.37*	(n=44) 0.36*	Daytime Asthma Symptom Score	(n=44) -0.11	(n=47) -0.45*	(n=42) -0.53**	(n=45) -0.55**	Number of Days Use of Breakthrough Medication	-3.14	-5.56*	-6.66**	-6.00*	Morning PEF (L/min)	-1.3	15.3**	11.8*	10.4*	Evening PEF (L/min)	3.0	14.9	11.6	13.2	FEV ₁ (L)	n=41 -0.01	n=46 0.05	n=42 0.08*	n=45 0.07
	Placebo			Budesonide Nebulizing Suspension																																			
		0.25 mg BID	0.5 mg BID	1.0 mg BID																																			
Nighttime Asthma Symptom Score	(n=44) -0.08	(n=47) -0.36*	(n=42) -0.37*	(n=44) 0.36*																																			
Daytime Asthma Symptom Score	(n=44) -0.11	(n=47) -0.45*	(n=42) -0.53**	(n=45) -0.55**																																			
Number of Days Use of Breakthrough Medication	-3.14	-5.56*	-6.66**	-6.00*																																			
Morning PEF (L/min)	-1.3	15.3**	11.8*	10.4*																																			
Evening PEF (L/min)	3.0	14.9	11.6	13.2																																			
FEV ₁ (L)	n=41 -0.01	n=46 0.05	n=42 0.08*	n=45 0.07																																			

21. Safety outcomes	There were no deaths reported in this study. A total of 5 patients had AEs resulting in discontinuation from the study: otitis media/sinusitis (placebo), lymphadenopathy (placebo), chest pain (0.5 mg BID budesonide), rhinitis/sinusitis (1.0 mg BID budesonide) and respiratory infection (1.0 mg BID budesonide). Two serious AEs were also reported (lymphadenopathy in the placebo patient noted above and a fracture in a patient in the 0.5 mg BID budesonide group). The incidence, type and severity of other reported AEs were similar between placebo and the budesonide groups. There were no apparent differences between treatment groups in clinically significant changes in vital signs, physical examination findings and laboratory tests (including nasal or oral fungal cultures). There were also no clinically significant differences between the budesonide and placebo groups with respect to basal and post-ACTH-stimulated plasma cortisol levels.
22. Conclusion (findings)	Budesonide nebulising suspension in doses of 0.25, 0.5 and 1.0 mg BID are effective and well-tolerated treatments for inhaled steroid-dependent asthmatic children aged 4 to 8 years.
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by:  <small>97004F653B264D5...</small></p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>




Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Докладна інформація про власника реєстраційного посвідчення (МАН) у звіті про клінічне дослідження (ЗКД):</u> Астра США, Інк (Astra USA, Inc) 50 Отіс Стріт Уестборо, штат Массачусетс Сполучені Штати Америки (США) 01581-4500 (50 Otis Street, Westborough, Massachusetts, United States of America (USA), 01581-4500) <u>Поточна докладна інформація про МАН:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Докладна інформація про виробника в ЗКД:</u> Астра Швеція <u>Поточна докладна інформація про виробника:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження застосування 3 доз будесоніду (Пульмікорт®), суспензії для небулайзера, та плацебо в дітей, хворих на астму, віком від 4 до 8 років, дослідження 04-3072.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	З 13 травня 1994 р. по 11 листопада 1996 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США

9. Кількість досліджуваних	запланована: 180 Фактична: 178
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі цього дослідження полягали в порівнянні відносної ефективності та безпечності застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, у дозі 0,25, 0,5 та 1,0 мг два рази на добу (2 р/д) у порівнянні з плацебо в дітей, хворих на астму, віком від 4 до 8 років, які залежать від інгаляційних стероїдів.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, що проводилося в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Діти, хворі на астму, віком від 4 до 8 років, які залежать від інгаляційних стероїдів, з діагностованою астмою за визначенням Національних інститутів охорони здоров'я Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США, зокрема: <ul style="list-style-type: none"> Часті загострення кашлю та/або хрипів, включно з нічними проявами астми, нечастими загостреннями тяжкого ступеня протягом останніх 6 місяців. Щоденне застосування інгаляційних стероїдів та періодичне застосування принципово нового лікарського засобу (бронходилататор) протягом, щонайменше, 3 місяців до візиту 1. Об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) на вихідному рівні $\geq 50\%$ прогнозованого значення та зворотність $\geq 15\%$ через 15 ± 5 хвилин після застосування стандартної дози інгаляційного бронходилататора (альбутерол).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід (0,125 мг/мл, 0,25 мг/мл та 0,5 мг/мл), суспензію для небулайзера, у дозі 0,25, 0,5 та 1,0 мг 2 р/д вводили через небулайзер Pari LC-Jet Plus, під'єднаний до компресора Pari Master (Парі Респіраторі Еквіпмент, Інк. (Pari Respiratory Equipment, Inc.), Річмонд, штат Вірджинія, США) із загубником.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо вводили через небулайзер Pari LC-Jet Plus, під'єднаний до компресора Pari Master із загубником.
15. Супутня терапія	Пацієнти, які отримують підтримувальну терапію, мали отримувати постійну дозу протягом, принаймні, 2 місяців до візиту 1 та продовжувати отримувати постійний режим (доза та частота) під час перебігу подвійної сліпої фази дослідження. Пацієнти не могли починати гіпосенсибілізуючу терапію під час дослідження. Інші лікарські засоби, не призначені для лікування астми, але які вважалися необхідними для благополуччя пацієнта, дозволялися на розсуд дослідника.
16. Критерії оцінки ефективності	Середні значення оцінки симптомів астми вночі та вдень у порівнянні з вихідним рівнем після фази 12-тижневого лікування були первинними змінними ефективності. Вторинними змінними ефективності були: <ul style="list-style-type: none"> Результати лікування пацієнтів, зокрема частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні з будь-якої причини та частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні через погіршення перебігу астми. Кількість днів, під час яких застосували принципово новий (бронходилататор) лікарський засіб. Спірометричне дослідження змінних ефективності (ОФВ₁), пікової швидкості видиху від середньої половини форсованої життєвої ємності легень [ПШВ_{25-75%}] та форсованої життєвої ємності легень [ФЖЄЛ]) проводилося під візитів до клініки. Пікову швидкість видиху (ПШВ) вимірювали щоденно вранці та ввечері.

17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> Повідомлені небажані явища (НЯ). У підгрупі пацієнтів базальний рівень вранці та стимульований адренкортикотропним гормоном (АКТГ) рівень кортизолу в плазмі крові (функція гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової [ГТА] вісі). Зміни при фізикальному обстеженні, основних фізіологічних показників та клініко-лабораторних аналізів (зокрема орофарингеальних та назальних грибкових культур). 																																						
18. Статистичні методи	<p>Дисперсійний аналіз використовували для порівняння відмінностей між групами лікування для всіх змінних ефективності, за винятком результатів лікування пацієнтів, які аналізували з використанням точного критерію Фішера. Дисперсійний аналіз також використовували для визначення базального рівня вранці та стимульованого АКТГ рівня кортизолу в плазмі крові. Описову статистику використовували для представлення всіх інших даних з безпеки.</p>																																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Усього в дослідження було рандомізовано 178 пацієнтів: Демографічні характеристики пацієнтів були подібні для 4 груп лікування. Чоловіки становили 61,8% рандомізованих пацієнтів; 84,3% пацієнтів належали до європеїдної раси, 10,1% пацієнтів до негроїдної раси, 4,5% пацієнтів мали латиноамериканське походження, а 1,1% — «інше». Середнє значення ± стандартне відхилення (СВ) віку, ваги та росту на момент скринінгу становило 80,6 ± 16,1 місяця (діапазон: 48-108 місяців), 55,4 ± 15,0 фунтів (25,1 ± 6,8 кг) та 121,5 ± 10,0 см, відповідно. Середнє значення ± СВ тривалості астми на момент скринінгу становило 50,8 ± 22,5 місяця. Середнє значення ± СВ оцінки симптомів астми вночі та вдень на вихідному рівні становило 1,10 ± 0,59 та 1,34 ± 0,50, відповідно, а середнє значення ПШВ ± СВ вранці та ввечері на вихідному рівні становило 160,8 ± 53,1 та 166,7 ± 53,9 л/хв, відповідно.</p>																																						
20. Результати ефективності	<p>Результати оцінки симптомів астми вночі та вдень, кількість днів застосування принципово нового (бронходилататор) лікарського засобу, ПШВ та ОФВ₁ вранці та ввечері представлені в таблиці нижче (дані виражені як скоригована середня зміна від вихідного рівня після фази 12-тижневого лікування, з урахуванням усіх пацієнтів, які отримали лікування, та перенесенням уперед останнього значення).</p> <table border="1" data-bbox="469 1249 1466 1556"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Плацебо</th> <th colspan="3">Будесонід, суспензія для небулайзера</th> </tr> <tr> <th>0,25 мг 2 р/д</th> <th>0,5 мг 2 р/д</th> <th>1,0 мг 2 р/д</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Оцінка симптомів астми вночі</td> <td>(n=44) -0,08</td> <td>(n=47) -0,36*</td> <td>(n=42) -0,37*</td> <td>(n=44) 0,36*</td> </tr> <tr> <td>Оцінка симптомів астми вдень</td> <td>(n=44) -0,11</td> <td>(n=47) -0,45*</td> <td>(n=42) -0,53**</td> <td>(n=45) -0,55**</td> </tr> <tr> <td>Кількість днів застосування принципово нового лікарського засобу</td> <td>-3,14</td> <td>-5,56*</td> <td>-6,66**</td> <td>-6,00*</td> </tr> <tr> <td>ПШВ вранці (л/хв)</td> <td>-1,3</td> <td>15,3**</td> <td>11,8*</td> <td>10,4*</td> </tr> <tr> <td>ПШВ увечері (л/хв)</td> <td>3,0</td> <td>14,9</td> <td>11,6</td> <td>13,2</td> </tr> <tr> <td>ОФВ₁ (L)</td> <td>n=41 -0,01</td> <td>n=46 0,05</td> <td>n=42 0,08*</td> <td>n=45 0,07</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p ≤ 0,050 та **p ≤ 0,010 у порівнянні з плацебо</p> <p>Загальна частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні в групі застосування плацебо (43%) була більше, ніж у групах застосування будесоніду, суспензії для небулайзера (13%, 12% та 20% для застосування будесоніду в дозі 0,25, 0,5 та 1,0 мг 2 р/д, відповідно). Відмінності між групами застосування плацебо та будесоніду, суспензії для небулайзера, були статистично значущими (p ≤ 0,023). Частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні в групі застосування плацебо через загострення перебігу астми (36%) була також більше, ніж у групах застосування будесоніду, суспензії для небулайзера (11%, 2% та 13% пацієнтів для застосування будесоніду в дозі 0,25, 0,5 та 1,0 мг 2 р/д, відповідно); ці відмінності були статистично значущими (p ≤ 0,015).</p>		Плацебо	Будесонід, суспензія для небулайзера			0,25 мг 2 р/д	0,5 мг 2 р/д	1,0 мг 2 р/д	Оцінка симптомів астми вночі	(n=44) -0,08	(n=47) -0,36*	(n=42) -0,37*	(n=44) 0,36*	Оцінка симптомів астми вдень	(n=44) -0,11	(n=47) -0,45*	(n=42) -0,53**	(n=45) -0,55**	Кількість днів застосування принципово нового лікарського засобу	-3,14	-5,56*	-6,66**	-6,00*	ПШВ вранці (л/хв)	-1,3	15,3**	11,8*	10,4*	ПШВ увечері (л/хв)	3,0	14,9	11,6	13,2	ОФВ ₁ (L)	n=41 -0,01	n=46 0,05	n=42 0,08*	n=45 0,07
	Плацебо			Будесонід, суспензія для небулайзера																																			
		0,25 мг 2 р/д	0,5 мг 2 р/д	1,0 мг 2 р/д																																			
Оцінка симптомів астми вночі	(n=44) -0,08	(n=47) -0,36*	(n=42) -0,37*	(n=44) 0,36*																																			
Оцінка симптомів астми вдень	(n=44) -0,11	(n=47) -0,45*	(n=42) -0,53**	(n=45) -0,55**																																			
Кількість днів застосування принципово нового лікарського засобу	-3,14	-5,56*	-6,66**	-6,00*																																			
ПШВ вранці (л/хв)	-1,3	15,3**	11,8*	10,4*																																			
ПШВ увечері (л/хв)	3,0	14,9	11,6	13,2																																			
ОФВ ₁ (L)	n=41 -0,01	n=46 0,05	n=42 0,08*	n=45 0,07																																			

21. Результати безпеки	<p>Про випадки летального результату в цьому дослідженні не повідомлялося. Загалом 5 пацієнтів мали НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні: середній отит/синусит (плацебо), лімфаденопатія (плацебо), біль у грудній клітці (будесонід у дозі 0,5 мг 2 р/д), риніт/синусит (будесонід у дозі 1,0 мг 2 р/д) та респіраторна інфекція (будесонід у дозі 1,0 мг 2 р/д). Також повідомлялося про два серйозні НЯ (лімфаденопатія в пацієнта групи застосування плацебо, зазначеного вище, та перелом у пацієнта групи застосування будесоніду в дозі 0,5 мг 2 р/д). Частота, тип та ступінь тяжкості інших НЯ, про виникнення яких повідомлялося, були подібні між групами застосування плацебо та будесоніду. Очевидних відмінностей між групами лікування з огляду на клінічно значущі зміни в основних фізіологічних показниках, результатах фізикального обстеження та клініко-лабораторних аналізів (зокрема грибкових культур носової або ротової порожнини) не спостерігалось. Також не спостерігалось клінічно значущих відмінностей між групами застосування будесоніду та плацебо з огляду на базальні рівні та стимульовані АКТГ рівні кортизолу в плазмі крові.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, в дозах 0,25, 0,5 та 1,0 мг 2 р/д є ефективним та добре переносимим засобом лікування для дітей, хворих на астму, віком від 4 до 8 років, які залежать від інгаляційних стероїдів.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)</p>

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



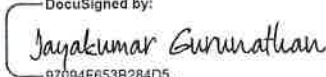
Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra USA, Inc 50 Otis Street Westborough, MA United States of America (USA) 01581-4500</p> <p><u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><u>Manufacturer details in the CSR:</u> Astra Pharmaceutical Production Södertälje Sweden</p> <p><u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A 52-week open-label safety and efficacy study of budesonide (Pulmicort®) nebulising suspension compared to conventional asthma therapy in children aged between 4 and 8 years with asthma, Study 04-3072B.
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From August 1995 through November 1997

8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of subjects	Planned:120 Actual: 91
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The objectives of this study were to assess the long-term safety of the lowest individual maintenance dose of budesonide nebulising suspension when administered for a period of up to 1 year as compared with conventional asthma therapy in paediatric asthmatic patients aged between 4 and 8 years.
11. Clinical trial design	Multicentre, randomised, open-label, active-controlled, parallel-group study.
12. Key inclusion criteria	Paediatric asthmatic patients who successfully completed the 12-week, double-blind treatment phase of Study 04-3072, or who discontinued from the double-blind treatment phase because of the need for oral glucocorticosteroids (GCS) for worsening asthma.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Budesonide (0.125, 0.25 and 0.5 mg/mL) nebulising suspension administered via a Pari LC-Jet Plus nebuliser connected to a Pari Master compressor (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia, USA) with a mouthpiece. Doses started at 0.5 mg twice daily (BID) with attempts made at every visit to reduce the dose to 0.25 mg BID, followed by 0.25 mg once daily in the morning, followed by 0.25 mg every other day in the morning, followed by no budesonide treatment, per the judgment of the investigator. The maximum budesonide nebulising suspension dose allowed was 1.0 mg BID.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Conventional asthma therapy (including inhaled GCS, β_2 -agonists, methylxanthines and nonsteroidal anti-inflammatory agents) as judged by the investigator.
15. Concomitant therapy	The following medications were allowed during the open-label phase of the study with the appropriate restrictions (eg, prior to pulmonary function tests): <ul style="list-style-type: none"> • Asthma medications: patients randomised to conventional asthma therapy could have been treated with inhaled GCS, short-acting β_2-agonists, methylxanthines and/or nonsteroidal anti-inflammatory agents (eg, cromolyn sodium), as judged by the investigator. • Oral corticosteroids: intermittent courses of oral prednisone were allowed for the control of asthma exacerbations, as judged by the investigator. Other medications considered necessary for the patient's welfare were permitted at the discretion of the investigator.
16. Efficacy endpoints	Although this was primarily a safety study, efficacy variables included: <ul style="list-style-type: none"> • Mean changes from baseline in night-time and daytime asthma symptom scores over the 52-week treatment phase. • Patient discontinuations (including the proportion of patients who discontinued from the study for any reason and the proportion of patients who discontinued from the study due to worsening asthma). • The proportion of patients who took oral prednisone.

	<ul style="list-style-type: none"> • The average daily amount of prednisone used for asthma deteriorations. • The number of days breakthrough (bronchodilator) medication was used. • Spirometry test variables (forced expiratory volume in 1 second [FEV₁], forced expiratory flow during the middle half of the forced vital capacity [FEF_{25-75%}] and forced vital capacity [FVC]) performed at the clinic visits. • Peak expiratory flow (PEF) measured daily in the morning and evening.
<p>17. Safety endpoints</p>	<p>The safety variables assessed were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reported adverse events (AEs). • Morning basal and post-adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation effects on plasma cortisols (hypothalamic pituitary adrenal [HPA]-axis function) in a subset of patients. • Changes in physical examinations (including growth measured via stadiometry), vital signs and clinical laboratory tests (including oropharyngeal and nasal fungal cultures). • Changes in skeletal age.
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Descriptive statistics with 95% confidence intervals for means within treatment groups. A Kaplan-Meier plot was used to compare differences in patient discontinuation from the study therapy. The incidences of clinical AEs were adjusted for length of time in the study using a proportional hazards model. Analysis of variance was used for post-ACTH-stimulation effects on plasma cortisol. Growth velocity was estimated using least square estimates of linear regression line slopes.</p>
<p>19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>A total of 91 patients were randomised into the study: 61 patients to budesonide nebulising suspension and 30 patients to conventional asthma therapy. Males comprised 62.6% of the randomised patients; 84.6% of the patients were Caucasian, 12.1% were Black and 3.3% were Hispanic. The mean ± standard deviation (SD) age, weight and height at randomisation were 83.2 ± 15.0 months, 58.1 ± 15.9 pounds (26.3 ± 7.2 kg) and 123.7 ± 10.3 cm, respectively. The mean ± SD night-time and daytime asthma symptom scores at randomisation were 0.70 ± 0.60 and 0.78 ± 0.59, respectively. The mean ± SD morning and evening PEF values at randomisation were 182.9 ± 56.9 and 185.8 ± 58.3 L/minute, respectively, and the mean ± SD FEV₁ at randomisation was 1.28 ± 0.37 L (85.85 ± 19.37% predicted FEV₁).</p>
<p>20. Efficacy outcomes</p>	<p>The proportion of patients who discontinued from the study in the conventional asthma therapy group was the same as in the budesonide nebulising suspension group (ie, 13% for both treatment groups). The Kaplan-Meier estimate of the time to discontinuation from the study therapy showed that the discontinuation rates were similar between both treatment groups (p = 0.676, log-rank test). No patients discontinued from the study due to worsening of asthma. The mean ± SD and median number of days on study therapy for the patients on conventional asthma therapy were 322 ± 125 and 365 days, respectively, and were 347 ± 70 and 364 days, respectively, for patients on budesonide. Over the course of the study, the mean total daily dose of budesonide nebulising suspension ranged from 0.88 to 1.00 mg and the median daily dose ranged from 0.8 to 1.0 mg.</p> <p>Results for the night-time and daytime asthma symptom scores, and the use of oral prednisone are presented in Table 1. The mean changes from baseline to the last observation for the asthma symptom scores were similar between the 2 treatment groups. The percentage of patients requiring oral prednisone for asthma was lower in the</p>

	<p>budesonide group compared with the conventional asthma therapy group (56 versus 63%, respectively), as was the mean daily amount used (0.65 versus 1.40 mg, respectively).</p> <p>Table 1. Mean change from baseline (last 14 days of double-blind) to the last observation in open-label for nighttime and daytime asthma symptom scores and use of oral prednisone.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variable</th> <th colspan="2">Open-Label Therapy</th> </tr> <tr> <th>Conventional Asthma Therapy (n=30)</th> <th>Budesonide Nebulizing Suspension (n=61)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Asthma Symptom Score:</td> </tr> <tr> <td>Mean Change from Baseline</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Nighttime (95% CI)</td> <td>-0.02 (-0.27, 0.23)</td> <td>-0.02 (-0.19, 0.15)</td> </tr> <tr> <td> Daytime (95% CI)</td> <td>-0.04 (-0.30, 0.21)</td> <td>-0.03 (-0.21, 0.14)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Prednisone Use:</td> </tr> <tr> <td>Number (%) of Patients that Used Oral Prednisone During the Study:</td> <td>19 (63%)</td> <td>34 (56%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Average Total Daily Amount Used (mg):</td> </tr> <tr> <td> Mean±SD</td> <td>1.40±2.71</td> <td>0.65±0.93</td> </tr> <tr> <td> Median</td> <td>0.52</td> <td>0.26</td> </tr> </tbody> </table> <p>Both treatment groups showed similar improvements in morning and evening PEF, FEV₁, FVC and corresponding FEF_{25-75%}.</p>	Variable	Open-Label Therapy		Conventional Asthma Therapy (n=30)	Budesonide Nebulizing Suspension (n=61)	Asthma Symptom Score:			Mean Change from Baseline			Nighttime (95% CI)	-0.02 (-0.27, 0.23)	-0.02 (-0.19, 0.15)	Daytime (95% CI)	-0.04 (-0.30, 0.21)	-0.03 (-0.21, 0.14)	Prednisone Use:			Number (%) of Patients that Used Oral Prednisone During the Study:	19 (63%)	34 (56%)	Average Total Daily Amount Used (mg):			Mean±SD	1.40±2.71	0.65±0.93	Median	0.52	0.26
Variable	Open-Label Therapy																																
	Conventional Asthma Therapy (n=30)	Budesonide Nebulizing Suspension (n=61)																															
Asthma Symptom Score:																																	
Mean Change from Baseline																																	
Nighttime (95% CI)	-0.02 (-0.27, 0.23)	-0.02 (-0.19, 0.15)																															
Daytime (95% CI)	-0.04 (-0.30, 0.21)	-0.03 (-0.21, 0.14)																															
Prednisone Use:																																	
Number (%) of Patients that Used Oral Prednisone During the Study:	19 (63%)	34 (56%)																															
Average Total Daily Amount Used (mg):																																	
Mean±SD	1.40±2.71	0.65±0.93																															
Median	0.52	0.26																															
<p>21. Safety outcomes</p>	<p>There were no deaths reported during this study. A total of 9 serious AEs (SAEs) occurred in 8 patients during the open-label treatment phase (5 SAEs [10% of patients] in the conventional asthma therapy group; 4 SAEs [8% of patients] in the budesonide group). One budesonide-treated patient was discontinued from the open-label treatment phase due to an AE of hyperkinesia, which was judged by the investigator to be of possible relationship to study treatment, and from which the patient recovered. After adjusting for length of time in the study there were no clinically relevant differences in the type, incidence or severity of AEs between treatment groups. There were no clinically relevant differences between treatment groups in vital signs, physical examination outcomes and patients with clinically significant changes in nasal or oral fungal cultures.</p> <p>The number of patients assessed for plasma cortisol levels was small: 14 patients in the budesonide group and 8 patients in the conventional asthma therapy group. Therefore, these results must be interpreted with caution. Assessments to determine the possible effects of study treatment on basal and post-ACTH-stimulated plasma cortisol levels showed no significant differences between the 2 treatment groups for up to 1 year. Furthermore, there was no evidence of HPA-axis suppression in patients treated with budesonide nebulising suspension (Table 2).</p> <p>Table 2. Adjusted mean changes in ACTH-stimulated cortisol levels from baseline (adjusted for center effect).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Open-Label Therapy</th> <th rowspan="2">p-value*</th> </tr> <tr> <th>Conventional Asthma Therapy (n=8)</th> <th>Budesonide Nebulizing Suspension (n=14)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All Patients</td> <td>-115.0</td> <td>-96.2</td> <td>0.772</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Budesonide nebulizing suspension vs. conventional asthma therapy.</p> <p>Assessments to determine the possible effects of study treatment on body length/height (stadiometry) were performed only for patients who completed the 12-month treatment period. The mean measured growths over 1 year (Week 0 to Week 52) were similar in both treatment groups for all patients and stratified by gender at each visit. There were no statistically significant differences in the estimated growth velocities between treatment</p>		Open-Label Therapy		p-value*	Conventional Asthma Therapy (n=8)	Budesonide Nebulizing Suspension (n=14)	All Patients	-115.0	-96.2	0.772																						
	Open-Label Therapy		p-value*																														
	Conventional Asthma Therapy (n=8)	Budesonide Nebulizing Suspension (n=14)																															
All Patients	-115.0	-96.2	0.772																														

	<p>groups either for all patients ($p = 0.155$; Table 3) or when stratified by gender (males: $p = 0.903$; females: $p = 0.216$).</p> <p>Table 3. Mean measured growth velocity (cm/yr) over one year (Weeks 0 to 52) for patients completing one year of open-label treatment.</p> <table border="1" data-bbox="480 427 1378 528"> <thead> <tr> <th rowspan="2">All Patients</th> <th>Open-Label Therapy</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">Mean Measured Growth Velocity (cm/yr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Budesonide Nebulizing Suspension</td> <td>47</td> <td>5.68±1.71</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Conventional Asthma Therapy</td> <td>25</td> <td>4.97±2.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>Assessments to determine the possible effects of study treatment on skeletal growth (determined by external and internal [medullary cavity] diameters, and the cortical thickness of the mid-shaft of the second metacarpal from left hand-wrist x-rays) showed no significant differences between treatment groups in the mean differences between observed skeletal age and chronological age over 1 year for patients who completed 1 year of open-label treatment for all patients or by gender.</p>	All Patients	Open-Label Therapy	n	Mean Measured Growth Velocity (cm/yr)	Budesonide Nebulizing Suspension	47	5.68±1.71		Conventional Asthma Therapy	25	4.97±2.00
All Patients	Open-Label Therapy		n			Mean Measured Growth Velocity (cm/yr)						
	Budesonide Nebulizing Suspension	47		5.68±1.71								
	Conventional Asthma Therapy	25	4.97±2.00									
<p>22. Conclusion (findings)</p>	<p>In conclusion, budesonide nebulising suspension administered in titrated dose ranges of 0.25 mg every other day to 1.0 mg BID over 1 year was safe and well-tolerated for the treatment of persistent asthma in children aged between 4 and 8 years. Furthermore, there were no statistically significant differences between treatment groups on growth or HPA-axis function.</p>											
<p>Applicant (Marketing Authorisation Holder)</p>	<p>DocuSigned by:  <small>97094F653B284D5...</small> Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>											




Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Докладна інформація про власника реєстраційного посвідчення (МАН) у звіті про клінічне дослідження (ЗКД):</u> Астра США, Інк (Astra USA, Inc) 50 Отіс Стріт Уестборо, штат Массачусетс Сполучені Штати Америки (США) 01581-4500 (50 Otis Street, Westborough, Massachusetts, United States of America (USA), 01581-4500) <u>Поточна докладна інформація про МАН:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Докладна інформація про виробника в ЗКД:</u> Астра Фармасьютікал Продакшн (Astra Pharmaceutical Production) Содертал'є Швеція <u>Поточна докладна інформація про виробника:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	52-Тижневе відкрите дослідження вивчення безпечності та ефективності застосування будесоніду (Пульмікорт®), суспензії для небулайзера, у порівнянні з традиційною терапією астми в дітей, хворих на астму, віком від 4 до 8 років, дослідження 04-3072В.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	3 серпня 1995 р. по листопад 1997 р.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 120 Фактична: 91
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі цього дослідження полягали в оцінці безпечності тривалого застосування найнижчої індивідуальної підтримувальної дози будесоніду, суспензії для небулайзера, при застосуванні протягом періоду до 1 року в порівнянні з традиційною терапією астми в дітей, хворих на астму, віком від 4 до 8 років.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, контрольоване за активним препаратом дослідження, що проводилося в паралельних групах
12. Основні критерії включення	Діти, хворі на астму, які успішно завершили фазу 12-тижневого лікування в подвійному сліпому режимі дослідження 04-3072 або припинили участь у фазі лікування в подвійному сліпому режимі через потребу прийому пероральних глюкокортикостероїдів (ГКС) для лікування погіршення перебігу астми.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід (0,125, 0,25 та 0,5 мг/мл), суспензію для небулайзера, вводили через небулайзер Pari LC-Jet Plus, під'єднаний до компресора Pari Master (Парі Респіраторі Еквіпмент, Інк. (Pari Respiratory Equipment, Inc.), Річмонд, штат Вірджинія, США) із загубником. Дози починалися з 0,5 мг два рази на добу (2 р/д) зі спробами зменшити дозу під час кожного візиту до 0,25 мг 2 р/д, далі по 0,25 мг один раз на добу вранці, а потім 0,25 мг через день вранці, з подальшим припиненням лікування будесонідом за рішенням дослідника. Максимальна дозволена доза будесоніду, суспензії для небулайзера, становила 1,0 мг 2 р/д.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Традиційна терапія астми (зокрема інгаляційні ГКС, β_2 -агоністи, метилксантини та нестероїдні протизапальні препарати) за рішенням дослідника.
15. Супутня терапія	Під час відкритої фази дослідження дозволялося застосування таких лікарських засобів із відповідними обмеженнями: <ul style="list-style-type: none"> • Препарати для лікування астми: пацієнти, рандомізовані до групи застосування традиційної терапії астми, могли отримувати лікування інгаляційними ГКС, β_2-агоністами короткої дії, метилксантинами та/або нестероїдними протизапальними препаратами (наприклад, натрію кромоглікат) за рішенням дослідника. • Пероральні кортикостероїди: за рішенням дослідника дозволялися повторювані курси перорального преднізону для контролю загострень астми. Дозволялися інші лікарські засоби, які вважалися необхідними для благополуччя пацієнта, на розсуд дослідника.
16. Критерії оцінки ефективності	Хоча це було насамперед дослідження безпеки, змінні ефективності включали: <ul style="list-style-type: none"> • Середні значення оцінки симптомів астми вночі та вдень у порівнянні з вихідним рівнем після фази 52-тижневого лікування. • Припинення пацієнтами участі в дослідженні (зокрема частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні з будь-якої причини та частка пацієнтів, яка

	<p>припинила участь у дослідженні через погіршення перебігу астми).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частка пацієнтів, яка приймала пероральний преднізон. • Середньодобова кількість преднізону, що застосовувалася для лікування погіршення перебігу астми. • Кількість застосування принципово нового (бронходилататор) лікарського засобу. • Спірометричне дослідження змінних ефективності (об'єму форсованого видиху за 1 секунду [ОФВ₁], пікової швидкості видиху від середньої половини форсованої життєвої ємності легень [ПШВ_{25-75%}] та форсованої життєвої ємності легень [ФЖЄЛ]) проводилося під візитів до клініки. • Пікову швидкість видиху (ПШВ) вимірювали щоденно вранці та ввечері.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінюваними змінними безпечності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повідомлені небажані явища (НЯ). • Базальний рівень вранці та стимульований адренкортикотропним гормоном (АКТГ) рівень кортизолу в плазмі крові (функція гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової [ГГА] вісі) у підгрупі пацієнтів. • Зміни при фізикальних обстеженнях (зокрема росту, який вимірюється за допомогою стадіометрії), основних фізіологічних показників та клініко-лабораторних аналізів (зокрема орофарингеальних та назальних грибкових культур). • Зміни кісткового віку.
18. Статистичні методи	<p>Для середніх значень у межах груп лікування використовували описову статистику з 95% довірчими інтервалами. Для порівняння різниці в припиненні прийому досліджуваного лікування пацієнтами використовували графік Каплана-Мейера. Частота клінічних НЯ була скоригована на тривалість участі в дослідженні з використанням моделі пропорційних ризиків. Для визначення стимульованого АКТГ рівня кортизолу в плазмі крові використовували дисперсійний аналіз. Швидкість росту оцінювали з використанням оцінок, здійснених методом найменших квадратів, тангенса кута нахилу лінійної регресії.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Усього в дослідження було рандомізовано 91 пацієнта: 61 пацієнта до групи застосування будесоніду, суспензії для небулайзера та 30 пацієнтів до групи застосування традиційної терапії астми. Чоловіки становили 62,6% рандомізованих пацієнтів; 84,6% пацієнтів належали до європеїдної раси, 12,1% пацієнтів до негроїдної раси, а 3,3% пацієнтів мали латиноамериканське походження. Середнє значення \pm стандартне відхилення (СВ) віку, ваги та росту на момент рандомізації становило $83,2 \pm 15,0$ місяця, $58,1 \pm 15,9$ фунтів ($26,3 \pm 7,2$ кг) та $123,7 \pm 10,3$ см, відповідно. Середнє значення \pm СВ оцінки симптомів астми вночі та вдень на момент рандомізації становило $0,70 \pm 0,60$ і $0,78 \pm 0,59$, відповідно. Середні значення ПШВ \pm СВ вранці та ввечері на момент рандомізації становили $182,9 \pm 56,9$ та $185,8 \pm 58,3$ л/хв, відповідно, а середнє значення ОФВ₁ становило $1,28 \pm 0,37$ л ($85,85 \pm 19,37\%$ прогнозованого значення ОФВ₁).</p>
20. Результати ефективності	<p>Частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні, у групі застосування традиційної терапії астми була такою самою як у групі застосування будесоніду, суспензії для небулайзера (тобто 13% для обох груп лікування). Розрахунок часу до припинення досліджуваного лікування методом Каплана-Мейера показав, що показники частоти припинення участі в дослідженні були подібні в обох групах лікування ($p = 0,676$, лог-ранговий критерій). Жоден із пацієнтів не припинив участь у дослідженні через погіршення перебігу астми. Середнє значення \pm СВ та медіана кількості днів прийому досліджуваного лікування для пацієнтів групи застосування традиційної терапії астми становили 322 ± 125 та 365 днів, відповідно, а також становили 347 ± 70 та 364 дні,</p>

	<p>відповідно, для пацієнтів, які отримували будесонід. Протягом дослідження середня загальна добова доза будесоніду, суспензії для небулайзера, становила від 0,88 до 1,00 мг, а медіана добової дози — від 0,8 до 1,0 мг.</p> <p>Результати оцінки симптомів астми вночі та вдень, а також застосування перорального преднізону наведені в таблиці 1. Середні зміни даних останнього спостереження в порівнянні з вихідним рівнем для оцінки симптомів астми були схожими у 2 групах лікування.</p> <p>Відсоток пацієнтів, які потребували застосування перорального преднізону для лікування астми, був меншим у групі застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, у порівнянні з групою застосування традиційної терапії астми (56 у порівнянні з 63%, відповідно), як і середня добова кількість (0,65 у порівнянні з 1,40 мг, відповідно).</p> <p>Таблиця 1. Середня зміна від вихідного рівня (останні 14 днів лікування в подвійному сліпому режимі) у порівнянні з даними останнього спостереження лікування у відкритому режимі для оцінки симптомів астми вночі та вдень, а також застосування перорального преднізону</p> <table border="1" data-bbox="440 707 1468 1081"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Змінна</th> <th colspan="2">Лікування у відкритому режимі</th> </tr> <tr> <th>Традиційна терапія астми (n=30)</th> <th>Будесонід, суспензія для небулайзера (n=61)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Оцінка симптомів астми</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середня зміна від вихідного рівня</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Вночі (95% ДІ)</td> <td>-0,02 (-0,27; 0,23)</td> <td>-0,02 (-0,19; 0,15)</td> </tr> <tr> <td>Вдень (95% ДІ)</td> <td>-0,04 (-0,30; 0,21)</td> <td>-0,03 (-0,21; 0,14)</td> </tr> <tr> <td>Застосування преднізону</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Кількість (%) пацієнтів, які застосовували преднізон під час дослідження:</td> <td>19 (63%)</td> <td>34 (56%)</td> </tr> <tr> <td>Середньодобова кількість застосування (мг):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення±СВ</td> <td>1,40 ± 2,71</td> <td>0,65±0,93</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>0,52</td> <td>0,26</td> </tr> </tbody> </table> <p>В обох групах лікування спостерігалися подібні покращення ПШВ, ОФВ₁, ФЖСЛ та відповідні FEF_{25-75%} вранці та ввечері.</p>	Змінна	Лікування у відкритому режимі		Традиційна терапія астми (n=30)	Будесонід, суспензія для небулайзера (n=61)	Оцінка симптомів астми			Середня зміна від вихідного рівня			Вночі (95% ДІ)	-0,02 (-0,27; 0,23)	-0,02 (-0,19; 0,15)	Вдень (95% ДІ)	-0,04 (-0,30; 0,21)	-0,03 (-0,21; 0,14)	Застосування преднізону			Кількість (%) пацієнтів, які застосовували преднізон під час дослідження:	19 (63%)	34 (56%)	Середньодобова кількість застосування (мг):			Середнє значення±СВ	1,40 ± 2,71	0,65±0,93	Медіана	0,52	0,26
Змінна	Лікування у відкритому режимі																																
	Традиційна терапія астми (n=30)	Будесонід, суспензія для небулайзера (n=61)																															
Оцінка симптомів астми																																	
Середня зміна від вихідного рівня																																	
Вночі (95% ДІ)	-0,02 (-0,27; 0,23)	-0,02 (-0,19; 0,15)																															
Вдень (95% ДІ)	-0,04 (-0,30; 0,21)	-0,03 (-0,21; 0,14)																															
Застосування преднізону																																	
Кількість (%) пацієнтів, які застосовували преднізон під час дослідження:	19 (63%)	34 (56%)																															
Середньодобова кількість застосування (мг):																																	
Середнє значення±СВ	1,40 ± 2,71	0,65±0,93																															
Медіана	0,52	0,26																															
21. Результати безпеки	<p>Про випадки летального результату в цьому дослідженні не повідомлялося. Загалом під час фази відкритого лікування виникло 9 серйозних НЯ (СНЯ) у 8 пацієнтів (5 СНЯ [10% пацієнтів] у групі застосування традиційної терапії астми; 4 СНЯ [8% пацієнтів] у групі застосування будесоніду). Одного пацієнта, який отримував будесонід, було виключено з фази відкритого лікування через НЯ гіперкінезії, яке, за оцінкою дослідника, могло мати зв'язок із досліджуваним лікуванням; пацієнт одужав від цього явища. Після внесення поправки на тривалість участі в дослідженні, клінічно значущих відмінностей у типі, частоті або ступені тяжкості НЯ між групами лікування не відмічалось. Клінічно значущих відмінностей між групами лікування з огляду на основні фізіологічні показники, результати фізикального обстеження не спостерігалось; пацієнтів із клінічно значущими змінами грибкових культур носової або ротової порожнини не було.</p> <p>Кількість пацієнтів, у яких оцінювали рівень кортизолу в плазмі, була невеликою: 14 пацієнтів у групі застосування будесоніду та 8 пацієнтів у групі застосування традиційної терапії астми. Тому ці результати необхідно інтерпретувати з обережністю. Оцінки для визначення можливого впливу досліджуваного лікування на базальні рівні та стимульовані АКТГ рівні кортизолу в плазмі крові значних відмінностей між 2 групами лікування за період до 1 року не виявили. Крім того, ознак пригнічення ГГА вісі в пацієнтів, які отримували лікування будесонідом, суспензією для небулайзера, не спостерігалось (Таблиця 2).</p>																																

	<p>Таблиця 2. Скориговані середні зміни стимульованих АКТГ рівнів кортизолу від вихідного рівня (з поправкою на центральний ефект).</p> <table border="1" data-bbox="443 235 1474 369"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Лікування у відкритому режимі</th> <th rowspan="2">р-значення*</th> </tr> <tr> <th>Традиційна терапія астми (n=8)</th> <th>Будесонід, суспензія для небулайзера (n=14)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Усі пацієнти</td> <td>-115,0</td> <td>-96,2</td> <td>0,772</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, у порівнянні з традиційною терапією астми.</p> <p>Оцінки для визначення можливого впливу досліджуваного лікування на довжину/зріст тіла (стадіометрія) проводилися лише для пацієнтів, які завершили 12-місячний період лікування. Середні значення виміряного збільшення росту протягом 1 року (з тижня 0 до тижня 52) були подібними в обох групах лікування для всіх пацієнтів та стратифіковані за статтю під час кожного візиту.</p>		Лікування у відкритому режимі		р-значення*	Традиційна терапія астми (n=8)	Будесонід, суспензія для небулайзера (n=14)	Усі пацієнти	-115,0	-96,2	0,772							
	Лікування у відкритому режимі		р-значення*															
	Традиційна терапія астми (n=8)	Будесонід, суспензія для небулайзера (n=14)																
Усі пацієнти	-115,0	-96,2	0,772															
	<p>Статистично значущих відмінностей в оцінках швидкості росту між групами лікування для всіх пацієнтів (p = 0,155; таблиця 3) або в межах стратифікації за статтю (чоловіки: p = 0,903; жінки: p = 0,216) не було.</p> <p>Таблиця 3. Середні значення виміряного збільшення росту (см/рік) протягом одного року (тижні 0-52) для пацієнтів, які завершили один рік відкритого лікування.</p> <table border="1" data-bbox="443 763 1474 869"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Усі пацієнти</th> <th colspan="2">Лікування у відкритому режимі</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">Середнє значення виміряного збільшення росту (см/рік)</th> </tr> <tr> <th>Будесонід, суспензія для небулайзера</th> <th>Традиційна терапія астми</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>47</td> <td>5,68 ± 1,71</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>25</td> <td>4,97 ± 2,00</td> </tr> </tbody> </table> <p>Оцінки для визначення можливого впливу досліджуваного лікування на ріст скелета (визначені за зовнішнім і внутрішнім діаметрами [кістково-мозкова порожнина], а також щільністю кори головного мозку середини другої п'ястної кістки на рентгенограмах лівої руки та зап'ястки) не показали суттєвих відмінностей між групами лікування з огляду на середні відмінності між спостережуваним кістковим віком та календарним віком протягом 1 року серед пацієнтів, які завершили 1 рік лікування у відкритому режимі для всіх пацієнтів незалежно від статі.</p>	Усі пацієнти	Лікування у відкритому режимі		n	Середнє значення виміряного збільшення росту (см/рік)	Будесонід, суспензія для небулайзера	Традиційна терапія астми				47	5,68 ± 1,71				25	4,97 ± 2,00
Усі пацієнти	Лікування у відкритому режимі		n	Середнє значення виміряного збільшення росту (см/рік)														
	Будесонід, суспензія для небулайзера	Традиційна терапія астми																
			47	5,68 ± 1,71														
			25	4,97 ± 2,00														
22. Висновок (заключення)	У підсумку слід зазначити, що застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, з поступовим індивідуальним підбором дози від 0,25 мг через день до 1,0 мг 2 р/д протягом 1 було безпечним та добре переносимим для лікування персистуючої астми в дітей віком від 4 до 8 років. Крім того, статистично значущих відмінностей між групами лікування з огляду на ріст або функцію ГГА вісі не спостерігалось.																	
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)																	

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною

112

Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra USA, Inc 50 Otis Street Westborough, MA United States of America (USA) 01581-4500 <u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<u>Manufacturer details in the CSR:</u> Astra Sweden <u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A study of 4 dose regimens of budesonide (Pulmicort®) nebulising suspension and placebo in asthmatic children aged 8 years and younger, Study 04-3100.
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From 01 May 1995 through 14 June 1996

8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of subjects	Planned: 450 Actual: 481
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The objectives of this study were to compare the relative efficacy and safety of budesonide nebulising suspension, 0.25 mg once daily (QD), 0.25 mg twice daily (BID), 0.5 mg BID and 1.0 mg QD, versus placebo, in paediatric patients with asthma who are aged 6 months to 8 years.
11. Clinical trial design	Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.
12. Key inclusion criteria	Paediatric patients aged 6 months to 8 years with a diagnosis of mild to moderate asthma as defined by the National Institutes of Health of the United States Department of Health and Human Services, including: <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbations of cough and/or wheezing on a frequent basis, including nocturnal asthma, with infrequent severe exacerbations, during the last 6 months. • Daily use of at least 1 chronic asthma medication (which could have been an inhaled glucocorticosteroid) with periodic use of breakthrough medication for at least 3 months prior to Visit 1. • For patients capable of performing consistent pulmonary function tests: basal forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) ≥ 50% of predicted and reversibility of ≥ 15% at 15 ± 5 minutes after a standard dose of inhaled bronchodilator.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Budesonide (0.125 mg/mL, 0.25 mg/mL and 0.5 mg/mL) nebulising suspension, 0.25 mg QD, 0.25 mg BID, 0.5 mg BID and 1.0 mg QD, via a Pari LC-Jet Plus nebuliser connected to a Pari Master compressor with a face mask or mouthpiece.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo via a Pari LC-Jet Plus nebuliser connected to a Pari Master compressor with a face mask or mouthpiece.
15. Concomitant therapy	Patients on immunotherapy must have been on a constant dose for at least 2 months prior to Visit 1, and remain on a constant regimen (dose and frequency) during the course of the double-blind treatment phase of the study. Patients on nasal steroids other than beclomethasone dipropionate (BDP) must have been switched to BDP at Visit 1, and the dose level should have remained constant throughout the study.

	<p>During the baseline treatment phase, the patient’s daily chronic asthma medications (with the exception of excluded medications) were withdrawn, reduced or kept constant per the judgment of the investigator. Breakthrough medication was to be continued.</p> <p>Other medications not intended for asthma and considered necessary for the patient’s welfare were permitted at the discretion of the investigator.</p>
16. Efficacy endpoints	<p>Primary efficacy variables were mean changes from baseline in daytime and night-time asthma symptom scores over the 12-week treatment phase.</p> <p>Secondary efficacy variables were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The number of days that breakthrough (bronchodilator) medication was used. • Spirometry test variables (FEV₁, forced expiratory flow during the middle half of the forced vital capacity and forced vital capacity) performed at clinic visits in the subset of patients capable of performing spirometry testing. • Peak expiratory flow (PEF) measured daily in the morning and evening in the subset of patients capable of performing PEFs. • Proportion of patient discontinuations from the study.
17. Safety endpoints	<p>Safety Variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reported adverse events (AEs). • Morning basal and post-adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation effects on plasma cortisol (hypothalamic pituitary adrenal [HPA]-axis function) in a subset of patients. • Changes in physical examinations, vital signs and clinical laboratory tests (including oropharyngeal and/or nasal fungal cultures).
18. Statistical methods	<p>Analysis of variance was used to compare differences between treatment groups for all efficacy variables with the exception of the proportion of patient discontinuations from the study, which was analysed using Fisher’s exact test. Analysis of variance was also used for morning basal and post-ACTH-stimulation effects on plasma cortisol. Descriptive statistics were used to present all other safety data.</p>
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	<p>A total of 481 patients were randomised into the study. Patient demographics were similar for the 4 treatment groups. Males comprised 64.4% of the randomised patients; 80.5% of the patients were Caucasian, 13.7% were Black, 3.7% were Hispanic and 2.1% were “Other” ethnic groups. The mean ± standard deviation (SD) age, weight and height at screening were 55 ± 26.3 months (range 7 to 108 months), 43.1 ± 16.3 pounds (19.5 ± 7.4 kg) and 106.5 ± 16.4 cm, respectively. The mean ± SD duration of asthma at screening was 34.2 ± 22.9 months. The mean ± SD night-time and daytime asthma symptom scores at baseline were 1.22 ± 0.62 and 1.28 ± 0.50, respectively. A total of 164 (34.1%) patients were capable of performing PEF manoeuvres. The mean morning and evening PEF values at baseline for these patients were 159.9 ± 43.0 and 168.3 ± 43.1 L/minute, respectively.</p>
20. Efficacy outcomes	<p>A total of 471 patients were evaluated for efficacy (all patients treated). Efficacy variable results are presented in the table below (data are expressed as the adjusted mean change from baseline over the 12-week treatment phase, all patients treated, last value carried forward):</p>

	Placebo	Budesonide Nebulizing Suspension			
		0.25 mg QD	0.25 mg BID	0.5 mg BID	1.0 mg QD
Nighttime Asthma Symptom Score	-0.13 (n=92)	-0.28 (n=93)	-0.49*** (n=97)	-0.42** (n=96)	-0.40** (n=93)
Daytime Asthma Symptom Score	-0.19 (n=92)	-0.28 (n=92)	-0.40* (n=97)	-0.46** (n=96)	-0.37* (n=93)
Number of Days Use of Breakthrough Medication	-2.36 (n=92)	-4.39* (n=93)	-5.22*** (n=97)	-4.92** (n=96)	-4.38* (n=93)
Morning PEF	-0.2 (n=32)	10.9 (n=32)	23.0** (n=34)	24.8** (n=29)	17.1* (n=34)
Evening PEF	1.9 (n=32)	16.8* (n=32)	19.2* (n=34)	21.0** (n=29)	14.1 (n=34)
FEV ₁	0.04 (n=28)	0.07 (n=31)	0.08 (n=33)	0.17* (n=29)	0.11 (n=34)

*p<0.050, ** p<0.010, and ***p<0.001, versus placebo.

The total proportion of patients who were discontinued from the placebo group (39%) was greater than in the budesonide groups (21%, 21%, 19% and 31% for the 0.25 mg QD, 0.25 mg BID, 0.5 mg BID and 1.0 mg QD budesonide groups, respectively). The differences between the placebo and the 0.25 mg QD, 0.25 mg BID and 0.5 mg BID budesonide groups were statistically significant (p ≤ 0.011). The proportion of patients in the placebo group discontinuing due to worsening asthma (26.3%) was also greater than for the budesonide groups (16.0%, 13.1%, 15.3% and 21.1% of patients for the 0.25 mg QD, 0.25 mg BID, 0.5 mg BID and 1.0 mg QD budesonide groups, respectively; these differences were statistically significant for the 0.25 mg BID budesonide versus placebo comparison; p = 0.029).

21. Safety outcomes	<p>One randomised patient never took study drug, therefore was not included in the safety analysis. There were no deaths reported during the study. A total of 15 serious AEs (SAEs) were reported during the treatment phase in 13 patients (4, 4, 2, 1 and 4 SAEs in the placebo and 0.25 mg QD, 0.25 mg BID, 0.5 mg BID and 1.0 mg QD budesonide groups, respectively), all of which resolved completely without sequelae. A total of 6 patients were discontinued due to AEs (2, 1, 1 and 2 patients in the placebo and 0.25 mg BID, 0.5 mg BID and 1.0 mg QD budesonide groups, respectively). One of the SAEs leading to discontinuation from the treatment phase was judged by the investigator to be of probable relationship to study treatment (laryngismus; 1.0 mg QD budesonide group).</p> <p>This study showed that children aged between 6 months and 8 years with asthma, receiving budesonide nebulising suspension 0.25 mg QD, 0.25 mg BID, 0.5 mg BID or 1.0 mg QD for 12 weeks had no clinically relevant differences in the type, incidence or severity of AEs compared with placebo. There were no apparent differences in the number of patients with clinically significant changes in nasal or oral fungal cultures between treatment groups. There were also no clinically relevant differences between treatment groups in vital signs or physical examination outcomes observed.</p> <p>Assessments to determine the possible effects of study treatment on basal and post-ACTH-stimulated plasma cortisol levels showed no significant differences between the active treatment groups and placebo from baseline to Week 12. Furthermore, there was no evidence of HPA-axis suppression by budesonide nebulising suspension when administered in the 4 regimens studied.</p>
22. Conclusion (findings)	<p>Budesonide nebulising suspension administered in the regimens 0.25 mg QD, 0.25 mg BID, 0.5 mg BID and 1.0 mg QD was effective and well-tolerated by infants and young children aged between 6 months and 8 years with asthma who had been previously or not treated with inhaled corticosteroids.</p>

Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by: <i>Jayakumar Gurunathan</i> 97094F653B284D5...</p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>
---	--



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Докладна інформація про власника реєстраційного посвідчення (МАН) у звіті про клінічне дослідження (ЗКД):</u> Астра Ю.Ес.Ей., Інк. (Astra USA, Inc.) 50 Otis Strit Уестборо, штат Массачусетс Сполучені Штати Америки (США) 01581-4500 <u>Поточна докладна інформація про МАН:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Докладна інформація про виробника в ЗКД:</u> Астра Швеція <u>Поточна докладна інформація про виробника:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження застосування 4 режимів дозування будесоніду (Пульмікорт®), суспензії для небулайзера, та плацебо в дітей, хворих на астму, віком 8 років і молодше, дослідження 04-3100.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	3 01 травня 1995 р. по 14 червня 1996 р.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 450 Фактична: 481
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі цього дослідження полягали в порівнянні відносної ефективності та безпечності застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, у дозі 0,25 мг один раз на добу (1 р/д), 0,25 мг два рази на добу (2 р/д), 0,5 мг 2 р/д та 1,0 мг 1 р/д у порівнянні з плацебо в дітей, хворих на астму, віком від 6 місяців до 8 років.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, що проводилося в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Діти, віком від 6 місяців до 8 років із діагностованою астмою від легкого до помірного ступеня за визначенням Національних інститутів охорони здоров'я Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США, зокрема: <ul style="list-style-type: none"> • Часті загострення кашлю та/або хрипів, включно з нічними проявами астми, нечастими загостреннями тяжкого ступеня протягом останніх 6 місяців. • Щоденне застосування принаймні 1 постійного лікарського засобу для лікування астми (яким міг бути інгаляційний глюкокортикостероїд) з періодичним застосуванням принципово нового лікарського засобу протягом, щонайменше, 3 місяців до візиту 1. • Для пацієнтів, здатних постійно виконувати дослідження легеневої функції: об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) на вихідному рівні $\geq 50\%$ прогнозованого значення та зворотність $\geq 15\%$ через 15 ± 5 хвилин після застосування стандартної дози інгаляційного бронходилататора.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід (0,125 мг/мл, 0,25 мг/мл та 0,5 мг/мл), суспензію для небулайзера, у дозі 0,25 мг 1 р/д, 0,25 мг 2 р/д, 0,5 мг 2 р/д та 1,0 мг 1 р/д вводили через небулайзер Pari LC-Jet Plus, під'єднаний до компресора Pari Master, з маскою або загубником.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо вводили через небулайзер Pari LC-Jet Plus, під'єднаний до компресора Pari Master, з маскою або загубником.
15. Супутня терапія	Пацієнти, які отримували імунотерапію, мали отримувати постійну дозу протягом, принаймні, 2 місяців до візиту 1 та продовжувати отримувати постійний режим (доза та частота) під час перебігу подвійної сліпої фази дослідження. Пацієнти, які отримували назальні стероїди, за винятком беклометазону дипропіонат (БДП), мали бути переведені на БДП під час візиту 1, а доза мала залишатися постійною протягом усього дослідження. Під час фази базисної терапії щоденне застосування постійного лікарського засобу для лікування астми (за винятком виключених препаратів) було скасовано, зменшено дозу або залишалося без змін за рішенням дослідника. Застосування принципово нового лікарського засобу продовжувалося. Інші лікарські засоби, не призначені для лікування астми, але які вважалися необхідними для благополуччя пацієнта, дозволялися на розсуд дослідника.

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Середні значення оцінки симптомів астми вдень та вночі у порівнянні з вихідним рівнем після фази 12-тижневого лікування були первинними змінними ефективності.</p> <p>Вторинними змінними ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кількість днів застосування принципово нового (бронходилататор) лікарського засобу. • Спірометричне дослідження змінних ефективності (ОФV₁, швидкість форсованого видиху від середньої половини форсованої життєвої ємності легень та форсованої життєвої ємності легень) проводилося під час кожного візиту до клініки в підгрупі пацієнтів, здатних виконати спірометрію. • Пікову швидкість видиху (ПШВ) вимірювали щоденно вранці та ввечері в підгрупі пацієнтів, здатних пройти дослідження визначення ПШВ. • Частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Змінні оцінки безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повідомлені небажані явища (НЯ). • Базальний рівень вранці та стимульований адренкортикотропним гормоном (АКТГ) рівень кортизолу в плазмі крові (функція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової [ГГА] вісі) у підгрупі пацієнтів. • Зміни при фізикальному обстеженні, основних фізіологічних показників та клініко-лабораторних аналізів (зокрема орофарингеальних та/або назальних грибкових культур).
18. Статистичні методи	<p>Дисперсійний аналіз використовували для порівняння відмінностей між групами лікування для всіх змінних ефективності, за винятком частки пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні, яку аналізували з використанням точного критерію Фішера. Дисперсійний аналіз також використовували для визначення базального рівня вранці та стимульованого АКТГ рівня кортизолу в плазмі крові. Описову статистику використовували для представлення всіх інших даних з безпеки.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Усього в дослідження було рандомізовано 481 пацієнта: Демографічні характеристики пацієнтів були подібні для 4 груп лікування. Чоловіки становили 64,4% рандомізованих пацієнтів; 80,5% пацієнтів належали до європейської раси, 13,7% пацієнтів до негроїдної раси, 3,7% пацієнтів мали латиноамериканське походження, а 2,1% належали до «інших» етнічних груп. Середнє значення \pm стандартне відхилення (СВ) віку, ваги та росту на момент скринінгу становило $55 \pm 26,3$ місяця (в діапазоні від 7 до 108 місяців), $43,1 \pm 16,3$ фунта ($19,5 \pm 7,4$ кг) та $106,5 \pm 16,4$ см, відповідно. Середнє значення \pm СВ тривалості астми на момент скринінгу становило $34,2 \pm 22,9$ місяця. Середнє значення \pm СВ оцінки симптомів астми вночі та вдень на вихідному рівні становило $1,22 \pm 0,62$ та $1,28 \pm 0,50$, відповідно. Загалом 164 (34,1%) пацієнти могли виконувати маніпуляції для визначення ПШВ. Середнє значення ПШВ вранці та ввечері на вихідному рівні в цих пацієнтів становило $159,9 \pm 43,0$ та $168,3 \pm 43,1$ л/хв, відповідно.</p>
20. Результати ефективності	<p>Усього 471 пацієнт підлягав оцінці ефективності (усі пацієнти, які отримали лікування). Результати змінних ефективності представлені в таблиці нижче (дані виражені як скоригована середня зміна від вихідного рівня після фази 12-тижневого лікування, з урахуванням усіх пацієнтів, які отримали лікування, та перенесенням уперед останнього значення):</p>

20

	Плацебо	Будесонід, суспензія для небулайзера			
		0,25 мг 1 р/д	0,25 мг 2 р/д	0,5 мг 2 р/д	1,0 мг 1 р/д
Оцінка симптомів астми вночі	-0,13 (n=92)	-0,28 (n=93)	-0,49*** (n=97)	-0,42** (n=96)	-0,40** (n=93)
Оцінка симптомів астми вдень	-0,19 (n=92)	-0,28 (n=92)	-0,40* (n=97)	-0,46** (n=96)	-0,37* (n=93)
Кількість днів застосування принципово нового лікарського засобу	-2,36 (n=92)	-4,39* (n=93)	-5,22*** (n=97)	-4,92** (n=96)	-4,38* (n=93)
ПШВ вранці	-0,2 (n=32)	10,9 (n=32)	23,0** (n=34)	24,8** (n=29)	17,1* (n=34)
ПШВ ввечері	1,9 (n=32)	16,8* (n=32)	19,2* (n=34)	21,0** (n=29)	14,1 (n=34)
ОФВ ₁	0,04 (n=28)	0,07 (n=31)	0,08 (n=33)	0,17* (n=29)	0,11 (n=34)
*p-0,050, ** p-0,010, та ***p-0,001 у порівнянні з плацебо					
<p>Загальна частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні в групі застосування плацебо (39%) була більше, ніж у групах застосування будесоніду (21 %, 21 %, 19% та 31 % для груп застосування будесоніду в дозі 0,25 мг 1 р/д, 0,25 мг 2 р/д, 0,5 мг 2 р/д та 1,0 мг 1 р/д, відповідно). Відмінності між групами застосування плацебо та будесоніду в дозах 0,25 мг 1 р/д, 0,25 мг 2 р/д та 0,5 мг 2 р/д були статистично значущими (p ≤ 0,011). Частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні в групі застосування плацебо через загострення перебігу астми (26,3%) була також більше, ніж у групах застосування будесоніду (16,0%, 13,1%, 15,3% та 21,1% пацієнтів у групах застосування будесоніду в дозі 0,25 мг 1 р/д, 0,25 мг 2 р/д, 0,5 мг 2 р/д та 1,0 мг 1 р/д, відповідно; ці відмінності були статистично значущими для застосування будесоніду в дозі 0,25 мг 2 р/д у порівнянні з плацебо; p = 0,029).</p>					
21. Результати безпеки	<p>Один рандомізований пацієнт не приймав досліджувані препарати, тому не був включений в аналіз безпеки. Про випадки летального результату в дослідженні не повідомлялося. Загалом під час фази лікування повідомлялося про 15 серйозних небажаних явищ (СНЯ) в 13 пацієнтів (4, 4, 2, 1 та 4 СНЯ в групах застосування плацебо та будесоніду в дозі 0,25 мг 1 р/д, 0,25 мг 2 р/д, 0,5 мг 2 р/д та 1,0 мг 1 р/д, відповідно), усі з яких повністю зникли без наслідків. Загалом 6 пацієнтів припинили участь у дослідженні через НЯ (2, 1, 1 та 2 пацієнти в групах застосування плацебо та будесоніду в дозі 0,25 мг 2 р/д, 0,5 мг 2 р/д та 1,0 мг 1 р/д, відповідно). Одне зі СНЯ, що призвело до виключення пацієнта з фази лікування, за оцінкою дослідника могло мати зв'язок із досліджуваним лікуванням (ларингоспазм; у групі застосування будесоніду в дозі 1,0 мг 1 р/д).</p> <p>Це дослідження показало, у дітей віком від 6 місяців до 8 років, хворих на астму, які отримували будесонід, суспензію для небулайзера, у дозі 0,25 мг 1 р/д, 0,25 мг 2 р/д, 0,5 мг 2 р/д або 1,0 мг 1 р/д протягом 12 тижнів, клінічно значущих відмінностей у типі, частоті або ступені тяжкості НЯ в порівнянні з плацебо не відмічалось. Очевидних відмінностей у кількості пацієнтів із клінічно значущими змінами грибкових культур носової або ротової порожнини між групами лікування виявлено не було. Також не спостерігалось клінічно значущих відмінностей між групами лікування з огляду на основні фізіологічні показники або результати фізикального обстеження.</p> <p>Оцінки для визначення можливого впливу досліджуваного лікування на базальні рівні та стимульовані АКТГ рівні кортизолу в плазмі крові не виявили значних відмінностей між групами лікування активним препаратом та плацебо за період від вихідного рівня до тижня 12. Крім того, не спостерігалось ознак пригнічення ГГА вісі будесонідом, суспензією для небулайзера, під час застосування 4 досліджуваних режимів лікування.</p>				
22. Висновок (заключення)	<p>Застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, у дозах 0,25 мг 1 р/д, 0,25 мг 2 р/д, 0,5 мг 2 р/д та 1,0 мг 1 р/д було ефективним та добре переносимим у немовлят та малолітніх дітей, хворих на астму, віком від 6 місяців до 8 років, які раніше отримували лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами або не отримували.</p>				

121

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)
---	---

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА
УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем
Костючик Юлією Сергіївною



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra USA, Inc 50 Otis Street Westborough, MA United States of America (USA) 01581-4500</p> <p><u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><u>Manufacturer details in the CSR:</u> Astra Pharmaceutical Production Södertälje Sweden</p> <p><u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A 52-week open-label safety and efficacy study of budesonide (Pulmicort®) nebulising suspension compared to conventional asthma therapy in children with asthma aged 8 years and younger, Study 04-3100b.
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From November 1995 through June 1997

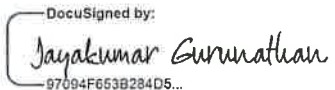
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of subjects	Planned: 300 Actual: 307
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The objectives of this study were to assess the long-term safety of the lowest individual maintenance dose of budesonide nebulising suspension when administered for a period of up to 1 year as compared with conventional asthma therapy in paediatric patients with asthma aged 6 months to 8 years who had previously participated in the double-blind phase of the study (Study 04-3100).
11. Clinical trial design	Multicentre, randomised, open-label, active-controlled, parallel-group study. This was primarily a safety study implemented as Protocol Amendment 1 to Study 04-3100. The original design of double-blind Study 04-3100 did not include an open-label treatment phase. Protocol Amendment 1 added the open-label extension to the study, allowing those patients who retrospectively or prospectively successfully completed the 12-week, double-blind treatment phase of Study 04-3100 or discontinued due to worsening of asthma requiring oral corticosteroids to enter the open-label phase. For those patients who retrospectively had already completed the double-blind treatment phase or had been discontinued due to worsening of asthma requiring oral corticosteroids at the time of the amendment, a new Visit 6A was implemented. As a consequence, 43.3% of the patients (43.1% of patients who received budesonide and 43.7% of patients who received conventional asthma treatment) had already completed the double-blind treatment phase prior to the implementation of the amendments, and thus had a time lapse between the end of the double-blind phase and the beginning of the open-label phase, during which they were treated with conventional asthma medications (including inhaled corticosteroids) per the judgment of their physicians. The open-label protocol specified that the patients' asthma was to be controlled with either titrated doses of once daily (QD) budesonide nebulising suspension or conventional asthma therapies that could have included inhaled glucocorticosteroids (GCS), β_2 -agonists, methylxanthines and non-steroidal anti-inflammatories, depending on the treatment group the patient was assigned to.
12. Key inclusion criteria	Paediatric patients with asthma who successfully completed the 12-week, double-blind treatment phase of Study 04-3100, or who discontinued from the double-blind treatment phase because of the need for oral GCS for worsening asthma.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Budesonide (0.125, 0.25 and 0.5 mg/mL) nebulising suspension administered via a Pari LC-Jet Plus nebuliser connected to a Pari Master compressor with a face mask or mouthpiece. Doses started at 0.5 mg QD in the morning with attempts made at every visit to reduce the dose to 0.25 mg QD in the morning, followed by 0.25 mg every other day in the morning, followed by no budesonide treatment, per the judgment of the investigator. The maximum budesonide nebulising suspension dose allowed was 1.0 mg QD.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Conventional asthma therapy (including inhaled GCS, β_2 -agonists, methylxanthines and nonsteroidal anti-inflammatory agents) as judged by the investigator.

<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>The following medications were allowed during the open-label phase of the study with the appropriate restrictions (eg, prior to pulmonary function tests):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma medications: patients randomised to conventional asthma therapy could have been treated with inhaled GCS, short-acting β_2-agonists, methylxanthines and/or nonsteroidal anti-inflammatory agents (eg, cromolyn sodium), as judged by the investigator. • Oral corticosteroids: intermittent courses of oral prednisone were allowed for the control of asthma exacerbations, as judged by the investigator. <p>Other medications considered necessary for the patient's welfare were permitted at the discretion of the investigator.</p>
<p>16. Efficacy endpoints</p>	<p>Although this was primarily a safety study, efficacy variables were also assessed including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean changes from baseline in night-time and daytime asthma symptom scores over the 52-week treatment phase. • Patient discontinuations (including the proportion of patients who discontinued from the study for any reason and the proportion of patients who discontinued from the study due to worsening asthma). • The proportion of patients who took oral prednisone. • The average daily amount of prednisone used for asthma deteriorations. • The number of days use of breakthrough (bronchodilator) medication. • Spirometry test variables (forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), forced expiratory flow during the middle half of the forced vital capacity [FEF_{25-75%}] and forced vital capacity [FVC]) performed at the clinic visits in the subset of patients capable of performing spirometry testing. • Peak expiratory flow (PEF) measured daily in the morning and evening in the subset of patients capable of performing PEF. • Changes in health status measurements, including the Modified Functional Status II (R) Child Health Status Scale and the RAND General Health Index. • Differences in asthma-related health care utilisation and indirect health care costs.
<p>17. Safety endpoints</p>	<p>The safety variables assessed were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reported adverse events (AEs). • Morning basal and post-adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation effects on plasma cortisol levels (hypothalamic pituitary adrenal [HPA]-axis function) in a subset of patients. • Changes in physical examinations (including growth measured via stadiometry), vital signs and clinical laboratory tests (including oropharyngeal and nasal fungal cultures). • Changes in skeletal age.
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Descriptive statistics with 95% confidence intervals were presented for means within treatment groups. A Kaplan-Meier plot was used to compare differences in patient discontinuation from the study therapy. Incidence of clinical AEs was adjusted for length of time in the study using a proportional hazards model. Analysis of variance was used for post-ACTH-stimulation effects on plasma cortisol. Growth velocity was estimated using least square estimates of linear regression line slopes.</p>

<p>19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>A total of 307 patients were randomised into the study (204 patients to budesonide nebulising suspension and 103 patients to conventional asthma therapy). Males comprised 63.2% of the randomised patients; 79.8% of the patients were Caucasian, 14.3% were Black, 4.2% were Hispanic, 0.3% were Oriental and 1.3% were of "Other" ethnicity. The mean \pm standard deviation (SD) age, weight and height at randomisation were 57.4 \pm 26.5 months, 45.0 \pm 18.8 pounds (20.4 \pm 8.5 kg) and 107.5 \pm 16.6 cm, respectively. The mean \pm SD night-time and daytime asthma symptom scores at randomisation were 0.69 \pm 0.62 and 0.74 \pm 0.63, respectively, and the mean \pm SD morning and evening PEF values at randomisation were 184.5 \pm 50.9 and 183.4 \pm 53.0 L/min, respectively. Thirty-two percent of the patients were able to perform consistent spirometry manoeuvres. The mean \pm SD FEV₁ at randomization was 1.31 \pm 0.27 L (84.29 \pm 14.72% predicted FEV₁).</p>																																
<p>20. Efficacy outcomes</p>	<p>The proportion of patients who were discontinued from the conventional asthma therapy treatment group was statistically significantly greater than in the budesonide nebulising suspension group (29% versus 13%, respectively; p = 0.001). A Kaplan-Meier estimate of the time to discontinuation from study therapy showed that patients receiving budesonide nebulising suspension remained longer on study therapy compared with patients on conventional asthma therapy (p = 0.003; log-rank test).</p> <p>The mean \pm SD and median number of days on study therapy for patients on conventional asthma therapy were 308 \pm 116 and 365 days, respectively, and were 343 \pm 83 and 365 days, respectively for patients on budesonide nebulising suspension. The mean total daily dose of budesonide nebulising suspension was between 0.50 to 0.54 mg over the course of the study, with a median daily dose of 0.5 mg.</p> <p>Results for the night-time and daytime asthma symptom scores, and the use of oral prednisone are presented in Table 1. The mean changes from baseline to the last observation for the asthma symptom scores were similar between the 2 treatment groups. The percentage of patients requiring oral prednisone for asthma was similar in both treatment groups (51% and 54% for budesonide nebulising suspension and conventional asthma therapy, respectively) as was the average daily amount used (0.58 and 0.63 mg, respectively).</p> <p>Table 1. Mean change from baseline (last 14 days of double-blind) to the last observation in open-label for nighttime and daytime asthma symptom scores and use of oral prednisone.</p> <table border="1" data-bbox="491 1361 1369 1774"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variable</th> <th colspan="2">Open-Label Therapy</th> </tr> <tr> <th>Conventional Asthma Therapy</th> <th>Budesonide Nebulizing Suspension</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Asthma Symptom Score:</td> </tr> <tr> <td>Mean Change from Baseline</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Nighttime (95% CI)</td> <td>-0.08 (-0.19, 0.03)</td> <td>-0.10 (-0.19, -0.02)</td> </tr> <tr> <td> Daytime (95% CI)</td> <td>-0.10 (-0.22, 0.01)</td> <td>-0.09 (-0.18, -0.00)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Prednisone Use:</td> </tr> <tr> <td>Number of Patients That Used Oral Prednisone During the Study:</td> <td>56 (54%)</td> <td>105 (51%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Average Total Daily Amount Used (mg):</td> </tr> <tr> <td> Mean\pmSD</td> <td>0.63\pm0.97</td> <td>0.58\pm1.38</td> </tr> <tr> <td> Median</td> <td>0.24</td> <td>0.11</td> </tr> </tbody> </table> <p>The subset of patients able to perform consistent PEF from both treatment groups showed similar improvements in morning and evening PEF. For the subset of patients able to</p>	Variable	Open-Label Therapy		Conventional Asthma Therapy	Budesonide Nebulizing Suspension	Asthma Symptom Score:			Mean Change from Baseline			Nighttime (95% CI)	-0.08 (-0.19, 0.03)	-0.10 (-0.19, -0.02)	Daytime (95% CI)	-0.10 (-0.22, 0.01)	-0.09 (-0.18, -0.00)	Prednisone Use:			Number of Patients That Used Oral Prednisone During the Study:	56 (54%)	105 (51%)	Average Total Daily Amount Used (mg):			Mean \pm SD	0.63 \pm 0.97	0.58 \pm 1.38	Median	0.24	0.11
Variable	Open-Label Therapy																																
	Conventional Asthma Therapy	Budesonide Nebulizing Suspension																															
Asthma Symptom Score:																																	
Mean Change from Baseline																																	
Nighttime (95% CI)	-0.08 (-0.19, 0.03)	-0.10 (-0.19, -0.02)																															
Daytime (95% CI)	-0.10 (-0.22, 0.01)	-0.09 (-0.18, -0.00)																															
Prednisone Use:																																	
Number of Patients That Used Oral Prednisone During the Study:	56 (54%)	105 (51%)																															
Average Total Daily Amount Used (mg):																																	
Mean \pm SD	0.63 \pm 0.97	0.58 \pm 1.38																															
Median	0.24	0.11																															

	<p>perform consistent spirometry manoeuvres, similar improvements in FEV₁, FVC and corresponding FEF_{25-75%} were observed between treatment groups.</p> <p>Patients in the budesonide nebulising suspension treatment group had comparable improvements in the modified Functional Status-II (R) General and Disease-Specific scores compared with patients randomised to conventional asthma therapy. Patients in the budesonide nebulising suspension treatment group had improvements in the RAND Global General Health Status Index score compared with patients randomised to conventional asthma therapy. The health care utilisation variables and indirect economic endpoints showed that the percentage of patients with emergency room visits, asthma-related emergency room visits and asthma-related phone calls to physicians was higher in the conventional asthma therapy treatment group compared with budesonide. These data indicate an improvement in the quality of life in patients treated with budesonide nebulising suspension compared with conventional asthma therapy.</p>										
<p>21. Safety outcomes</p>	<p>There were no deaths reported during this study. There were a total of 33 serious AEs (SAEs) reported in 28 patients (11 SAEs in 11 [11%] patients in the conventional asthma therapy group and 22 SAEs in 17 (8%) patients in the budesonide treatment group). One patient with a 1-year history of attention deficit disorder was discontinued from the budesonide nebulising suspension treatment group due to an AE of unusual behaviour. This AE was judged by the investigator to be of possible relationship to study treatment, and it had not resolved at the patient's final visit. The patient was referred to his primary care physician; however, follow-up information on the patient's recovery is unavailable. After adjusting for length of time in the study, there were no clinically relevant differences in the type, incidence or severity of AEs between treatment groups. There were no clinically relevant differences between treatment groups in vital signs or physical examination outcomes observed, and there were no apparent differences in patients with clinically significant changes in nasal or oral fungal cultures between treatment groups. Assessments to determine the possible effects of study treatment on basal and post-ACTH-stimulated plasma cortisol levels in a subset of patients who had the test performed showed no significant differences between the 2 treatment groups for up to 1 year. Furthermore, there was no evidence of HPA-axis suppression in patients treated with budesonide nebulising suspension (Table 2).</p> <p>Table 2. Adjusted mean changes in ACTH-stimulated cortisol levels from baseline (adjusted for center effect).</p> <table border="1" data-bbox="486 1400 1380 1534"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Open-Label Therapy</th> <th rowspan="2">p-value*</th> </tr> <tr> <th>Conventional Asthma Therapy (n=31)</th> <th>Budesonide Nebulizing Suspension (n=67)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All Patients</td> <td>-53.0</td> <td>-99.7</td> <td>0.278</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Budesonide nebulizing suspension vs. conventional asthma therapy.</p> <p>Assessments to determine the possible effects of study treatment on body length/height (stadiometry) were performed only for those patients who completed the 12-month treatment period. The results showed that the mean measured growths over 1 year (Weeks 0 to 52) were similar in both treatment groups for all patients and when stratified by gender at each visit. Furthermore, there were no statistically significant differences in the estimated growth velocities between treatment groups either for all patients (p = 0.113; Table 3) or when stratified by gender (males: p = 0.068; females: p = 0.944).</p>		Open-Label Therapy		p-value*	Conventional Asthma Therapy (n=31)	Budesonide Nebulizing Suspension (n=67)	All Patients	-53.0	-99.7	0.278
	Open-Label Therapy		p-value*								
	Conventional Asthma Therapy (n=31)	Budesonide Nebulizing Suspension (n=67)									
All Patients	-53.0	-99.7	0.278								

127

	<p>Table 3. Mean measured growth velocity (cm/yr) over one year (Weeks 0 to 52) for patients completing one year of open-label treatment</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Open-Label Therapy</th> <th>n</th> <th>Mean Measured Growth Velocity (cm/yr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">All Patients</td> <td>Budesonide Nebulizing Suspension</td> <td>167</td> <td>6.96 ± 2.34</td> </tr> <tr> <td>Conventional Asthma Therapy</td> <td>72</td> <td>6.21 ± 2.43</td> </tr> </tbody> </table> <p>Assessments to determine the possible effects of study treatment on skeletal growth (determined by external and internal [medullary cavity] diameters, and the cortical thickness of the mid-shaft of the second metacarpal from left hand-wrist x-rays) showed no significant differences between budesonide nebulising suspension and conventional asthma therapy in the mean differences between observed skeletal age and chronological age over 1 year for all patients or by gender.</p>		Open-Label Therapy	n	Mean Measured Growth Velocity (cm/yr)	All Patients	Budesonide Nebulizing Suspension	167	6.96 ± 2.34	Conventional Asthma Therapy	72	6.21 ± 2.43
	Open-Label Therapy	n	Mean Measured Growth Velocity (cm/yr)									
All Patients	Budesonide Nebulizing Suspension	167	6.96 ± 2.34									
	Conventional Asthma Therapy	72	6.21 ± 2.43									
22. Conclusion (findings)	In conclusion, budesonide nebulising suspension administered in titrated dose ranges of 0.25 mg every other day to 1.0 mg QD over 1 year was safe and well-tolerated in the treatment of persistent asthma in infants and young children aged between 6 months and 8 years. Furthermore, there were no statistically significant differences between treatment groups on growth or HPA-axis function.											
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by:  97094F6538284D5...</p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>											




Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Докладна інформація про власника реєстраційного посвідчення (МАН) у звіті про клінічне дослідження (ЗКД):</u> Астра Ю.Ес.Ей., Інк. (Astra USA, Inc.) 50 Отіс Стріт Уестборо, штат Массачусетс Сполучені Штати Америки (США) 01581-4500 <u>Поточна докладна інформація про МАН:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Докладна інформація про виробника в ЗКД:</u> Астра Фармасьютікал Продакшн (Astra Pharmaceutical Production) Содертал'є Швеція <u>Поточна докладна інформація про виробника:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	52-тижневе відкрите дослідження вивчення безпечності та ефективності застосування будесоніду (Пульмікорт®), суспензії для небулайзера, у порівнянні з традиційною терапією астми в дітей, хворих на астму, віком 8 років і молодше, дослідження 04-3100b.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	З листопада 1995 р. по червень 1997 р.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 300 Фактична: 307
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі цього дослідження полягали в оцінці безпечності тривалого застосування найнижчої індивідуальної підтримувальної дози будесоніду, суспензії для небулайзера, при застосуванні протягом періоду до 1 року в порівнянні з традиційною терапією астми в дітей, хворих на астму, віком від 6 місяців до 8 років, які раніше брали участь у подвійній сліпій фазі дослідження (дослідження 04-3100).
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, контрольоване за активним препаратом дослідження, що проводилося в паралельних групах. Це було насамперед дослідження безпеки, впроваджене як поправка 1 до протоколу дослідження 04-3100. Первинний дизайн подвійно сліпого дослідження 04-3100 не включав фазу відкритого лікування. Поправкою 1 до протоколу було додано відкрите додаткове дослідження, що надало змогу пацієнтам, які ретроспективно або проспективно успішно завершили 12-тижневу фазу лікування в подвійному сліпому режимі дослідження 04-3100 або припинили участь у дослідженні через погіршення перебігу астми, що потребувало застосування пероральних глюкокортикостероїдів, узяти участь у відкритій фазі дослідження. Для тих пацієнтів, які ретроспективно вже завершили фазу лікування в подвійному сліпому режимі або були виключені з дослідження через погіршення перебігу астми, що потребувало застосування пероральних глюкокортикостероїдів на момент внесення поправки, було призначено новий візит 6А. Як наслідок, 43,3% пацієнтів (43,1% пацієнтів, які отримували будесонід, та 43,7% пацієнтів, які отримували традиційну терапію астми) уже завершили фазу лікування в подвійному сліпому режимі до впровадження поправок, а тому мали проміжок часу між закінченням фази лікування в подвійному сліпому режимі та початком відкритої фази дослідження, під час якої пацієнти отримували лікування препаратами традиційної терапії астми (зокрема інгаляційними глюкокортикостероїдами) за рішенням своїх лікарів. У протоколі відкритого дослідження зазначалося, що астму пацієнтів необхідно контролювати будесонідом, суспензією для небулайзера, з поступовим індивідуальним підбором дози один раз на добу (1 р/д) або традиційною терапією астми, яка могла включати інгаляційні глюкокортикостероїди (ГКС), β_2 -агоністи, метилксантини та нестероїдні протизапальні засоби залежно від групи лікування, до якої пацієнта було розподілено.
12. Основні критерії включення	Діти, хворі на астму, які успішно завершили фазу 12-тижневого лікування в подвійному сліпому режимі дослідження 04-3100 або припинили участь у фазі лікування в подвійному сліпому режимі через потребу прийому пероральних ГКС для лікування погіршення перебігу астми.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід (0,125, 0,25 та 0,5 мг/мл), суспензію для небулайзера, вводили через небулайзер Pari LC-Jet Plus, під'єднаний до компресора Pari Master, з маскою або загубником. Дози починалися з 0,5 мг 1 р/д вранці зі спробами зменшити дозу під час кожного візиту до 0,25 мг 1 р/д вранці, а далі по 0,25 мг через день вранці, з подальшим припиненням лікування будесонідом за рішенням дослідника. Максимальна дозволена доза будесоніду, суспензії для небулайзера, становила 1,0 мг 1 р/д.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Традиційна терапія астми (зокрема інгаляційні ГКС, β_2 -агоністи, метилксантини та нестероїдні протизапальні препарати) за рішенням дослідника.

15. Супутня терапія	<p>Під час відкритої фази дослідження дозволялося застосування таких лікарських засобів із відповідними обмеженнями (наприклад, до проведення дослідження легеневої функції):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарати для лікування астми: пацієнти, рандомізовані до групи застосування традиційної терапії астми, могли отримувати лікування інгаляційними ГКС, β_2-агоністами короткої дії, метилксантинами та/або нестероїдними протизапальними препаратами (наприклад, натрію кромоглікат) за рішенням дослідника. • Пероральні кортикостероїди: за рішенням дослідника дозволялися повторювані курси перорального преднізону для контролю загострень астми. <p>Інші лікарські засоби, які вважалися необхідними для благополуччя пацієнта, дозволялися на розсуд дослідника.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Хоча це було насамперед дослідження безпеки, змінні ефективності, які також оцінювали, включали:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середні значення оцінки симптомів астми вночі та вдень у порівнянні з вихідним рівнем після фази 52-тижневого лікування. • Припинення пацієнтами участі в дослідженні (зокрема частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні з будь-якої причини та частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні через погіршення перебігу астми). • Частка пацієнтів, яка приймала пероральний преднізон. • Середньодобова кількість преднізону, що застосовувалася для лікування погіршення перебігу астми. • Кількість днів застосування принципово нового (бронходилататор) лікарського засобу. • Спірометричне дослідження змінних ефективності (об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁), швидкість форсованого видиху від середньої половини форсованої життєвої ємності легень [ШФВ_{25-75%}] та форсованої життєвої ємності легень [ФЖЄЛ]) проводилося під час кожного візиту до клініки в підгрупі пацієнтів, здатних виконати спірометрію. • Пікову швидкість видиху (ПШВ) вимірювали щоденно вранці та ввечері в підгрупі пацієнтів, здатних пройти дослідження визначення ПШВ. • Зміни в оцінці стану здоров'я, зокрема результату за модифікованою шкалою оцінки функціонального статусу II (R) стану здоров'я дітей та оцінки загального стану здоров'я за шкалою RAND. • Відмінності у використанні ресурсів охорони здоров'я, пов'язаних з астмою, та непрямими витратами на охорону здоров'я.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінюваними змінними безпеки були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повідомлені небажані явища (НЯ). • Базальний рівень вранці та стимульований адренкортикотропним гормоном (АКТГ) рівень кортизолу в плазмі крові (функція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової [ГГА] вісі) у підгрупі пацієнтів. • Зміни при фізикальному обстеженні (зокрема росту, який вимірюється за допомогою стадіометрії), основних фізіологічних показників та клініко-лабораторних аналізів (зокрема орофарингеальних та назальних грибкових культур). • Зміни кісткового віку.
18. Статистичні методи	<p>Для середніх значень у межах груп лікування використовували описову статистику з 95% довірчими інтервалами. Для порівняння різниці в припиненні прийому досліджуваного лікування пацієнтами використовували графік Каплана-Мейера. Частота клінічних НЯ була скоригована на тривалість участі в дослідженні з використанням моделі пропорційних ризиків. Для визначення стимульованого АКТГ рівня кортизолу в плазмі крові використовували дисперсійний аналіз. Швидкість росту</p>

	оцінювали з використанням оцінок, здійснених методом найменших квадратів, тангенса кута нахилу лінійної регресії.																																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Загалом 307 пацієнтів були рандомізовані в дослідження (204 пацієнти до групи застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, та 103 пацієнти до групи застосування традиційної терапії астми). Чоловіки становили 63,2% рандомізованих пацієнтів; 79,8% пацієнтів належали до європейської раси, 14,3% пацієнтів до негроїдної раси, 4,2% пацієнтів мали латиноамериканське походження, 0,3% пацієнтів мали східне походження, а 1,3% мали «інше» етнічне походження. Середнє значення \pm стандартне відхилення (СВ) віку, ваги та росту на момент рандомізації становило $57,4 \pm 26,5$ місяця, $45,0 \pm 18,8$ фунта ($20,4 \pm 8,5$ кг) та $107,5 \pm 16,6$ см, відповідно. Середнє значення \pm СВ оцінки симптомів астми вночі та вдень на момент рандомізації становило $0,69 \pm 0,62$ та $0,74 \pm 0,63$, відповідно, а середнє значення ПШВ \pm СВ вранці та ввечері на момент рандомізації становило $184,5 \pm 50,9$ та $183,4 \pm 53,0$ л/хв, відповідно. Тридцять два відсотки пацієнтів могли послідовно виконати маніпуляції спірометрії. Середнє значення ОФВ ₁ \pm СВ на момент рандомізації становило $1,31 \pm 0,27$ л ($84,29 \pm 14,72\%$ прогнозованого значення ОФВ ₁).																																
20. Результати ефективності	<p>Частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні, у групі застосування традиційної терапії астми була значно більшою, ніж у групі застосування будесоніду, суспензії для небулайзера (29% у порівнянні з 13%, відповідно; $p = 0,001$). Розрахунок часу до припинення досліджуваного лікування методом Каплана-Мейєра показав, що пацієнти, які отримували будесонід, суспензію для небулайзера, довше отримували досліджуване лікування в порівнянні з пацієнтами, які отримували традиційну терапію астми ($p = 0,003$; лог-ранговий критерій).</p> <p>Середнє значення \pm СВ та медіана кількості днів прийому досліджуваного лікування для пацієнтів групи застосування традиційної терапії астми становили 308 ± 116 та 365 днів, відповідно, а також становили 343 ± 83 та 365 днів, відповідно, для пацієнтів, які отримували будесонід, суспензію для небулайзера. Протягом дослідження середня загальна добова доза будесоніду, суспензії для небулайзера, становила від 0,50 до 0,54 мг, а медіана добової дози — 0,5 мг.</p> <p>Результати оцінки симптомів астми вночі та вдень, а також застосування перорального преднізону наведені в таблиці 1. Середні зміни даних останнього спостереження в порівнянні з вихідним рівнем для оцінки симптомів астми були схожими у 2 групах лікування. Відсоток пацієнтів, які потребували застосування перорального преднізону для лікування астми, був схожим в обох групах лікування (51% та 54% для групи застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, та групи застосування традиційної терапії астми, відповідно), як і середня добова кількість (0,58 та 0,63 мг, відповідно).</p> <p>Таблиця 1. Середня зміна від вихідного рівня (останні 14 днів лікування в подвійному сліпому режимі) у порівнянні з даними останнього спостереження лікування у відкритому режимі для оцінки симптомів астми вночі та вдень, а також застосування перорального преднізону.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Змінна</th> <th colspan="2">Лікування у відкритому режимі</th> </tr> <tr> <th>Традиційна терапія астми</th> <th>Будесонід, суспензія для небулайзера -</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Оцінка симптомів астми.</td> </tr> <tr> <td>Середня зміна від вихідного рівня</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Вночі (95%, ДІ)</td> <td>-0,08 (-0,19; 0,03)</td> <td>-0,10 (-0,19; -0,02)</td> </tr> <tr> <td>Вдень (95%, ДІ)</td> <td>-0,10 (-0,22; 0,01)</td> <td>-0,09 (-0,18; -0,00)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Застосування преднізону.</td> </tr> <tr> <td>Кількість пацієнтів, які застосовували преднізон під час дослідження</td> <td>56 (54%)</td> <td>105 (51%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Середньодобова кількість застосування (мг)</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення=СВ</td> <td>0,63=0,97</td> <td>0,58=1,38</td> </tr> <tr> <td>Медіанне значення</td> <td>0,24</td> <td>0,11</td> </tr> </tbody> </table>	Змінна	Лікування у відкритому режимі		Традиційна терапія астми	Будесонід, суспензія для небулайзера -	Оцінка симптомів астми.			Середня зміна від вихідного рівня			Вночі (95%, ДІ)	-0,08 (-0,19; 0,03)	-0,10 (-0,19; -0,02)	Вдень (95%, ДІ)	-0,10 (-0,22; 0,01)	-0,09 (-0,18; -0,00)	Застосування преднізону.			Кількість пацієнтів, які застосовували преднізон під час дослідження	56 (54%)	105 (51%)	Середньодобова кількість застосування (мг)			Середнє значення=СВ	0,63=0,97	0,58=1,38	Медіанне значення	0,24	0,11
Змінна	Лікування у відкритому режимі																																
	Традиційна терапія астми	Будесонід, суспензія для небулайзера -																															
Оцінка симптомів астми.																																	
Середня зміна від вихідного рівня																																	
Вночі (95%, ДІ)	-0,08 (-0,19; 0,03)	-0,10 (-0,19; -0,02)																															
Вдень (95%, ДІ)	-0,10 (-0,22; 0,01)	-0,09 (-0,18; -0,00)																															
Застосування преднізону.																																	
Кількість пацієнтів, які застосовували преднізон під час дослідження	56 (54%)	105 (51%)																															
Середньодобова кількість застосування (мг)																																	
Середнє значення=СВ	0,63=0,97	0,58=1,38																															
Медіанне значення	0,24	0,11																															

	<p>У підгрупах пацієнтів, здатних постійно виконувати маніпуляції для вимірювання ПШВ в обох групах лікування, спостерігалися подібні покращення ПШВ вранці та ввечері. У підгрупах пацієнтів, здатних постійно виконувати маніпуляції спірометрії, спостерігалися подібні покращення ОФВ₁, ФЖЄЛ та відповідної ШФВ_{25-75%} між групами лікування.</p> <p>У пацієнтів групи лікування будесонідом, суспензією для небулайзера, спостерігалися зіставні покращення в порівнянні з пацієнтами, рандомізованими до групи застосування традиційної терапії астми, за модифікованою шкалою оцінки функціонального статусу П (R) загального та специфічного стану здоров'я. У пацієнтів групи лікування будесонідом, суспензією для небулайзера, спостерігалися покращення оцінки загального стану здоров'я за глобальною шкалою RAND у порівнянні з пацієнтами, рандомізованими до групи застосування традиційної терапії астми. Змінні використання ресурсів охорони здоров'я та непрямих економічних кінцевих точок показали, що відсоток пацієнтів, які зверталися до відділень невідкладної допомоги, зверталися до відділень невідкладної допомоги через астму та телефонних дзвінків лікарю через астму був вищим у групі застосування традиційної терапії астми в порівнянні з групою застосування будесоніду. Ці дані вказують на покращення якості життя в пацієнтів, які отримували лікування будесонідом, суспензією для небулайзера, у порівнянні з традиційною терапією астми.</p>										
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Про випадки летального результату в цьому дослідженні не повідомлялося. Загалом повідомлялося про 33 серйозних небажаних явищ (СНЯ) у 28 пацієнтів (11 СНЯ в 11 [11%] пацієнтів у групі застосування традиційної терапії астми та 22 СНЯ в 17 (8%) пацієнтів у групі застосування будесоніду). Одного пацієнта із синдромом дефіциту уваги протягом 1 року в анамнезі було виключено з групи застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, через НЯ, яке проявлялося в незвичайній поведінці. Це НЯ за оцінкою дослідника могло мати зв'язок із досліджуваним лікуванням та не зникло на момент підсумкового візиту пацієнта. Пацієнта було направлено до лікаря-терапевта, однак, додаткова інформація про одужання пацієнта недоступна. Після внесення поправки на тривалість участі в дослідженні, клінічно значущих відмінностей у типі, частоті або ступені тяжкості НЯ між групами лікування не відмічалось. Клінічно значущих відмінностей між групами лікування з огляду на основні фізіологічні показники або результати фізикального обстеження не спостерігалося; також не було виявлено очевидних відмінностей у частоті клінічно значущих змін грибкових культур носової або ротової порожнини між групами лікування. Оцінки для визначення можливого впливу досліджуваного лікування на базальні рівні та стимульовані АКТГ рівні кортизолу в плазмі крові в підгрупах пацієнтів, яким проводився тест, значних відмінностей між 2 групами лікування за період до 1 року не виявили. Крім того, ознак пригнічення ГГА вісі в пацієнтів, які отримували лікування будесонідом, суспензією для небулайзера, не спостерігалося (Таблиця 2).</p> <p>Таблиця 2. Скориговані середні зміни стимульованих АКТГ рівнів кортизолу від вихідного рівня (з поправкою на центральний ефект)</p> <table border="1" data-bbox="440 1503 1422 1653"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Лікування у відкритому режимі</th> <th rowspan="2">p-значення*</th> </tr> <tr> <th>Традиційна терапія астми (n=31)</th> <th>Будесонід, суспензія для небулайзера (n=67)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Усі пацієнти</td> <td>-53,0</td> <td>99,7</td> <td>0,278</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, у порівнянні з традиційною терапією астми</p> <p>Оцінки для визначення можливого впливу досліджуваного лікування на довжину/зріст тіла (стадіометрія) проводилися лише для пацієнтів, які завершили 12-місячний період лікування. Результати показали, що середні значення вимірюваного збільшення росту протягом 1 року (з тижня 0 до тижня 52) були подібними в обох групах лікування для всіх пацієнтів та в межах стратифікації за статтю під час кожного візиту. Крім того, статистично значущих відмінностей в оцінках швидкості росту між групами лікування</p>		Лікування у відкритому режимі		p-значення*	Традиційна терапія астми (n=31)	Будесонід, суспензія для небулайзера (n=67)	Усі пацієнти	-53,0	99,7	0,278
	Лікування у відкритому режимі		p-значення*								
	Традиційна терапія астми (n=31)	Будесонід, суспензія для небулайзера (n=67)									
Усі пацієнти	-53,0	99,7	0,278								

	для всіх пацієнтів ($p = 0,113$; таблиця 3) або в межах стратифікації за статтю (чоловіки: $p = 0,068$; жінки: $p = 0,944$) не було.													
	<p>Таблиця 3. Середні значення виміряного збільшення росту (см/рік) протягом одного року (тижні 0-52) для пацієнтів, які завершили один рік відкритого лікування</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Лікування у відкритому режимі</th> <th>n</th> <th>Середні значення виміряного збільшення росту (см/рік)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Усі пацієнти</td> <td>Будесонід, суспензія для небулайзера</td> <td>167</td> <td>6,96; 2,34</td> </tr> <tr> <td>Традиційна терапія астми</td> <td>72</td> <td>6,21; 2,43</td> </tr> </tbody> </table> <p>Оцінки для визначення можливого впливу досліджуваного лікування на ріст скелета (визначені за зовнішнім і внутрішнім діаметрами [кістково-мозкова порожнина], а також щільністю кори головного мозку середини другої п'ястної кістки на рентгенограмах лівої руки та зап'ястки) не показали суттєвих відмінностей між групами лікування з огляду на середні відмінності між спостережуваним кістковим віком та календарним віком протягом 1 року для всіх пацієнтів незалежно від статі.</p>				Лікування у відкритому режимі	n	Середні значення виміряного збільшення росту (см/рік)	Усі пацієнти	Будесонід, суспензія для небулайзера	167	6,96; 2,34	Традиційна терапія астми	72	6,21; 2,43
	Лікування у відкритому режимі	n	Середні значення виміряного збільшення росту (см/рік)											
Усі пацієнти	Будесонід, суспензія для небулайзера	167	6,96; 2,34											
	Традиційна терапія астми	72	6,21; 2,43											
22. Висновок (заключення)	У підсумку слід зазначити, що застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, з поступовим індивідуальним підбором дози від 0,25 мг через день до 1,0 мг 1 р/д протягом 1 року було безпечним та добре переносимим для лікування персистуючої астми в немовлят та малолітніх дітей, хворих на астму, віком від 6 місяців до 8 років. Крім того, статистично значущих відмінностей між групами лікування з огляду на ріст або функцію ГГА вісі не спостерігалось.													
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)													

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною

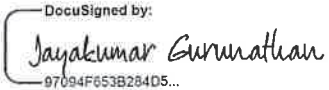


Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> AstraZeneca Canada Inc 1004 Middlegate Road Mississauga Ontario (ON) Canada L4Y 1M4</p> <p><u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><u>Manufacturer details in the CSR:</u> AstraZeneca Canada, Inc 1004 Middlegate Road Mississauga ON Canada L4Y 1M4</p> <p><u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	The treatment of outpatients with croup: comparison of nebulised budesonide suspension, intramuscular dexamethasone and placebo, Study 04-9256.
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From 20 September 1993 through 10 April 1996
8. Countries where the clinical trial was conducted	Canada
9. Number of subjects	Planned: 210 Actual: 144

10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	In children with acute croup associated with moderate respiratory distress, nebulised budesonide suspension and intramuscular dexamethasone were compared with nebulised placebo suspension in terms of the rate of post-treatment hospitalisation (primary variable), need for additional racemic epinephrine (EPI) and change in croup score (CS; secondary variables). Safety was also compared between treatment groups.
11. Clinical trial design	Multicentre, randomised, single-blind, parallel-group study.
12. Key inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Males and females aged 3 months to 9 years. • Diagnosis of croup, based on the presence of each of the following three criteria: <ul style="list-style-type: none"> – ‘Seal-like’ barking cough. – Presence of inspiratory stridor. – Medical history of inspiratory stridor. • Persistent moderate respiratory distress (CS between 3 and 6) despite treatment with humidified oxygen for at least 30 minutes.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Budesonide 4 mg, as 4 single dose units of 2 mL of 0.5 mg/mL budesonide. All patients (including those in the dexamethasone and placebo groups) received racemic EPI HCl, 0.5 mL, 2.25% solution for inhalation therapy (VAPONEPHRIN®).
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Dexamethasone 0.6 mg/kg intramuscular (DECADRON®) and nebulised placebo solution as 4 single dose units of 2 mL/unit.
15. Concomitant therapy	Other medication considered necessary for the patient’s welfare was to be given at the discretion of the emergency department staff.
16. Efficacy endpoints	The primary efficacy measure was the rate of post-treatment hospitalisation. The change in CS and the need for additional racemic EPI over the first 5 hours post-treatment served as secondary efficacy measures.
17. Safety endpoints	Safety comparisons were made by measuring the frequency of adverse events (AEs).
18. Statistical methods	Continuous variables (such as the last available CS between 3 to 5 hours and 24 hours croup scoring for admitted patients) were analysed by an analysis of covariance (ANCOVA) model with factors for treatment, study nurse and study nurse-by-treatment interaction, and with baseline CS as the covariate. Other explanatory variables, such as type of croup, culture results, the number of racemic EPI treatments between 2 to 5 hours and the time to the final decision, were included in the model if they were significant. Due to the small number of patients per study nurse at Centre 2, all study nurses in Centre 2 were pooled together as one study nurse with respect to statistical analysis. Other continuous variables, such as the maximum blood pressure, the last available value of oxygen saturation (SpO ₂), respiratory rate and heart rate, were subjected to an ANCOVA model with factors for treatment, study nurse and study nurse-by-treatment interaction, and with their corresponding baseline values as the covariate. If suitable, results were presented as 95% confidence intervals for

	<p>differences between treatment groups. Where considered necessary because of unsuitable distributions, rank transform models were applied.</p> <p>Proportion variables, such as the number of patients whose change in CS from baseline improved by 2 units, hospitalisation rates (initial and final deposition) and the number of patients who received racemic EPI treatments between 2 to 5 hours post-treatment were analysed by a corresponding logistic model with factors of treatment, study nurse and baseline CS, if appropriate. The centre effect was evaluated by a contrast estimate.</p> <p>Exploratory analyses were performed to identify factors that may affect patient deposition (admission/discharge) from the emergency department. The following exploratory factors (reliability, fatigue, travel time to hospital, travel mode, pre-treatment with racemic EPI, type of croup and culture results) were added to the previous logistic regression model and using a backward selection technique to identify those important factors.</p> <p>All statistical tests were 2-tailed and were considered to be significant if $p < 0.048$.</p> <p>The number of patients who developed gastrointestinal bleeding or bacterial tracheitis later was very small (between 0 and 2); consequently, the proportion of patients in each group was noted.</p>																											
<p>19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>The groups were comparable with respect to characteristics and baseline assessments. The mean \pm standard deviation (SD) age was 23.8 ± 17.9 months. Seventy percent of patients were male (Table 4).</p> <p>Table 4. Demography</p> <table border="1" data-bbox="614 1108 1364 1377"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="3">Treatment Group</th> </tr> <tr> <th>Budesonide n = 48</th> <th>Dexamethasone n = 47</th> <th>Placebo n = 49</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (months)</td> <td>24.9 \pm 18.5</td> <td>24.0 \pm 19.1</td> <td>22.6 \pm 16.4</td> </tr> <tr> <td>Sex (M/F)</td> <td>32/16</td> <td>34/13</td> <td>34/15</td> </tr> <tr> <td>Height (cm)</td> <td>88.9 \pm 14.9 *</td> <td>86.6 \pm 14.5 *</td> <td>87.6 \pm 14.9 *</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg)</td> <td>13.0 \pm 4.2</td> <td>13.2 \pm 5.2</td> <td>12.6 \pm 4.0</td> </tr> <tr> <td>Caucasian / other</td> <td>45/3</td> <td>42/5</td> <td>45/4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Results given as Mean \pm SD where appropriate. * 1 result missing;</p>	Parameter	Treatment Group			Budesonide n = 48	Dexamethasone n = 47	Placebo n = 49	Age (months)	24.9 \pm 18.5	24.0 \pm 19.1	22.6 \pm 16.4	Sex (M/F)	32/16	34/13	34/15	Height (cm)	88.9 \pm 14.9 *	86.6 \pm 14.5 *	87.6 \pm 14.9 *	Weight (kg)	13.0 \pm 4.2	13.2 \pm 5.2	12.6 \pm 4.0	Caucasian / other	45/3	42/5	45/4
Parameter	Treatment Group																											
	Budesonide n = 48	Dexamethasone n = 47	Placebo n = 49																									
Age (months)	24.9 \pm 18.5	24.0 \pm 19.1	22.6 \pm 16.4																									
Sex (M/F)	32/16	34/13	34/15																									
Height (cm)	88.9 \pm 14.9 *	86.6 \pm 14.5 *	87.6 \pm 14.9 *																									
Weight (kg)	13.0 \pm 4.2	13.2 \pm 5.2	12.6 \pm 4.0																									
Caucasian / other	45/3	42/5	45/4																									
<p>20. Efficacy outcomes</p>	<p>The percentage of patients recommended for hospitalisation 3 hours after treatment was significantly lower in the budesonide and dexamethasone groups, compared with placebo ($p \leq 0.001$). However, the difference between budesonide and dexamethasone groups was not significant. In each group, approximately half of the patients recommended for hospitalisation at 3 hours were still recommended after 5 hours.</p> <p>In those patients who were not recommended for hospitalisation, the follow-up questionnaire administered 72 hours after discharge revealed that 6 patients were re-hospitalised (1, 3 and 2 from the budesonide, dexamethasone and placebo groups, respectively). Nine physician visits for continued croup were reported (1, 4 and 4 visits, respectively).</p> <p>From baseline to 5 hours, 29 patients required one or more additional doses of racemic EPI. Compared with placebo, the budesonide and dexamethasone</p>																											

	<p>groups had statistically significant lower requirements for additional doses of racemic EPI ($p = 0.03$ and $p = 0.005$, respectively) after the results were adjusted for covariates, such as baseline CS. However, the difference between budesonide and dexamethasone was not significant.</p> <p>Both before and after adjustment for covariates, the decrease in CS from baseline to 5 hours was significant between budesonide and placebo ($p = 0.02$, adjusted) and dexamethasone and placebo ($p = 0.0001$, adjusted). Dexamethasone also caused a significant ($p = 0.004$, adjusted) decrease in CS compared with budesonide.</p>																																																			
<p>21. Safety outcomes</p>	<p>Ten AEs were reported in 9 patients. One child was not randomised because of an AE of febrile seizure at initial screening.</p> <p>Of the 9 AEs occurring in randomised patients, information was lacking regarding the severity and outcome of iron deficiency anaemia in 1 patient assigned to the placebo group. The eight remaining AEs were mild or moderate in severity and resolved with complete recovery. Four of the AEs occurred in the placebo group (Table 15).</p> <p>Table 15. Adverse events in randomized patients</p> <table border="1" data-bbox="598 896 1396 1209"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Adverse event</th> <th rowspan="2">Severity</th> <th rowspan="2">Outcome</th> <th colspan="3">Treatment Group</th> </tr> <tr> <th>Budesonide</th> <th>Dexamethasone</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diarrhoea</td> <td>Mild</td> <td>Full recovery</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Iron deficiency anaemia</td> <td>Unknown</td> <td>Unknown</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Otitis media</td> <td>Mild</td> <td>Full recovery</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Otitis media</td> <td>Moderate</td> <td>Full recovery</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Strep throat</td> <td>Moderate</td> <td>Full recovery</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>Mild</td> <td>Full recovery</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>TOTAL</td> <td></td> <td></td> <td>3</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>The frequency of AEs showed no notable differences between groups.</p>	Adverse event	Severity	Outcome	Treatment Group			Budesonide	Dexamethasone	Placebo	Diarrhoea	Mild	Full recovery	1	0	0	Iron deficiency anaemia	Unknown	Unknown	0	0	1	Otitis media	Mild	Full recovery	1	0	0	Otitis media	Moderate	Full recovery	0	1	1	Strep throat	Moderate	Full recovery	0	0	1	Vomiting	Mild	Full recovery	1	1	1	TOTAL			3	2	4
Adverse event	Severity				Outcome	Treatment Group																																														
		Budesonide	Dexamethasone	Placebo																																																
Diarrhoea	Mild	Full recovery	1	0	0																																															
Iron deficiency anaemia	Unknown	Unknown	0	0	1																																															
Otitis media	Mild	Full recovery	1	0	0																																															
Otitis media	Moderate	Full recovery	0	1	1																																															
Strep throat	Moderate	Full recovery	0	0	1																																															
Vomiting	Mild	Full recovery	1	1	1																																															
TOTAL			3	2	4																																															
<p>22. Conclusion (findings)</p>	<p>This study showed significantly better patient outcomes after 5 hours with single-dose administration of nebulised budesonide suspension or dexamethasone compared with placebo. The outcomes in children with acute croup and moderate respiratory distress treated with budesonide or dexamethasone were: 1) a more rapid clinical improvement; thus a smaller proportion of patients recommended for hospitalisation, 2) a lesser need for additional racemic EPI, and 3) a lower CS.</p> <p>These results suggest that corticosteroids can be used safely and effectively for the treatment of ambulatory children and, thus, reduce their rates of hospitalisation.</p>																																																			
<p>Applicant (Marketing Authorisation Holder)</p>	<p>DocuSigned by:  <small>97094F653B284D5...</small></p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <p>_____</p> <p>(full name)</p>																																																			



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Докладна інформація про власника реєстраційного посвідчення (МАН) у звіті про клінічне дослідження (ЗКД):</u> АстраЗенека Канада Інк (AstraZeneca Canada Inc) 1004 Мідлгейт Роуд Місісага Онтаріо (ОН) Канада L4Y 1M4 (1004 Middlegate Road, Mississauga, Ontario (ON), Canada, L4Y 1M4) <u>Поточна докладна інформація про МАН:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Докладна інформація про виробника в ЗКД:</u> АстраЗенека Канада Інк 1004 Мідлгейт Роуд Місісага ОН Канада L4Y 1M4 (1004 Middlegate Road, Mississauga, Ontario (ON), Canada, L4Y 1M4) <u>Поточна докладна інформація про виробника:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним дос'є (автономне дос'є)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Амбулаторне лікування крупу: порівняння будесоніду, суспензії для небулайзера, внутрішньом'язового дексаметазону та плацебо, дослідження 04-9256.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	З 20 вересня 1993 р. по 10 квітня 1996 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 210 Фактична: 144

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	У дітей із гострим крупом, пов'язаним із помірним респіраторним дистресом, будесонід, суспензію для небулайзера, та внутрішньом'язовий дексаметазон порівнювали із суспензією плацебо для небулайзера щодо частоти госпіталізації після лікування (первинна змінна), потреби в додатковому рацемічному адреналіні (EPI) та зміни в оцінці крупу (CS: вторинні змінні). Безпечність також порівнювали між групами лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, просте сліпе дослідження, що проводилося в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Чоловіки та жінки віком від 3 місяців до 9 років. • Діагностика крупу ґрунтується на наявності кожного з трьох критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> – «Тюлений» гавкаючий кашель. – Наявність інспіраторного стридору. – Інспіраторний стридор в анамнезі. • Персистуючий помірний респіраторний дистрес (CS від 3 до 6) попри застосування зволоженого кисню протягом, щонайменше, 30 хвилин.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід 4 мг як 4 однодозові контейнери по 2 мл будесоніду в дозі 0,5 мг/мл. Усі пацієнти (зокрема пацієнти із груп застосування дексаметазону та плацебо) отримували рацемічний адреналіну гідрохлорид (EPI HCl), 0,5 мл, 2,25% розчин для інгаляційної терапії (ВАПОНЕФРИН®).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дексаметазон у дозі 0,6 мг/кг (ДЕКАДРОН®) та розчин плацебо для небулайзера як 4 однодозові контейнери по 2 мл/контейнер.
15. Супутня терапія	Інші лікарські засоби, які вважалися необхідними для благополуччя пацієнта, призначалися за рішенням персоналу відділення невідкладної допомоги.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинним критерієм ефективності була частота госпіталізацій після лікування. Зміна CS та необхідність у додатковому рацемічному EPI протягом перших 5 годин після лікування слугували вторинними критеріями ефективності.
17. Критерії оцінки безпеки	Порівняння безпеки проводилося шляхом вимірювання частоти небажаних явищ (НЯ).
18. Статистичні методи	Безперервні змінні (як-от останнє доступне значення CS у межах від 3–5 годин та оцінка крупу протягом 24 годин для госпіталізованих пацієнтів) аналізували за допомогою моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з факторами для лікування, медсестри-дослідниці та взаємодії медсестри-дослідниці з досліджуваним лікуванням, а також значеннями CS на вихідному рівні як коваріати. Інші пояснювальні змінні, як-от тип крупу, результати мікробіологічних культуральних досліджень, кількість застосувань рацемічного EPI у період від 2 до 5 годин та часу до прийняття остаточного рішення були включені в модель, якщо вони були значущими. Через невелику кількість пацієнтів на одну медсестру-дослідницю в центрі 2, усі повноваження медсестри-дослідниці в центрі 2 були передані одній медсестрі-дослідниці щодо статистичного аналізу. Інші безперервні змінні, як-от максимальний артеріальний тиск, останнє доступне значення сатурації киснем (SpO ₂), частоти дихання та частоти серцевих скорочень були враховані в моделі ANCOVA з факторами для лікування, медсестрою-дослідницею та взаємодією медсестри-дослідниці з досліджуваним лікуванням, а також із їхніми відповідними значеннями на вихідному рівні як коваріати. За необхідності результати були представлені як 95% довірчі інтервали для відмінностей між групами лікування. Коли

	<p>вважалося необхідним через невідповідний розподіл, застосовувалися моделі перетворення рангів.</p> <p>Пропорційні змінні, як-от кількість пацієнтів, у яких зміна CS покращилася на 2 одиниці в порівнянні з вихідним рівнем, частота госпіталізації (початкове та остаточне значення) та кількість пацієнтів, які отримували рацемічний EPI у період від 2 до 5 годин після лікування були проаналізовані за допомогою відповідної логістичної моделі з факторами лікування, медсестрою-дослідницею та CS на вихідному рівні, якщо застосовно. «Ефект центру» оцінювали за допомогою оцінки контрастів.</p> <p>Пошукові аналізи виконувалися для виявлення факторів, які можуть впливати на розподіл пацієнтів (госпіталізація/виписка) з відділення невідкладної допомоги. Наведені нижче пошукові фактори (надійність, стомлюваність, час у дорозі до лікарні, спосіб пересування, попереднє лікування рацемічним EPI, тип крупу та результати мікробіологічних культуральних досліджень) були додані до попередньої логістичної регресійної моделі та використана техніка покрокового виключення для виявлення цих важливих факторів.</p> <p>Усі статистичні тести були двосторонніми та вважалися значущими при $p < 0,048$.</p> <p>Кількість пацієнтів, у яких пізніше розвинулася шлунково-кишкова кровотеча або бактеріальний трахеїт, була дуже незначна (від 0 до 2); отже, частка таких пацієнтів була відзначена в кожній групі.</p>																								
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Групи були зіставними щодо характеристик та оцінок на вихідному рівні. Середнє значення \pm стандартне відхилення (СВ) становили $23,8 \pm 17,9$ місяця. Сімдесят відсотків пацієнтів становили чоловіки (таблиця 4).</p> <p>Таблиця 4. Демографічні показники</p> <table border="1" data-bbox="571 1059 1406 1400"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>Будесонід n = 48</th> <th>Група лікування дексаметазоном n = 47</th> <th>Плацебо n = 49</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (місяців)</td> <td>$24,9 \pm 18,5$</td> <td>$24,0 \pm 19,1$</td> <td>$22,6 \pm 16,4$</td> </tr> <tr> <td>Стать (Ч/Ж)</td> <td>32/16</td> <td>34/13</td> <td>34/15</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>$88,9 \pm 14,9^*$</td> <td>$86,6 \pm 14,5^*$</td> <td>$87,6 \pm 14,9^*$</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>$13,0 \pm 4,2$</td> <td>$13,2 \pm 5,2$</td> <td>$12,6 \pm 4,0$</td> </tr> <tr> <td>Представники європеїдної раси / інше етнічне походження</td> <td>45/3</td> <td>42/5</td> <td>45/4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Результати, представлені як середнє значення \pm СВ, де це потрібно. * 1 результат відсутній;</p>	Параметри	Будесонід n = 48	Група лікування дексаметазоном n = 47	Плацебо n = 49	Вік (місяців)	$24,9 \pm 18,5$	$24,0 \pm 19,1$	$22,6 \pm 16,4$	Стать (Ч/Ж)	32/16	34/13	34/15	Зріст (см)	$88,9 \pm 14,9^*$	$86,6 \pm 14,5^*$	$87,6 \pm 14,9^*$	Маса тіла (кг)	$13,0 \pm 4,2$	$13,2 \pm 5,2$	$12,6 \pm 4,0$	Представники європеїдної раси / інше етнічне походження	45/3	42/5	45/4
Параметри	Будесонід n = 48	Група лікування дексаметазоном n = 47	Плацебо n = 49																						
Вік (місяців)	$24,9 \pm 18,5$	$24,0 \pm 19,1$	$22,6 \pm 16,4$																						
Стать (Ч/Ж)	32/16	34/13	34/15																						
Зріст (см)	$88,9 \pm 14,9^*$	$86,6 \pm 14,5^*$	$87,6 \pm 14,9^*$																						
Маса тіла (кг)	$13,0 \pm 4,2$	$13,2 \pm 5,2$	$12,6 \pm 4,0$																						
Представники європеїдної раси / інше етнічне походження	45/3	42/5	45/4																						
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Відсоток пацієнтів, яким була рекомендована госпіталізація через 3 години після лікування, був значно нижче в групах застосування будесоніду та дексаметазону в порівнянні з плацебо ($p \leq 0,001$). Однак різниця між групами застосування будесоніду та дексаметазону не була значущою. У кожній групі приблизно половині пацієнтів, яким була рекомендована госпіталізація через 3 години, усе ще була рекомендована через 5 годин.</p> <p>У тих пацієнтів, яким не була рекомендована госпіталізація, опитувальник за період подальшого спостереження, що використовували через 72 години після виписки, показав, що 6 пацієнтів були повторно госпіталізовані (1, 3 та 2 з груп застосування будесоніду, дексаметазону та плацебо, відповідно). Повідомлялося про дев'ять візитів до лікаря через постійний круп (1, 4 та 4 візити, відповідно).</p> <p>За період від вихідного рівня до 5 годин 29 пацієнтам потрібна була одна або кілька додаткових доз рацемічного EPI. У порівнянні з плацебо, у групах</p>																								

	<p>застосування будесоніду та дексаметазону спостерігалися статистично значущі менші вимоги для застосування додаткових доз рацемічного EPI ($p = 0,03$ та $p = 0,005$, відповідно) після поправки результатів на коваріати, як-от CS на вихідному рівні. Однак різниця між застосуванням будесоніду та дексаметазону не була значущою.</p> <p>Як до, так і після поправки на коваріат, зниження CS за період від вихідного рівня до 5 годин було значущим між будесонідом та плацебо ($p = 0,02$, скориговано) та дексаметазоном і плацебо ($p = 0,0001$, скориговано). Дексаметазон також спричиняв значне ($p = 0,004$, скориговане) зниження CS у порівнянні з будесонідом.</p>																																																			
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Повідомлялося про 10 НЯ в 9 пацієнтів. Одну дитину не було рандомізовано через НЯ, яке проявлялося у фебрильній судомі під час первинного скринінгу.</p> <p>Серед 9 НЯ, які виникли в рандомізованих пацієнтів, була відсутня інформація про тяжкість та наслідки залізодефіцитної анемії в 1 пацієнта, розподіленого до групи плацебо. Інші вісім НЯ були легкого або середнього ступеня тяжкості та зникли з повним одужанням. У групі застосування плацебо спостерігалось чотири НЯ (таблиця 15).</p> <p>Таблиця 15. Небажані явища в рандомізованих пацієнтів</p> <table border="1" data-bbox="550 801 1428 1160"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Небажане явище</th> <th rowspan="2">Ступінь тяжкості</th> <th rowspan="2">Результат</th> <th colspan="3">Група лікування</th> </tr> <tr> <th>Будесонід</th> <th>Дексаметазон</th> <th>Плацебо</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Діарея</td> <td>Легкого ступеня</td> <td>Повне одужання</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Залізодефіцитна анемія</td> <td>Невідомо</td> <td>Невідомо</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Гострий середній отит</td> <td>Легкого ступеня</td> <td>Повне одужання</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Гострий середній отит</td> <td>Середнього ступеня</td> <td>Повне одужання</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Стрептококова ангіна</td> <td>Середнього ступеня</td> <td>Повне одужання</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Блювання</td> <td>Легкого ступеня</td> <td>Повне одужання</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>РАЗОМ</td> <td></td> <td></td> <td>3</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Частота НЯ не показала суттєвих відмінностей між групами.</p>	Небажане явище	Ступінь тяжкості	Результат	Група лікування			Будесонід	Дексаметазон	Плацебо	Діарея	Легкого ступеня	Повне одужання	1	0	0	Залізодефіцитна анемія	Невідомо	Невідомо	0	0	1	Гострий середній отит	Легкого ступеня	Повне одужання	1	0	0	Гострий середній отит	Середнього ступеня	Повне одужання	0	1	1	Стрептококова ангіна	Середнього ступеня	Повне одужання	0	0	1	Блювання	Легкого ступеня	Повне одужання	1	1	1	РАЗОМ			3	2	4
Небажане явище	Ступінь тяжкості				Результат	Група лікування																																														
		Будесонід	Дексаметазон	Плацебо																																																
Діарея	Легкого ступеня	Повне одужання	1	0	0																																															
Залізодефіцитна анемія	Невідомо	Невідомо	0	0	1																																															
Гострий середній отит	Легкого ступеня	Повне одужання	1	0	0																																															
Гострий середній отит	Середнього ступеня	Повне одужання	0	1	1																																															
Стрептококова ангіна	Середнього ступеня	Повне одужання	0	0	1																																															
Блювання	Легкого ступеня	Повне одужання	1	1	1																																															
РАЗОМ			3	2	4																																															
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Це дослідження показало значно кращі результати лікування пацієнтів через 5 годин після разового застосування будесоніду, суспензії для небулайзера, або дексаметазону в порівнянні з плацебо. Результати в дітей із гострим крупом та помірним респіраторним дистресом, які отримували лікування будесонідом або дексаметазоном, були такими: 1) швидше клінічне покращення, а тому менша частка пацієнтів, яким рекомендована госпіталізація; 2) менша потреба в додатковому рацемічному EPI; 3) менший показник CS.</p> <p>Ці результати свідчать про можливість безпечного та ефективного застосування кортикостероїдів для лікування дітей в амбулаторних умовах та, у такий спосіб, знизити частоту госпіталізацій.</p>																																																			
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Підписано у програмі DocuSign:</p> <p>/підпис/ 97094F653B284D5...</p> <p><u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u></p> <p>(ПІБ)</p>																																																			

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

142

Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra Australia 5 Alma Road North Ryde New South Wales (NSW) 2113 Australia <u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<u>Manufacturer details in the CSR:</u> Astra Australia 5 Alma Road North Ryde NSW 2113 Australia <u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A double-blind randomised, comparative study of the effect of nebulised budesonide (Pulmicort®) and adrenaline in acute laryngo-tracheo-bronchitis (croup), Study 04-9272.
6. Clinical trial phase	IIIA
7. Clinical trial time frame	From 30 August 1993 through 05 July 1994
8. Countries where the clinical trial was conducted	Australia
9. Number of subjects	Planned: Approximately 80 Randomised: 67
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective was to compare the effects of adrenaline and budesonide via nebulisation on croup symptom score over a 24 hour period in children with acute or spasmodic croup.
11. Clinical trial design	National, multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, comparative study.

12. Key inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Age range ≥ 6 months and ≤ 5 years. • Acute or spasmodic croup, defined as a clinical syndrome consisting of inspiratory stridor, barking cough, hoarseness and signs of respiratory distress. • Croup symptom score ≥ 6.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	One dose of budesonide nebulising suspension, 2 mg in 4 mL.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	One dose of nebulised adrenaline 1:1000, 4 mL (4 ampoules).
15. Concomitant therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Other corticosteroids and adrenaline were allowed, if necessary, 2 hours after nebulisation of the study drug. • Other medication that was considered necessary for the patient's welfare could be used at the discretion of the investigator.
16. Efficacy endpoints	<p>The primary efficacy variable was the change in clinical croup symptom score from baseline to each time point during the study, compared across the 2 treatment groups.</p> <p>The secondary efficacy variables were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentage oxygen saturation at each stated time point (0 to 24 hours). • Duration of hospital stay. • Number of intubations. • Number of treatments with other steroids. • Number of subsequent adrenaline treatments.
17. Safety endpoints	Adverse event (AE) data.
18. Statistical methods	<p>The primary efficacy variable, total croup symptom score, was analysed using an analysis of covariance (ANCOVA), with centre and treatment as factors. The total croup score at 0 hours was taken as the baseline measurement (rather than the -0.5-hour score) and was a covariate in the analysis. Analyses were performed at each of the following time points: 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 12.0 and 24.0 hours. The 'last value extended' principle was applied to those patients who were discharged or withdrawn prior to the 24-hour assessment.</p> <p>The primary efficacy variable, total croup symptom score, was tested to see if there was a statistically significant change from baseline (0 hours) within each treatment group. Results were presented as mean change, standard error of the mean (SEM) and 95% confidence intervals of the change within treatment groups. A confidence interval which did not contain zero would mean a statistically significant change from baseline.</p> <p>The secondary variables were treated in the following manner:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The percentage oxygen saturation was analysed using ANCOVA, with centre and treatment as factors. The baseline

	<p>(0 hour) measurement was a covariate in the analysis and the last value extended principle was applied.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duration of hospital stay was analysed using an analysis of variance, with treatment and centre as factors. Results were presented as the mean difference with SEM, 95% confidence interval and p-value. <p>Descriptive statistics were presented for the number of intubations, subsequent treatments with other steroids or adrenaline, general health score, pulse and respiratory rate and AEs. The number of patients receiving subsequent treatments with steroids or adrenaline was analysed together using a chi-squared test. Results were presented as percentages with their corresponding p-values.</p>
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	<p>Sixty-seven patients were enrolled and randomised to treatment, of whom 66 received study treatment and 53 completed the study.</p> <p>The 66 children who received study treatment consisted of 61 Caucasian, 1 oriental and 4 children of other descent. Their ages ranged from 7.6 months to 71.6 months. The children who received budesonide did not differ in age, sex or duration of current croup attack from those children who received adrenaline (see Table 1).</p>

Table 1. Demographic variables for APT patients.

Characteristic		Budesonide (n=35)	Adrenaline (n=31)
Age (months)	Mean	20.9	24.9
	SD	12.7	12.5
	Min, Max	7.6, 71.6	8.6, 55.2
Sex	Male	23	22
	Female	12	9
Race	Caucasian	32	29
	Oriental	1	0
	Other	2	2
Height (cm)*	n	32	25
	Mean	84.6	92.0
	SD	10.3	13.7
	Min, Max	70, 119	73, 138
Weight (kg)	Mean	12.7	13.8
	SD	3.2	3.4
	Min, Max	9, 23	6, 20
	n	34	28
SBP (mmHg)*	Mean	98	101
	SD	11	18
	Min, Max	68, 126	62, 145
	n	34	28
DBP (mmHg)*	Mean	60	62
	SD	9	11
	Min, Max	44, 86	48, 100
	n	35	28
Pulse (b/min)*	Mean	144	142
	SD	17	15
	Min, Max	110, 183	120, 180
	n	31	26
Duration of current croup attack (hours)	Mean	31	26
	SD	21	21
	Min, Max	3, 96	2, 72

*Patients 102, 103, 106, 112, 113, 118, 120, 129, 226 had missing data for height

*Patients 106, 131, 210 had missing data for SBP, DBP and Pulse.

*Patient 229 had missing data for SBP and DBP.

APT = All Patients Treated.

At the time of admission, 22 children (62.9%) in the budesonide group had suffered croup for 1 to 4 days while 15 patients (48.4%) in the adrenaline group had croup symptoms for 1 day or more. The remaining children had croup symptoms for less than 24 hours.

20. Efficacy outcomes

Thirty-five patients received budesonide and 31 received adrenaline. Within each treatment group, there was a significant reduction in total croup symptom score from baseline at each time point. The mean total croup symptom score in the budesonide group was significantly reduced from 7.1 (0 hours, baseline) to 5.3 (0.5 hours), 4.6 (1.0 hour), 4.1 (1.5 hours), 3.8 (2.0 hours), 3.4 (12.0 hours) and 3.3 (24.0 hours). There was no significant difference in the reduction of total croup

	<p>symptom score between budesonide and adrenaline throughout the study after adjusting for baseline (ANCOVA). However, there appeared to be a slight tendency favouring adrenaline for improvement in the first hour (difference [adrenaline minus budesonide] = 0.7, p = 0.0848 at 0.5 hours; difference = 0.7, p = 0.0527 at 1.0 hour).</p> <p>The onset of action of budesonide was apparent within 30 minutes and was sustained for 2 hours, following a similar time course as adrenaline. However, the interpretation of results beyond 2 hours was difficult because a similar number of children in each treatment group (budesonide: 40%, adrenaline: 50%) required additional oral/intramuscular steroids or nebulised adrenaline after 2 hours.</p> <p>There was no significant difference in percentage oxygen saturation between budesonide and adrenaline treatment groups at any time point. No difference was observed between the 2 groups in the respiratory rate, pulse rate, duration of hospital stay and the number of children requiring additional steroids/adrenaline.</p>
21. Safety outcomes	<p>Both treatments were well tolerated. Seventeen percent of budesonide patients experienced side effects, which compared favourably with the adrenaline treated group (19%). The AEs reported were consistent with viral croup and there was no laryngopharyngeal effect reported. No child required intubation during the study, had a serious or severe AE, or had to discontinue the study because of an AE during the study period.</p>
22. Conclusion (findings)	<p>This study confirmed that 2 mg nebulised budesonide has similar clinical effects compared with 4 mg of nebulised adrenaline in treatment of acute upper airway obstruction in patients with moderately severe croup. Nebulised budesonide should be considered as an alternative to nebulised adrenaline as first-line therapy in this group of patients.</p>
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by: <i>Jayakumar Gurunathan</i> 97094F653B284D5...</p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <p>_____</p> <p>(full name)</p>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Докладна інформація про власника реєстраційного посвідчення (МАН) у звіті про клінічне дослідження (ЗКД):</u> Астра Острелія (Astra Australia) 5 Алма Роуд Норт Райд Новий Південний Уельс (NSW) 2113 Австралія (5 Alma Road, North Ryde, New South Wales (NSW) 2113, Australia) <u>Поточна докладна інформація про МАН:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Докладна інформація про виробника в ЗКД:</u> Астра Острелія (Astra Australia) 5 Алма Роуд Норт Райд NSW 2113 Австралія (5 Alma Road, North Ryde, NSW 2113, Australia) <u>Поточна докладна інформація про виробника:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, порівняльне дослідження впливу будесоніду для небулайзера (Пульмікорт®) та адреналіну при гострому ларинготрахеобронхіті (круп), дослідження 04-9272.
6. Фаза клінічного випробування	ІІІА
7. Період проведення клінічного випробування	3 30 серпня 1993 р. по 05 липня 1994 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Приблизно 80 Рандомізовано: 67
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було порівняти вплив адреналіну та будесоніду за допомогою розпилення на оцінку симптомів крупу впродовж 24 годин у дітей з гострим або спазматичним крупом.
11. Дизайн клінічного випробування	Загальнонаціональне, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, у паралельних групах, порівняльне дослідження.

168

12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Віковий діапазон ≥ 6 місяців та ≤ 5 років. • Гострий або спазматичний круп, який визначається як клінічний синдром, що складається з інспіраторного стридору, гавкаючого кашлю, захриплості та ознак респіраторного дистресу. • Оцінка симптомів крупу ≥ 6.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одна доза будесоніду, суспензії для небулайзера, 2 мг у 4 мл.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Одна доза адреналіну для небулайзера 1:1000, 4 мл (4 ампули).
15. Супутня терапія	<ul style="list-style-type: none"> • За потреби дозволялося застосування інших кортикостероїдів та адреналіну через 2 години після розпилення досліджуваного препарату. • Інші лікарські засоби, які вважалися необхідними для благополуччя пацієнта, могли застосовуватися за рішенням дослідника.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинною змінною ефективності була зміна оцінки клінічних симптомів крупу від вихідного рівня для кожного контрольного моменту часу впродовж дослідження у порівнянні між 2 групами лікування.</p> <p>Вторинними змінними ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсоток сатурації киснем для кожного контрольного моменту часу (0–24 годин). • Тривалість госпіталізації. • Кількість інтубацій. • Кількість курсів лікування іншими стероїдами. • Кількість подальших введень адреналіну.
17. Критерії оцінки безпеки	Дані щодо небажаних явищ (НЯ).
18. Статистичні методи	<p>Первинну змінну ефективності, загальну оцінку симптомів крупу аналізували з використанням коваріаційного аналізу (ANCOVA) з центром обробки даних та видом лікування як факторів. Загальна оцінка крупу через 0 годин була використана як початкове вимірювання (а не оцінка через -0,5 год) та була коваріатом в аналізі. Аналізи проводилися в кожній з таких контрольних моментів часу: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 12,0 та 24,0 годин. Принцип «розширення останнього значення» застосовувався до тих пацієнтів, які були виписані або виключені з дослідження до оцінки через 24 години.</p> <p>Було протестовано первинну змінну ефективності, загальну оцінку симптомів, щоб побачити, чи була статистично значуща зміна від вихідного рівня (0 годин) в кожній групі лікування. Результати були представлені як середня зміна, стандартна помилка середнього значення (SEM) та 95% довірчі інтервали зміни в групах лікування. Довірчий інтервал, який не містить нуля, означав би статистично значущу зміну від вихідного рівня.</p> <p>Вторинні змінні оцінювали у такий спосіб:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відсоток сатурації киснем аналізували з використанням ANCOVA, з центром обробки даних та видом лікування як факторів. Початковим (0 год) вимірюванням була коваріата в аналізі з використанням принципу «розширення останнього значення».

	<ul style="list-style-type: none"> • Тривалість госпіталізації аналізували з використанням дисперсійного аналізу з видом лікування та центром обробки даних як факторів. Результати були представлені як середня різниця з SEM, 95% довірчим інтервалом та р-значенням. <p>Описову статистику використовували для представлення кількості інтубацій, подальших курсів лікування іншими стероїдами або адреналіном, оцінки загального стану здоров'я, частоти пульсу та дихання, а також НЯ. Кількість пацієнтів, які отримували подальше лікування стероїдами або адреналіном, аналізували з використанням критерію хі-квадратів. Результати були представлені як відсотки з їхніми відповідними р-значеннями.</p>																																																																																
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Шістдесят сім пацієнтів були включені в дослідження та рандомізовані для лікування, з яких 66 отримували досліджуване лікування, а завершили дослідження 53 пацієнти.</p> <p>До 66 дітей, які отримували досліджуване лікування, входили 61 дитина європейської раси, 1 дитина східного походження та 4 дитини іншого етнічного походження. Їхній вік становив від 7,6 місяця до 71,6 місяця. Діти, які отримували будесонід, не відрізнялися за віком, статтю або тривалістю поточного нападу крупу від дітей, які отримували адреналін (див. таблицю 1).</p>																																																																																
	<p>Таблиця 1. Демографічні змінні для популяції всіх пацієнтів, які отримували лікування (АРТ).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Характеристика</th> <th>Будесонід (n=35)</th> <th>Адреналін (n=31)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Вік (місяців)</td> <td>Середнє значення</td> <td>20,9</td> <td>24,9</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>12,7</td> <td>12,5</td> </tr> <tr> <td>Мін., Макс.</td> <td>7,6; 71,6</td> <td>8,6; 55,2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Стать</td> <td>Чоловіча</td> <td>23</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td>12</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Раса</td> <td>Європейська</td> <td>32</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Інша</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Зріст (см)*</td> <td>n</td> <td>32</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>84,6</td> <td>92,0</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>10,3</td> <td>13,7</td> </tr> <tr> <td>Мін., Макс.</td> <td>70; 119</td> <td>73; 138</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Маса тіла (кг)</td> <td>Середнє значення</td> <td>12,7</td> <td>13,8</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>3,2</td> <td>3,4</td> </tr> <tr> <td>Мін., Макс.</td> <td>9; 23</td> <td>6; 20</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">SAT (мм рт. ст.)*</td> <td>n</td> <td>34</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>98</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>11</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Мін., Макс.</td> <td>68; 126</td> <td>62; 145</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">ДАТ (мм рт. ст.)*</td> <td>n</td> <td>34</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>60</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>9</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Характеристика		Будесонід (n=35)	Адреналін (n=31)	Вік (місяців)	Середнє значення	20,9	24,9	СВ	12,7	12,5	Мін., Макс.	7,6; 71,6	8,6; 55,2	Стать	Чоловіча	23	22	Жіноча	12	9	Раса	Європейська	32	29	Монголоїдна раса	1	0	Інша	2	2	Зріст (см)*	n	32	25	Середнє значення	84,6	92,0	СВ	10,3	13,7	Мін., Макс.	70; 119	73; 138	Маса тіла (кг)	Середнє значення	12,7	13,8	СВ	3,2	3,4	Мін., Макс.	9; 23	6; 20	SAT (мм рт. ст.)*	n	34	28	Середнє значення	98	101	СВ	11	18	Мін., Макс.	68; 126	62; 145	ДАТ (мм рт. ст.)*	n	34	28	Середнє значення	60	62	СВ	9	11			
Характеристика		Будесонід (n=35)	Адреналін (n=31)																																																																														
Вік (місяців)	Середнє значення	20,9	24,9																																																																														
	СВ	12,7	12,5																																																																														
	Мін., Макс.	7,6; 71,6	8,6; 55,2																																																																														
Стать	Чоловіча	23	22																																																																														
	Жіноча	12	9																																																																														
Раса	Європейська	32	29																																																																														
	Монголоїдна раса	1	0																																																																														
	Інша	2	2																																																																														
Зріст (см)*	n	32	25																																																																														
	Середнє значення	84,6	92,0																																																																														
	СВ	10,3	13,7																																																																														
	Мін., Макс.	70; 119	73; 138																																																																														
Маса тіла (кг)	Середнє значення	12,7	13,8																																																																														
	СВ	3,2	3,4																																																																														
	Мін., Макс.	9; 23	6; 20																																																																														
SAT (мм рт. ст.)*	n	34	28																																																																														
	Середнє значення	98	101																																																																														
	СВ	11	18																																																																														
	Мін., Макс.	68; 126	62; 145																																																																														
ДАТ (мм рт. ст.)*	n	34	28																																																																														
	Середнє значення	60	62																																																																														
	СВ	9	11																																																																														

	<table border="0"> <tr> <td>Мін., Макс.</td> <td>44; 86</td> <td>48; 100</td> </tr> <tr> <td>Пульс (ударів/хвилину)*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>35</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>144</td> <td>142</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>17</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Мін., Макс.</td> <td>110; 183</td> <td>120; 180</td> </tr> <tr> <td>Тривалість поточного нападу крупу (годин)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>31</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>21</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Мін., Макс.</td> <td>3; 96</td> <td>2; 72</td> </tr> </table> <p>* У пацієнтів 102, 103, 106, 112, 113, 118, 120, 129, 226 дані щодо зросту були відсутні * У пацієнтів 106, 131, 210 були відсутні дані щодо САТ, ДАТ та пульсу. * У пацієнта 229 були відсутні дані щодо САТ та ДАТ.</p> <p>АРТ — усі пацієнти, які отримали лікування. На момент госпіталізації 22 дітей (62,9%) у групі застосування будесоніду страждали крупом від 1 до 4 днів, водночас 15 пацієнтів (48,4%) у групі застосування адреналіну мали симптоми крупу впродовж 1 дня або довше. У решти дітей симптоми крупу спостерігалися менше ніж 24 годин.</p>	Мін., Макс.	44; 86	48; 100	Пульс (ударів/хвилину)*			n	35	28	Середнє значення	144	142	СВ	17	15	Мін., Макс.	110; 183	120; 180	Тривалість поточного нападу крупу (годин)			Середнє значення	31	26	СВ	21	21	Мін., Макс.	3; 96	2; 72
Мін., Макс.	44; 86	48; 100																													
Пульс (ударів/хвилину)*																															
n	35	28																													
Середнє значення	144	142																													
СВ	17	15																													
Мін., Макс.	110; 183	120; 180																													
Тривалість поточного нападу крупу (годин)																															
Середнє значення	31	26																													
СВ	21	21																													
Мін., Макс.	3; 96	2; 72																													
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Тридцять п'ять пацієнтів отримували будесонід, а 31 — адреналін. У кожній групі лікування спостерігалось значне зниження загальної оцінки симптомів крупу в порівнянні з вихідним рівнем для кожного контрольного моменту часу. Середня загальна оцінка симптомів крупу у групі застосування будесоніду була значно знижена з 7,1 (0 годин, вихідний рівень) до 5,3 (0,5 години), 4,6 (1,0 годин), 4,1 (1,5 години), 3,8 (2,0 години), 3,4 (12,0 години) та 3,3 (24,0 години). Не було значущої різниці в зниженні загальної оцінки симптомів крупу між групами застосування будесоніду та адреналіну протягом усього дослідження після поправки на вихідний рівень (ANCOVA). Однак встановлена невелика тенденція на користь адреналіну щодо покращення в першу годину (різниця [адреналін мінус будесонід] = 0,7, $p = 0,0848$ через 0,5 години; різниця = 0,7, $p = 0,0527$ через 1,0 години).</p> <p>Очевидний початок дії будесоніду починався протягом 30 хвилин та тривав протягом 2 годин після того ж періоду часу, що й адреналін. Однак інтерпретація результатів через 2 години була складною, оскільки в кожній групі лікування була подібна кількість дітей (будесонід: 40%, адреналін: 50%), яка потребувала застосування додаткових пероральних/внутрішньом'язових стероїдів або адреналіну для небулайзера через 2 години.</p> <p>Не було значної різниці у відсотковому значенні сатурації киснем між групами лікування будесонідом та адреналіном у жоден контрольний момент часу. Між двома групами не спостерігалось відмінностей в частоті дихання, частоті пульсу, тривалості госпіталізації та кількості дітей, які потребували застосування додаткових стероїдів/адреналіну.</p>																														
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Обидва варіанти лікування добре переносилися. У сімнадцяти відсотків пацієнтів, які отримували будесонід, відмічалися побічні ефекти, що було більш сприятливим у порівнянні з групою лікування адреналіном (19%). Повідомлювані НЯ відповідали вірусному крупу; про ларінгофарінгеальний вплив не повідомлялося. Жодна дитина не потребувала інтубації під час дослідження, не мала серйозних або тяжких НЯ або змушена була припинити участь у дослідженні через НЯ під час періоду дослідження.</p>																														

151

22. Висновок (заключення)	Це дослідження підтвердило, що будесонід для небулайзера в дозі 2 мг має подібні клінічні ефекти в порівнянні з адреналіном для небулайзера в дозі 4 мг для лікування гострої обструкції верхніх дихальних шляхів у пацієнтів із помірно-тяжким крупом. Будесонід для небулайзера слід розглядати як альтернативу адреналіну для небулайзера як терапію першої лінії в цій групі пацієнтів
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra Australia Astra Pharmaceuticals Pty Ltd 5 Alma Road North Ryde New South Wales (NSW) 2113 Australia</p> <p><u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><u>Manufacturer details in the CSR:</u> Astra Australia Astra Pharmaceuticals Pty Ltd 5 Alma Road North Ryde NSW 2113 Australia</p> <p><u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A double-blind, randomised, placebo-controlled study of the effect of the nebulised budesonide (Pulmicort™) in laryngo-tracheo-bronchitis (croup), Study 04-9294.
6. Clinical trial phase	IIIA
7. Clinical trial time frame	From March 1994 through April 1996
8. Countries where the clinical trial was conducted	Australia
9. Number of subjects	Planned: 86 Actual: 83
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective was to compare the effects of repeated administration of nebulised budesonide and placebo on total croup symptom score, in children with acute or spasmodic croup.

11. Clinical trial design	National, single-centre, Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study.
12. Key inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Age range ≥ 6 months and ≤ 8 years. • Acute or spasmodic croup, defined as clinical syndrome consisting of inspiratory stridor, barking cough, hoarseness and signs of respiratory distress. • Stable (2 consecutive, consistent scores in the hour prior to entry) croup symptom score ≥ 4.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Budesonide nebulising suspension, 2 mg/4 mL every 12 hours for up to 36 hours (4 doses) or until discharge from hospital (whichever occurred first).
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo (nebulising suspension minus budesonide), 4 mL every 12 hours for up to 36 hours (4 doses) or until discharge from hospital (whichever occurred first).
15. Concomitant therapy	Nebulised adrenaline was allowed during the study if considered necessary by the treating physician. Other medication considered necessary for the welfare of the patient was given at the discretion of the investigator.
16. Efficacy endpoints	<p>The primary efficacy variable was the total croup score.</p> <p>The secondary measures of efficacy were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duration of hospital stay. • Relapse rate. • Percentage of oxygen saturation. • Number of intubations. • Number of adrenaline treatments.
17. Safety endpoints	Adverse event (AE) data.
18. Statistical methods	<p>The primary efficacy variable, the total croup symptom score, was analysed using a repeated measures analysis of variance (ANOVA) model to account for the variation in scores over time. Comparisons were made to see if there was a statistically significant change from baseline (0 hour) within each treatment group and whether there was a significant difference between treatments at each assessment.</p> <p>The percentage oxygen saturation was presented as descriptive statistics for the available patients at each assessment since many patients received the nebulised drug with oxygen instead of atmospheric air.</p> <p>Where duration of hospital stay was calculated, it was analysed on a logarithmic scale using ANOVA with treatment as a factor. Results were presented as geometric means with 95% confidence intervals and p-values.</p> <p>Descriptive statistics were presented for the number of adrenaline treatments, and the number of patients completing each administration of study therapy.</p> <p>It was originally stated that relapse rate would be defined as readmission within 3 days of completing treatment. The actual data collected on the case report form identified patients requiring further medical intervention, rather than readmission, within 3 days. Relapse rates for each treatment were, therefore, not presented.</p>

	Descriptive statistics were presented for AE data.																																																																																																		
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	<p>Eighty-three patients were randomised to treatment, of whom 82 completed the study and were included in the APT analysis.</p> <p>The demographic variables for the all patients treated (APT) analysis are summarised in Table 3. The 2 groups appeared to be well matched in terms of their demographic variables. Overall, the 82 patients (64 males) had a mean \pm standard deviation (SD) age of 27 ± 21 (range 6 to 93) months and the mean \pm SD duration of the current croup attack was 25 ± 29 (range 1 to 96) hours.</p> <p>Table 3. Demographic variables of APT patients.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Characteristic</th> <th>Budesonide (n=42)</th> <th>Placebo (n=40)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Age (months)</td> <td>Mean</td> <td>27.1</td> <td>25.8</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>17.3</td> <td>12.1</td> </tr> <tr> <td>Min</td> <td>6</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Max</td> <td>93</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Sex</td> <td>Male</td> <td>32</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>10</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Race</td> <td>Caucasian</td> <td>42</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Oriental</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Height (cm)[#]</td> <td>Mean</td> <td>85.0</td> <td>80.7</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>29.4</td> <td>16.9</td> </tr> <tr> <td>Min</td> <td>47</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Max</td> <td>136</td> <td>109</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Weight (kg)</td> <td>Mean</td> <td>14.0</td> <td>13.5</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>4.2</td> <td>3.0</td> </tr> <tr> <td>Min</td> <td>9</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Max</td> <td>30</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Pulse (beats/min)[®]</td> <td>Mean</td> <td>139.4</td> <td>129.9</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>18.0</td> <td>14.9</td> </tr> <tr> <td>Min</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Max</td> <td>180</td> <td>170</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">SBP (mmHg)[*]</td> <td>Mean</td> <td>105.5</td> <td>114.9</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>22.7</td> <td>17.6</td> </tr> <tr> <td>Min</td> <td>76</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>Max</td> <td>138</td> <td>147</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">DBP (mmHg)[*]</td> <td>Mean</td> <td>58.7</td> <td>62.7</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>16.4</td> <td>7.7</td> </tr> <tr> <td>Min</td> <td>36</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Max</td> <td>77</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table> <p># Height was only measured for 16 patients (Budesonide = 6, Placebo = 10). ® Pulse was only measured for 70 patients (Budesonide = 35, Placebo = 35). * SBP/DBP was only measured for 15 patients (Budesonide = 6, Placebo = 9).</p> <p>The croup history of patients included in the APT analysis is shown in Table 4.</p>			Characteristic		Budesonide (n=42)	Placebo (n=40)	Age (months)	Mean	27.1	25.8	SD	17.3	12.1	Min	6	9	Max	93	52	Sex	Male	32	32	Female	10	8	Race	Caucasian	42	38	Oriental	0	2	Height (cm) [#]	Mean	85.0	80.7	SD	29.4	16.9	Min	47	50	Max	136	109	Weight (kg)	Mean	14.0	13.5	SD	4.2	3.0	Min	9	8	Max	30	19	Pulse (beats/min) [®]	Mean	139.4	129.9	SD	18.0	14.9	Min	100	100	Max	180	170	SBP (mmHg) [*]	Mean	105.5	114.9	SD	22.7	17.6	Min	76	96	Max	138	147	DBP (mmHg) [*]	Mean	58.7	62.7	SD	16.4	7.7	Min	36	50	Max	77	75
Characteristic		Budesonide (n=42)	Placebo (n=40)																																																																																																
Age (months)	Mean	27.1	25.8																																																																																																
	SD	17.3	12.1																																																																																																
	Min	6	9																																																																																																
	Max	93	52																																																																																																
Sex	Male	32	32																																																																																																
	Female	10	8																																																																																																
Race	Caucasian	42	38																																																																																																
	Oriental	0	2																																																																																																
Height (cm) [#]	Mean	85.0	80.7																																																																																																
	SD	29.4	16.9																																																																																																
	Min	47	50																																																																																																
	Max	136	109																																																																																																
Weight (kg)	Mean	14.0	13.5																																																																																																
	SD	4.2	3.0																																																																																																
	Min	9	8																																																																																																
	Max	30	19																																																																																																
Pulse (beats/min) [®]	Mean	139.4	129.9																																																																																																
	SD	18.0	14.9																																																																																																
	Min	100	100																																																																																																
	Max	180	170																																																																																																
SBP (mmHg) [*]	Mean	105.5	114.9																																																																																																
	SD	22.7	17.6																																																																																																
	Min	76	96																																																																																																
	Max	138	147																																																																																																
DBP (mmHg) [*]	Mean	58.7	62.7																																																																																																
	SD	16.4	7.7																																																																																																
	Min	36	50																																																																																																
	Max	77	75																																																																																																

		Table 4. Croup history of patients included in the APT analysis.																												
		Budesonide (n=42)	Placebo (n=40)																											
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of Croup*</th> <th>Budesonide (n=42)</th> <th>Placebo (n=40)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acute laryngotracheobronchitis</td> <td>34</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Spasmodic croup</td> <td>7</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Duration current croup attack (h)</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>25.9</td> <td>23.9</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>21.0</td> <td>19.7</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>22.0</td> <td>18.0</td> </tr> <tr> <td>Min</td> <td>2.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>Max</td> <td>96.0</td> <td>96.0</td> </tr> </tbody> </table>		Type of Croup*	Budesonide (n=42)	Placebo (n=40)	Acute laryngotracheobronchitis	34	36	Spasmodic croup	7	4	Duration current croup attack (h)			Mean	25.9	23.9	SD	21.0	19.7	Median	22.0	18.0	Min	2.0	1.0	Max	96.0	96.0
Type of Croup*	Budesonide (n=42)	Placebo (n=40)																												
Acute laryngotracheobronchitis	34	36																												
Spasmodic croup	7	4																												
Duration current croup attack (h)																														
Mean	25.9	23.9																												
SD	21.0	19.7																												
Median	22.0	18.0																												
Min	2.0	1.0																												
Max	96.0	96.0																												
		* Patient 003, Budesonide, had missing data for type of croup.																												
20. Efficacy outcomes	<p>Two hours after the first nebulised dose, both the budesonide and placebo groups showed a similar and significant improvement in croup symptoms, as indicated by the change from baseline in the mean \pm standard error of the mean (SEM) total croup symptom scores (budesonide: -1.4 ± 0.4; placebo: -1.0 ± 0.2) and by the fact that the croup scores of the budesonide and placebo groups were not significantly different. By 6 hours, the mean \pm SEM change from baseline in budesonide-treated children had increased further, whereas in the placebo group there was no further change (budesonide: -2.3 ± 0.3; placebo: -0.8 ± 0.3). The mean \pm SEM total croup score in the budesonide group was significantly lower than in the placebo group ($p = 0.0006$). These differences were similarly evident at 12 hours (budesonide: -2.4 ± 0.4; placebo: -1.3 ± 0.3; $p = 0.009$) and 24 hours (budesonide: -2.5 ± 0.4; placebo: -1.5 ± 0.3; $p = 0.03$). There was no significant difference between the budesonide and placebo groups in terms of the number of patients completing each administration of study therapy.</p> <p>There was no difference between budesonide- and placebo-treated patients in terms of oxygen saturation, the duration of hospital stay, the number receiving additional adrenaline or in the number of occasions on which adrenaline was administered. No patients were intubated.</p> <p>For budesonide and placebo groups, the number of patients requiring further medical intervention for croup within 3 days of completing treatment was 1 and 8, respectively. This difference was statistically significant ($p = 0.013$).</p>																													
21. Safety outcomes	<p>Eight patients experienced AEs that warranted their withdrawal from the study. Two patients experienced increased respiratory distress, and in one of these cases, the respiratory distress was considered severe in intensity and serious in nature. The remaining 6 patients discontinued due to emotional distress. In these cases, the emotional distress was as a result of placing the nebuliser mask over the face of the child. The mode of administration of the study drug may also have been responsible, either directly or indirectly, for some of the most commonly reported AEs (ie, emotional lability, vomiting and mental distress).</p>																													
22. Conclusion (findings)	<p>In conclusion, administration via a nebuliser of 2 mg budesonide at 12-hourly intervals was more effective than placebo in reducing total croup symptom scores in children with acute or spasmodic croup.</p>																													

Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by: <i>Jayakumar Gurunathan</i> 97094F653B284D5...</p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>
--	--



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Дані власника реєстраційного посвідчення (ВРП), зазначені у звіті про клінічне випробування (ЗКВ):</u> Астра Австралія (Astra Australia) Астра Фармасьютікалс Пті Лтд (Astra Pharmaceuticals Pty Ltd) 5 Альма Роуд, Норт Райд, Новий Південний Уельс, 2113, Австралія (5 Alma Road North Ryde New South Wales (NSW) 2113 Australia) <u>Дані ВРП на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje Sweden)
3. Виробник	<u>Дані виробника, зазначені у ЗКВ:</u> Астра Австралія Астра Фармасьютікалс Пті Лтд 5 Альма Роуд, Норт Райд, Новий Південний Уельс, 2113, Австралія <u>Дані виробника на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ SE-151 85 Содертал'є, Швеція
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване випробування з оцінки ефективності розпиленого будесоніду (Пульмікорт [Pulmicort™]) при ларинготрахеобронхіті (крупі); випробування 04-9294.
6. Фаза клінічного випробування	ІІІА
7. Період проведення клінічного випробування	З березня 1994 року по квітень 1996 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 86 Фактична: 83
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою випробування було визначити вплив повторного застосування розпиленого будесоніду порівняно з плацебо на загальний показник оцінки симптомів крупу в дітей із гострим або спазматичним крупом.

11. Дизайн клінічного випробування	Національне, одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Вік у діапазоні від ≥ 6 місяців до ≤ 8 років. • Гострий або спазматичний круп, що визначається як клінічний синдром, який складається з таких симптомів як інспіраторний стридор, гавкаючий кашель, охриплість голосу та ознаки респіраторного дистресу. • Стабільний показник оцінки симптомів крупу ≥ 4 (стабільні показники при 2 послідовних оцінюваннях протягом години до включення у випробування).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід, суспензія для розпилення, 2 мг/4 мл кожні 12 годин протягом 36 годин (4 дози) або до виписки з лікарні (залежно від того, що відбудеться раніше).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (суспензія для розпилення, що не містить будесонід), 4 мл кожні 12 годин протягом 36 годин (4 дози) або до виписки з лікарні (залежно від того, що відбудеться раніше).
15. Супутня терапія	Протягом випробування дозволялося за потреби застосовувати розпилений адреналін, якщо лікар вважав це за необхідне. Інші ліки, потрібні для хорошого самопочуття пацієнта, застосовувалися на розсуд дослідника.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинним критерієм ефективності був загальний показник оцінки крупу. Вторинними критеріями ефективності були: <ul style="list-style-type: none"> • Тривалість перебування в лікарні • Частота рецидивів • Відсоткове значення кисневої сатурації • Кількість випадків інтубації • Кількість випадків застосування адреналіну
17. Критерії оцінки безпеки	Дані щодо небажаних явищ (НЯ).
18. Статистичні методи	<p>Основний критерій ефективності (загальний показник оцінки симптомів крупу) аналізувався із застосуванням моделі дисперсійного аналізу повторних вимірювань (ANOVA), де враховується динаміка змін показників. При кожному оцінюванні проводилися порівняння, щоб з'ясувати, чи є статистично значущі зміни від вихідного рівня (0 годин) у кожній групі лікування та чи є суттєва різниця між застосованими препаратами.</p> <p>При кожному оцінюванні відсоткове значення кисневої сатурації оцінювалося методами описової статистики у тих пацієнтів, яких це стосувалося, оскільки багато пацієнтів отримували розпилений лікарський засіб із киснем замість атмосферного повітря.</p> <p>У разі розрахунку тривалості госпіталізації аналіз проводився за допомогою логарифмічної шкали із застосуванням ANOVA, де фактором був застосований препарат. Результати були представлені у вигляді середніх геометричних із 95 % довірчими інтервалами та р-значеннями. Методи описової статистики застосовувалися для аналізу кількості випадків застосування адреналіну та кількості пацієнтів, які завершили кожен сеанс досліджуваної терапії. Спочатку було зазначено, що частота рецидивів визначатиметься на підставі повторної госпіталізації протягом 3 днів після завершення лікування. Фактичні дані, отримані з індивідуальних реєстраційних форм, дозволили виявити пацієнтів, які протягом 3 днів потребували подальшого медичного втручання, а не повторної госпіталізації. Отже, частоту рецидивів при застосуванні</p>

	кожного з препаратів не було представлено. Дані щодо НЯ аналізувалися методами описової статистики.																																																																																																		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Для отримання лікування були рандомізовані 83 пацієнти, 82 з яких завершили випробування та були включені в аналіз даних у вибірці всіх пацієнтів, які отримували лікування (АРТ). Демографічні показники для аналізу даних усіх пацієнтів, які отримували лікування (АРТ), наведено в Таблиці 3. Демографічні показники пацієнтів 2 груп були цілком зіставними. Загалом, середній вік 82 пацієнтів (64 пацієнти чоловічої статі) \pm стандартне відхилення (SD) становив 27 ± 21 місяців (у діапазоні від 6 до 93), середня тривалість поточного нападу крупу \pm SD становила 25 ± 29 годин (у діапазоні від 1 до 96).</p> <p>Таблиця 3. Демографічні показники всіх пацієнтів у вибірці АРТ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Характеристика</th> <th>Будесонід (n=42)</th> <th>Плацебо (n=40)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Вік (місяців)</td> <td>Середнє значення</td> <td>27,1</td> <td>25,8</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>17,3</td> <td>12,1</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>6</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>93</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Стать</td> <td>Чоловіча</td> <td>32</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td>10</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Раса</td> <td>Європеоїдна</td> <td>42</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Зріст (см)*</td> <td>Середнє значення</td> <td>85,0</td> <td>80,7</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>29,4</td> <td>16,9</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>47</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>136</td> <td>109</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Маса тіла (кг)</td> <td>Середнє значення</td> <td>14,0</td> <td>13,5</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>4,2</td> <td>3,0</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>9</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>30</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Пульс (ударів/хв)*</td> <td>Середнє значення</td> <td>139,4</td> <td>129,9</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>18,0</td> <td>14,9</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>180</td> <td>170</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Систолічний артеріальний тиск (САТ) (мм рт. ст.)*</td> <td>Середнє значення</td> <td>105,5</td> <td>114,9</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>22,7</td> <td>17,6</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>76</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>138</td> <td>147</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) (мм рт. ст.)*</td> <td>Середнє значення</td> <td>58,7</td> <td>62,7</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>16,4</td> <td>7,7</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>36</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>77</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table> <p># Зріст було виміряно лише у 16 пацієнтів (будесонід = 6, плацебо = 10). @ Пульс було виміряно лише у 70 пацієнтів (будесонід = 35, плацебо = 35). * САТ/ДАТ було виміряно лише у 15 пацієнтів (будесонід = 6, плацебо = 9).</p>			Характеристика		Будесонід (n=42)	Плацебо (n=40)	Вік (місяців)	Середнє значення	27,1	25,8	SD	17,3	12,1	Мін.	6	9	Макс.	93	52	Стать	Чоловіча	32	32	Жіноча	10	8	Раса	Європеоїдна	42	38	Монголоїдна	0	2	Зріст (см)*	Середнє значення	85,0	80,7	SD	29,4	16,9	Мін.	47	50	Макс.	136	109	Маса тіла (кг)	Середнє значення	14,0	13,5	SD	4,2	3,0	Мін.	9	8	Макс.	30	19	Пульс (ударів/хв)*	Середнє значення	139,4	129,9	SD	18,0	14,9	Мін.	100	100	Макс.	180	170	Систолічний артеріальний тиск (САТ) (мм рт. ст.)*	Середнє значення	105,5	114,9	SD	22,7	17,6	Мін.	76	96	Макс.	138	147	Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) (мм рт. ст.)*	Середнє значення	58,7	62,7	SD	16,4	7,7	Мін.	36	50	Макс.	77	75
Характеристика		Будесонід (n=42)	Плацебо (n=40)																																																																																																
Вік (місяців)	Середнє значення	27,1	25,8																																																																																																
	SD	17,3	12,1																																																																																																
	Мін.	6	9																																																																																																
	Макс.	93	52																																																																																																
Стать	Чоловіча	32	32																																																																																																
	Жіноча	10	8																																																																																																
Раса	Європеоїдна	42	38																																																																																																
	Монголоїдна	0	2																																																																																																
Зріст (см)*	Середнє значення	85,0	80,7																																																																																																
	SD	29,4	16,9																																																																																																
	Мін.	47	50																																																																																																
	Макс.	136	109																																																																																																
Маса тіла (кг)	Середнє значення	14,0	13,5																																																																																																
	SD	4,2	3,0																																																																																																
	Мін.	9	8																																																																																																
	Макс.	30	19																																																																																																
Пульс (ударів/хв)*	Середнє значення	139,4	129,9																																																																																																
	SD	18,0	14,9																																																																																																
	Мін.	100	100																																																																																																
	Макс.	180	170																																																																																																
Систолічний артеріальний тиск (САТ) (мм рт. ст.)*	Середнє значення	105,5	114,9																																																																																																
	SD	22,7	17,6																																																																																																
	Мін.	76	96																																																																																																
	Макс.	138	147																																																																																																
Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) (мм рт. ст.)*	Середнє значення	58,7	62,7																																																																																																
	SD	16,4	7,7																																																																																																
	Мін.	36	50																																																																																																
	Макс.	77	75																																																																																																

	<p>Дані щодо перебігу крупу у пацієнтів, включених в аналіз у вибірці АРТ, зазначено в Таблиці 4.</p> <p>Таблиця 4. Дані щодо перебігу крупу у пацієнтів, включених в аналіз у вибірці АРТ</p> <table border="1" data-bbox="577 280 1265 629"> <thead> <tr> <th></th> <th>Будесонід (n=42)</th> <th>Плацебо (n=40)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Тип крупу*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Гострий ларинготрахеобронхіт</td> <td>34</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Спазматичний круп</td> <td>7</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Тривалість поточного нападу крупу (год)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>25,9</td> <td>23,9</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>21,0</td> <td>19,7</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>22,0</td> <td>18,0</td> </tr> <tr> <td>Мін.</td> <td>2,0</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td>Макс.</td> <td>96,0</td> <td>96,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>* У пацієнта 003 з групи будесоніду були відсутні дані щодо типу крупу.</p>		Будесонід (n=42)	Плацебо (n=40)	Тип крупу*			Гострий ларинготрахеобронхіт	34	36	Спазматичний круп	7	4	Тривалість поточного нападу крупу (год)			Середнє значення	25,9	23,9	SD	21,0	19,7	Медіана	22,0	18,0	Мін.	2,0	1,0	Макс.	96,0	96,0
	Будесонід (n=42)	Плацебо (n=40)																													
Тип крупу*																															
Гострий ларинготрахеобронхіт	34	36																													
Спазматичний круп	7	4																													
Тривалість поточного нападу крупу (год)																															
Середнє значення	25,9	23,9																													
SD	21,0	19,7																													
Медіана	22,0	18,0																													
Мін.	2,0	1,0																													
Макс.	96,0	96,0																													
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Через 2 години після розпилення першої дози в обох групах (будесоніду та плацебо) спостерігалось зіставне суттєве покращення симптомів крупу, що визначалося за зміною середнього загального показника оцінки симптомів крупу від вихідного рівня \pm стандартна помилка середнього значення (SEM) (будесонід: $-1,4 \pm 0,4$; плацебо: $-1,0 \pm 0,2$), а також за тим фактом, що показники оцінки крупу в групах будесоніду та плацебо суттєво не відрізнялися. Через 6 годин зміни середнього показника від вихідного рівня \pm SEM у дітей, яким застосовували будесонід, були ще суттєвішими, тоді як у групі плацебо подальших змін не відзначалося (будесонід: $-2,3 \pm 0,3$; плацебо: $-0,8 \pm 0,3$). Середній загальний показник оцінки крупу \pm SEM у групі будесоніду був значно нижчим, ніж у групі плацебо ($p = 0,0006$). Ці відмінності були однаково очевидними через 12 годин (будесонід: $-2,4 \pm 0,4$; плацебо: $-1,3 \pm 0,3$; $p = 0,009$) та 24 години (будесонід: $-2,5 \pm 0,4$; плацебо: $-1,5 \pm 0,3$; $p = 0,03$). Не виявлено суттєвої різниці між групами застосування будесоніду та плацебо у кількості пацієнтів, які завершили кожен сеанс досліджуваної терапії. Не виявлено різниці між групами будесоніду та плацебо у кисневій сатурації, тривалості госпіталізації, кількості пацієнтів, які додатково отримували адреналін, або кількості випадків застосування адреналіну. Жодному пацієнту не проводили інтубацію. У групах будесоніду та плацебо кількість пацієнтів, які потребували подальшого медичного втручання з приводу крупу в 3-денний період після завершення лікування, становила 1 та 8, відповідно. Ця різниця була статистично значущою ($p = 0,013$).</p>																														
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У 8 пацієнтів виникли НЯ, які стали причиною їх виключення з випробування. У 2 пацієнтів розвився значний респіраторний дистрес, причому в одному з цих випадків його було визнано тяжким за інтенсивністю та серйозним за характером. Решта 6 пацієнтів припинили лікування через емоційний стрес. У цих випадках емоційний стрес був спричинений надяганням маски небулайзера на обличчя дитини. Спосіб введення досліджуваного препарату міг також бути прямою або опосередкованою причиною деяких НЯ, які реєструвалися найчастіше (емоційна лабільність, блювання та психічний стрес).</p>																														
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Застосування будесоніду в дозі 2 мг з 12-годинними інтервалами за допомогою небулайзера було ефективнішим для зниження загальних показників оцінки симптомів крупу у дітей із гострим або спазматичним крупом, ніж плацебо.</p>																														

167

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5 <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІВ)
--	---

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra Pharmaceuticals Home Park Kings Langley Hertfordshire WD4 8DH</p> <p><u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><u>Manufacturer details in the CSR:</u> Not reported.</p> <p><u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden</p>
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Pulmicort® Respules® versus Oral Steroids: a Prospective Clinical Trial in Acute Asthma (PROSPECTS): CHILDREN, Study 04-9305
6. Clinical trial phase	IIIb
7. Clinical trial time frame	From 28 November 1994 through 27 February 1997
8. Countries where the clinical trial was conducted	United Kingdom
9. Number of subjects	Planned: 100 Actual: 48 randomised.
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<p>The primary objective was to compare the efficacy of nebulised budesonide with oral steroid in the management of acute asthma following hospital admission.</p> <p>Secondary objectives were:</p> <ul style="list-style-type: none"> To compare the rate of improvement in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) between treatments during the first 8 hours. To compare other efficacy parameters between treatments at 24 hours:

	<ul style="list-style-type: none"> - Lung function (peak expiratory flow [PEF], forced vital capacity [FVC]). - Respiratory and pulse rate. - Oxygen saturation. - Asthma symptom severity. • To compare the efficacy of inhaled steroid treatment (nebulised budesonide in hospital followed by budesonide Turbohaler® on discharge) with systemic oral steroids (oral steroids in hospital followed by a 3-day course of oral steroids on discharge) in terms of lung function (PEF), asthma symptom control recorded in diary cards, relapse and re-admission rates recorded at clinical visits 3 and 24 days following discharge from hospital. • To compare between treatments the time taken to reach 75% of predicted normal PEF.
11. Clinical trial design	Double-blind, double-dummy, randomised, parallel-group study.
12. Key inclusion criteria	Children, male and female, between the ages of 5 and 16 years with severe asthma sufficient to warrant hospital admission and evidence of tachypnoea and tachycardia (appropriate for age).
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Nebulised budesonide (Pulmicort® Respules®): 2 mg every 8 hours. Inhaled budesonide (Pulmicort® Turbohaler®): 800 µg twice daily (BID) or 400 µg BID.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Oral prednisolone 2 mg/kg (maximum 40 mg) according to the protocol.
15. Concomitant therapy	Terbutaline nebuliser solution (Bricanyl® Respules®) was provided as rescue medication. Rescue medication was changed to Bricanyl® Turbohaler® when Pulmicort® Turbohaler® started.
16. Efficacy endpoints	The primary outcome variable was the improvement in FEV ₁ measured 24 hours after treatment initiation.
17. Safety endpoints	Adverse events (AEs) and vital signs.
18. Statistical methods	Data from all completed and withdrawn patients (including treatment failures) were incorporated into an All Patients Treated analysis. All efficacy variables recorded at clinic visits were analysed for change from Baseline to 4 and 24 hours between treatments. The last value extended principle was used where data from the 24-hour acute phase were missing, on the condition that the patient had at least 1 assessment of efficacy after entry. For continuous data (lung function, bronchodilator use, oxygen saturation, pulse and respiratory rate) an unpaired t-test for between-treatment comparisons was used (pulse and respiratory rate after 24 hours and pulse after 4 hours). In the event that the data were not normally distributed, the Wilcoxon rank sum test was used instead (all other variables). For within-treatment comparisons, either the paired t-test was used (pulse and respiratory rate after 24 hours and

	<p>pulse after 4 hours) or the Wilcoxon signed rank test if the data were not normally distributed (all other variables). An area under the curve analysis of FEV₁ during the first 8 hours was used to calculate a weighted average for each patient. The treatment groups were then compared by the Wilcoxon rank sum test.</p> <p>For ordinal data (asthma symptoms), the Wilcoxon rank sum test for between-treatment comparisons was used. For comparison within treatments, the Wilcoxon signed rank test was used.</p> <p>Fisher's exact test was used to compare relapse rates between treatments and a log-rank test (from survival analysis) was used to analyse the time taken to achieve 75% of predicted normal PEF.</p>																																																																		
<p>19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>Demographic data are included in Table 1. The 2 treatment groups were comparable with respect to age, sex, race, height and weight.</p> <p>Table 1: Demographic details</p> <table border="1" data-bbox="699 824 1375 1512"> <thead> <tr> <th></th> <th>Nebulised Budesonide</th> <th>Oral Prednisolone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients</td> <td>22</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Age (years)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean ± SD</td> <td>8.7 ± 2.7</td> <td>8.8 ± 3.1</td> </tr> <tr> <td> N</td> <td>22</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td> Min - Max</td> <td>5.1 - 13.8</td> <td>5.2 - 15.5</td> </tr> <tr> <td>Sex n(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Male</td> <td>15 (68)</td> <td>14 (58)</td> </tr> <tr> <td> Female</td> <td>7 (32)</td> <td>10 (42)</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean ± SD</td> <td>29.2 ± 9.5</td> <td>33.4 ± 16.2</td> </tr> <tr> <td> N</td> <td>22</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td> Min - Max</td> <td>15.6 - 48.2</td> <td>15.9 - 71.3</td> </tr> <tr> <td>Height (cm)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean ± SD</td> <td>130.6 ± 17.3</td> <td>132.8 ± 16.3</td> </tr> <tr> <td> N</td> <td>22</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td> Min - Max</td> <td>104.0 - 161.0</td> <td>105.0 - 159.5</td> </tr> <tr> <td>Race n(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Caucasian</td> <td>19 (86)</td> <td>23 (96)</td> </tr> <tr> <td> Negroid</td> <td>0</td> <td>1 (4)</td> </tr> <tr> <td> Mongoloid</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td>3 (14)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Nebulised Budesonide	Oral Prednisolone	Number of patients	22	24	Age (years)			Mean ± SD	8.7 ± 2.7	8.8 ± 3.1	N	22	24	Min - Max	5.1 - 13.8	5.2 - 15.5	Sex n(%)			Male	15 (68)	14 (58)	Female	7 (32)	10 (42)	Weight (kg)			Mean ± SD	29.2 ± 9.5	33.4 ± 16.2	N	22	23	Min - Max	15.6 - 48.2	15.9 - 71.3	Height (cm)			Mean ± SD	130.6 ± 17.3	132.8 ± 16.3	N	22	24	Min - Max	104.0 - 161.0	105.0 - 159.5	Race n(%)			Caucasian	19 (86)	23 (96)	Negroid	0	1 (4)	Mongoloid	0	0	Other	3 (14)	0
	Nebulised Budesonide	Oral Prednisolone																																																																	
Number of patients	22	24																																																																	
Age (years)																																																																			
Mean ± SD	8.7 ± 2.7	8.8 ± 3.1																																																																	
N	22	24																																																																	
Min - Max	5.1 - 13.8	5.2 - 15.5																																																																	
Sex n(%)																																																																			
Male	15 (68)	14 (58)																																																																	
Female	7 (32)	10 (42)																																																																	
Weight (kg)																																																																			
Mean ± SD	29.2 ± 9.5	33.4 ± 16.2																																																																	
N	22	23																																																																	
Min - Max	15.6 - 48.2	15.9 - 71.3																																																																	
Height (cm)																																																																			
Mean ± SD	130.6 ± 17.3	132.8 ± 16.3																																																																	
N	22	24																																																																	
Min - Max	104.0 - 161.0	105.0 - 159.5																																																																	
Race n(%)																																																																			
Caucasian	19 (86)	23 (96)																																																																	
Negroid	0	1 (4)																																																																	
Mongoloid	0	0																																																																	
Other	3 (14)	0																																																																	
<p>20. Efficacy outcomes</p>	<p>A total of 43 patients were evaluable for the primary efficacy variable. After 4 and 24 hours of treatment, no significant difference was found in either the percentage change or the absolute improvement of FEV₁ between the budesonide and the prednisolone groups (percentage change 28.4% versus 16.5% after 4 hours and 49.9% versus 22.6% after 24 hours; absolute change 0.08 versus 0.12 after 4 hours and 0.19 versus 0.10 after 24 hours). Within groups, there was significant evidence that the absolute change in FEV₁ at 24 hours increased in patients treated with nebulised budesonide (p = 0.0073) and after 4 hours of treatment, the absolute</p>																																																																		

	<p>improvement in FEV₁ was significant only in the oral prednisolone group (p = 0.0481). There was no significant difference in the mean value of FEV₁ measurements taken during the first 8 hours with respect to the treatment groups (0.88 and 0.90, p=0.9345).</p> <p>The severity of asthma symptoms decreased significantly within both treatment groups at 4 and 24 hours. After 4 hours: cough -0.60 (p = 0.0098) and -0.65 (p = 0.0301), wheeze -0.95 (p = 0.0002) and -0.91 (p = 0.0007), shortness of breath -0.95 (p = 0.0004) and -0.74 (p = 0.0028) for the budesonide and prednisolone groups, respectively. After 24 hours: cough -1.00 (p = 0.0001) and -0.63 (p = 0.0117), wheeze -1.60 (p = 0.0001) and -1.21 (p = 0.0001), shortness of breath -1.65 (p = 0.0001) and -0.88 (p = 0.0009), respectively. After 4 hours, the change in severity of symptoms was not significantly different between group but after 24 hours, the severity of shortness of breath had fallen significantly more in the groups that had received nebulised budesonide (adjusting for baseline severity, p = 0.03). There were no significant differences between the budesonide and prednisolone groups in the improvement of PEF measurements after either 4 (4.2 versus 21.6) or 24 hours (25.0 versus 10.5) and the only improvement which was significant was in the nebulised budesonide group after 24 hours (p = 0.0065).</p> <p>FVC and oxygen saturation did not change significantly within or between groups after 4 hours (FVC: 0.12 versus 0.10; oxygen saturation: -0.8 versus -0.2 for the budesonide and prednisolone groups, respectively) or 24 hours (FVC: 0.19 versus 0.10; oxygen saturation: -0.2 versus 0.3). Pulse and respiratory rate did fall significantly within groups after 4 hours (pulse -10.2 [p = 0.0141] and -8.2 [p = 0.0147]; respiratory rate -6.1 [p = 0.0031] and -3.7 [p = 0.0485]) and after 24 hours (pulse -16.5 [p = 0.0002] and -12.7 [p = 0.0071]; respiratory rate -7.7 [p = 0.0059] and -5.9 [p = 0.0024]) of treatment, but again, this fall was not significantly different between groups. The mean use of nebulised terbutaline during the first 4 hours (0.45 and 0.54) and 24 hours (0.92 and 1.55) was not significantly different between groups. During the follow-up period of the study, no significant differences were found between groups with respect to diary card data and data recorded at Visits 2 and 3. Relapse rates were not significantly different (14% and 13% of patients in the budesonide and prednisolone groups, respectively) and no patients were admitted to hospital. In addition, the median time to achieving 75% of predicted normal PEF was not significantly different between the treatment groups (4 days versus 3 days).</p>
<p>21. Safety outcomes</p>	<p>There were 11 AEs recorded during the study period and frequency and distribution was similar between both treatment groups. Only 1 patient withdrew because of an AE and this was not considered to be causally related to the study treatment. There were no serious AEs during the study.</p>

22. Conclusion (findings)	The results suggest that treatment with inhaled budesonide is at least as efficacious as a short course of oral prednisolone in the treatment of severe asthma in children admitted to hospital. The safety evaluation showed no relevant differences between the groups with regard to AEs. In view of the fact that inhaled budesonide offers certain advantages over oral prednisolone in terms of its low systemic activity, it would seem likely that this treatment regime could provide an effective substitute for oral prednisolone in the management of patients requiring hospital admission for acute asthma.
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by: <i>Jayakumar Gurunathan</i> 97094F653B284D5...</p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Дані власника реєстраційного посвідчення (ВРП), зазначені у звіті про клінічне випробування (ЗКВ):</u> Астра Фармасьютікалс (Astra Pharmaceuticals) Хоум Парк, Кінгс Ленглі, Хертфордшир, WD4 8DH (Home Park, Kings Langley, Hertfordshire, WD4 8DH) <u>Дані ВРП на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Дані виробника, зазначені у ЗКВ:</u> Не повідомлено. <u>Дані виробника на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ SE-151 85 Содертал'є, Швеція
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняння препарату Пульмікорт Респ'юлз (Pulmicort® Respules®) з пероральними стероїдами: проспективне клінічне випробування за участю пацієнтів із гострою астмою (PROSPECTS): ДІТИ; випробування 04-9305
6. Фаза клінічного випробування	IIIb
7. Період проведення клінічного випробування	З 28 листопада 1994 року по 27 лютого 1997 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Великобританія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 100 Фактична: 48 рандомізованих.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою випробування було порівняти ефективність розпиленого будесоніду та перорального стероїду у веденні пацієнтів із гострою астмою після госпіталізації. Вторинними цілями були такі: <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти між групами лікування покращення показників об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) протягом перших 8 годин. • Порівняти між групами лікування інші показники ефективності через 24 години: <ul style="list-style-type: none"> - функція легень (пікова швидкість видиху [ПШВ], форсована життєва ємність легень [ФЖЄЛ]); - частота дихання та пульсу;

	<ul style="list-style-type: none"> - киснева сатурація; - тяжкість симптомів астми. • Порівняти ефективність інгаляційного стероїду (розпиленій будесонід у лікарні з подальшим введенням будесоніду за допомогою інгалятора Турбохалер [Turbohaler®] після виписки) та системних пероральних стероїдів (пероральні стероїди в лікарні з подальшим 3-денним курсом прийому пероральних стероїдів після виписки) з точки зору функції легень (ПШВ), контролю симптомів астми, зафіксованих у щоденнику пацієнта, частоти рецидивів та випадків повторної госпіталізації, зареєстрованих під час візитів до клініки через 3 та 24 дні після виписки з лікарні. • Порівняти між групами лікування час, який минув до досягнення 75 % прогнозованої нормальної ПШВ.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, з подвійною імітацією, рандомізоване випробування в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Діти чоловічої та жіночої статі віком від 5 до 16 років із тяжкою астмою, що є підставою для госпіталізації, та ознаками тахіпноє і тахікардії (відповідно до віку).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Розпилений будесонід (Pulmicort® Respules®): 2 мг кожні 8 годин. Інгаляційний будесонід (Pulmicort® Turbohaler®): 800 мкг двічі на добу (BID) або 400 мкг BID.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Пероральний преднізолон 2 мг/кг (максимум 40 мг) згідно з протоколом.
15. Супутня терапія	Тербуталін, розчин для розпилення (Бриканіл Респ'юлз [Bricanyl® Respules®]) надавався як резервний лікарський засіб. Після початку застосування препарату Pulmicort® Turbohaler® резервний препарат було замінено на Bricanyl® Turbohaler®.
16. Критерії оцінки ефективності	Основним критерієм було покращення показника ОФВ ₁ , визначеного через 24 години після початку лікування.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ) та основні фізіологічні показники.
18. Статистичні методи	Для аналізу даних у вибірці всіх пацієнтів, які отримували лікування, було об'єднано дані всіх пацієнтів, які завершили випробування або вийшли з нього (у тому числі дані пацієнтів із терапевтичною невдачею). Усі показники ефективності, зареєстровані під час клінічних візитів, були проаналізовані для порівняння між групами лікування змін через 4 та 24 години від вихідного рівня. У разі відсутності даних протягом 24-годинної гострої фази застосовувався принцип використання останнього доступного значення, за умови що в пацієнту було проведено хоча б одне оцінювання ефективності після включення у випробування. Щодо безперервних даних (функція легень, використання бронхолітика, киснева сатурація, частота пульсу та дихання), для порівняння між групами застосовувався непарний t-критерій (частота пульсу та дихання через 24 години та частота пульсу через 4 години). У разі ненормального розподілу даних застосовувався критерій суми рангів Уїлкоксона (для всіх інших показників). Для порівнянь у межах однієї групи застосовувався парний t-критерій (частота пульсу та дихання через 24 годин та частота пульсу через 4 години) або знаковий ранговий критерій Уїлкоксона, якщо дані не

	<p>були нормально розподілені (для всіх інших показників). Для розрахунку зваженого середнього у кожного пацієнта аналізували площу під кривою ОФВ₁ протягом перших 8 годин. Після цього порівнювали групи лікування за допомогою критерію суми рангів Уїлкоксона.</p> <p>Щодо порядкових даних (симптоми астми), для порівнянь між групами застосовувався критерій суми рангів Уїлкоксона. Для порівняння в межах однієї групи застосовувався знаковий ранговий критерій Уїлкоксона.</p> <p>За допомогою точного критерію Фішера порівнювали частоту рецидивів між групами лікування, а логранговий критерій (з аналізу виживаності) використовували для аналізу часу, який знадобився для досягнення 75 % від прогнозованої нормальної ПШВ.</p>																																																																		
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Демографічні показники наведено в Таблиці 1. Дві групи лікування були зіставними щодо віку, статі, раси, росту та ваги пацієнтів.</p> <p>Таблиця 1: Демографічні показники</p> <table border="1" data-bbox="691 728 1444 1568"> <thead> <tr> <th></th> <th>Розпилений будесонід</th> <th>Пероральний преднізолон</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість пацієнтів</td> <td>22</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Вік (років)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення ± стандартне відхилення (SD)</td> <td>8,7 ± 2,7</td> <td>6,8 ± 3,3</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>22</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Мін. – Макс.</td> <td>5,1–13,8</td> <td>5,2–15,5</td> </tr> <tr> <td>Стать, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Чоловіча</td> <td>15 (68)</td> <td>14 (58)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td>7 (32)</td> <td>10 (42)</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення ± SD</td> <td>29,2 ± 9,5</td> <td>33,4 ± 16,2</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>22</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Мін. – Макс.</td> <td>15,6 – 48,2</td> <td>15,9-71,3,</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення ± SD</td> <td>130,6 ± 17,3</td> <td>132,8 ± 16,3</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>22</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Мін. – Макс.</td> <td>104,0–161,0</td> <td>105,0–159,5</td> </tr> <tr> <td>Раса, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Європеїдна</td> <td>19 (86)</td> <td>23 (96)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна</td> <td>0</td> <td>1 (4)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Інше</td> <td>3 (14)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Розпилений будесонід	Пероральний преднізолон	Кількість пацієнтів	22	24	Вік (років)			Середнє значення ± стандартне відхилення (SD)	8,7 ± 2,7	6,8 ± 3,3	N	22	24	Мін. – Макс.	5,1–13,8	5,2–15,5	Стать, n (%)			Чоловіча	15 (68)	14 (58)	Жіноча	7 (32)	10 (42)	Маса тіла (кг)			Середнє значення ± SD	29,2 ± 9,5	33,4 ± 16,2	N	22	23	Мін. – Макс.	15,6 – 48,2	15,9-71,3,	Зріст (см)			Середнє значення ± SD	130,6 ± 17,3	132,8 ± 16,3	N	22	24	Мін. – Макс.	104,0–161,0	105,0–159,5	Раса, n (%)			Європеїдна	19 (86)	23 (96)	Негроїдна	0	1 (4)	Монголоїдна	0	0	Інше	3 (14)	0
	Розпилений будесонід	Пероральний преднізолон																																																																	
Кількість пацієнтів	22	24																																																																	
Вік (років)																																																																			
Середнє значення ± стандартне відхилення (SD)	8,7 ± 2,7	6,8 ± 3,3																																																																	
N	22	24																																																																	
Мін. – Макс.	5,1–13,8	5,2–15,5																																																																	
Стать, n (%)																																																																			
Чоловіча	15 (68)	14 (58)																																																																	
Жіноча	7 (32)	10 (42)																																																																	
Маса тіла (кг)																																																																			
Середнє значення ± SD	29,2 ± 9,5	33,4 ± 16,2																																																																	
N	22	23																																																																	
Мін. – Макс.	15,6 – 48,2	15,9-71,3,																																																																	
Зріст (см)																																																																			
Середнє значення ± SD	130,6 ± 17,3	132,8 ± 16,3																																																																	
N	22	24																																																																	
Мін. – Макс.	104,0–161,0	105,0–159,5																																																																	
Раса, n (%)																																																																			
Європеїдна	19 (86)	23 (96)																																																																	
Негроїдна	0	1 (4)																																																																	
Монголоїдна	0	0																																																																	
Інше	3 (14)	0																																																																	
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Усього 43 пацієнти підлягали оцінюванню за первинним критерієм ефективності. Через 4 та 24 години після початку лікування не було виявлено суттєвої різниці ні у відсотковому, ні в абсолютному покращенні показника ОФВ₁ між групами застосування будесоніду та преднізолону (відсоткова зміна 28,4 % проти 16,5 % через 4 години та 49,9 % проти 22,6 % через 24 години; абсолютна зміна 0,08 проти 0,12 через 4 години та 0,19 проти 0,10 через 24 години). У межах кожної з груп отримано переконливий доказ, що абсолютна зміна показника ОФВ₁ через 24 години підвищилася у пацієнтів, яким застосовували розпилений будесонід (p = 0,0073), а через</p>																																																																		

	<p>4 години після почату лікування абсолютне покращення ОФВ1 було значущим лише в групі перорального преднізолону ($p = 0,0481$). Не було виявлено суттєвої різниці між групами лікування в середньому значенні показників ОФВ1, виміряних протягом перших 8 годин (0,88 та 0,90, $p=0,9345$).</p> <p>Тяжкість симптомів астми значно зменшилася в обох групах лікування через 4 та 24 години. Через 4 години: кашель $-0,60$ ($p = 0,0098$) та $-0,65$ ($p = 0,0301$), хрипи $-0,95$ ($p = 0,0002$) та $-0,91$ ($p = 0,0007$), задишка $-0,95$ ($p = 0,0004$) та $-0,74$ ($p = 0,0028$) у групах застосування будесоніду та преднізолону, відповідно. Через 24 години: кашель $-1,00$ ($p = 0,0001$) та $-0,63$ ($p = 0,0117$), хрипи $-1,60$ ($p = 0,0001$) та $-1,21$ ($p = 0,0001$), задишка $-1,65$ ($p = 0,0001$) та $-0,88$ ($p = 0,0009$), відповідно. Через 4 години зміни в тяжкості симптомів суттєво не відрізнялися між групами, але через 24 години тяжкість задишки зменшилася значно суттєвіше в групі, де застосовували розпилений будесонід (з поправкою на тяжкість на вихідному рівні, $p = 0,03$). Не було суттєвих відмінностей між групами будесоніду та преднізолону в покращенні показників ПШВ ані через 4 години (4,2 та 21,6), ані через 24 години (25,0 та 10,5); єдине покращення, яке було значущим, спостерігалось в групі застосування розпиленого будесоніду через 24 години ($p = 0,0065$).</p> <p>Суттєвих змін у ФЖЄЛ та кисневій сатурації не спостерігалось ні в межах однієї групи, ні між групами через 4 години (ФЖЄЛ: 0,12 та 0,10; киснева сатурація: $-0,8$ та $-0,2$ в групах будесоніду та преднізолону, відповідно) та через 24 години (ФЖЄЛ: 0,19 та 0,10; киснева сатурація: $-0,2$ та 0,3). Частота пульсу та дихання суттєво знизилася в межах груп через 4 години (пульс $-10,2$ [$p = 0,0141$] та $-8,2$ [$p = 0,0147$]; частота дихання $-6,1$ [$p = 0,0031$] та $-3,7$ [$p = 0,0485$]) і через 24 години (пульс $-16,5$ [$p = 0,0002$] та $-12,7$ [$p = 0,0071$]; частота дихання $-7,7$ [$p = 0,0059$] та $-5,9$ [$p = 0,0024$]) після початку лікування, але знову ж таки, це зниження суттєво не відрізнялося між групами. Середня кількість випадків застосування розпиленого тербуталіну протягом перших 4 годин (0,45 та 0,54) та 24 годин (0,92 та 1,55) суттєво не відрізнялася між групами. Протягом періоду подальшого спостереження після випробування не було виявлено значущих відмінностей між групами у щоденникових записах пацієнтів, зареєстрованих під час Візитів 2 та 3. Частота рецидивів суттєво не відрізнялася (14 % та 13 % пацієнтів у групах будесоніду та преднізолону, відповідно), жоден пацієнт не був госпіталізований. Крім того, середній час до досягнення 75 % від прогнозованої нормальної ПШВ суттєво не відрізнявся між групами лікування (4 дні та 3 дні).</p>
21. Результати безпеки	<p>Протягом випробування було зареєстровано 11 НЯ, частота та розподіл яких були подібними в обох групах лікування. Лише 1 пацієнт вибув із випробування через НЯ, яке було визнано таким, що не має причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням досліджуваного препарату. Протягом випробування серйозних НЯ не було.</p>

171

22. Висновок (заключення)	Результати випробування свідчать, що лікування інгаляційним будесонідом є принаймні так само ефективним, як короткий курс прийому перорального преднізолону, при лікуванні тяжкої астми у госпіталізованих дітей. Оцінка безпеки показала відсутність значущих відмінностей у НЯ між групами. З огляду на той факт, що інгаляційний будесонід має деякі переваги перед пероральним преднізолоном завдяки низькій системній активності, імовірно, він міг би стати ефективною заміною перорального преднізолону при веденні пацієнтів, які потребують госпіталізації з приводу гострої астми.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> Astra Pharmaceuticals Ltd Home Park Kings Langley Hertfordshire WD4 8DH <u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<u>Manufacturer details in the CSR:</u> Not reported <u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Oral Steroid Sparing Capacity of Pulmicort® Respules® in Chronic Asthma (OSCAR), Study 04-9332
6. Clinical trial phase	IIIb
7. Clinical trial time frame	From 22 May 1996 through 15 January 1998
8. Countries where the clinical trial was conducted	United Kingdom
9. Number of subjects	Planned: 106 Actual: 76 randomised; data from 73 were evaluable for the primary efficacy variable.
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective was to compare the mean reduction in oral steroid dose taken by adult, severe oral steroid dependent asthma patients treated with 2 mg twice daily (BID) nebulised budesonide, with placebo after 15 weeks. Secondary objectives were: <ul style="list-style-type: none"> To compare, between treatments, the proportion of patients able to achieve a reduction in daily oral steroid dose whilst maintaining lung function.

	<ul style="list-style-type: none"> To compare, between treatments, the number of asthma exacerbations which required a standardised, short course of oral steroid (Precortisyl Forte® 50 mg/day for 7 days) over the 15-week treatment period. To compare, between treatments, the mean cumulative dose of oral steroid over the 15-week treatment period. To compare, within and between treatments, the changes in peak expiratory flow (PEF) rate, forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), and forced vital capacity (FVC), respectively, and asthma symptoms recorded at clinic visits. To compare within and between treatments, the diary card PEF, asthma symptoms and inhaled bronchodilator use. To compare within and between treatments, the improvement in oral steroid associated visible side effects over the 15-week treatment period. To compare between treatments, the effects on lung function, symptoms and visible oral steroid side effects after 15 weeks study treatment, with the effects on lung function, symptoms and visible oral steroid side effects at the end of the 4 weeks open treatment period.
11. Clinical trial design	Double-blind, randomised, comparative, parallel-group study.
12. Key inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> Patients, male or female, must be aged 16 to 65 years inclusive. Patients aged between 55 and 65 years must have documented variability in FEV₁ over the immediate 6 months prior to entry. Adults with severe oral steroid dependent asthma.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Double-blind phase: Nebulised budesonide 2 mg</p> <p>Open label phase: Nebulised budesonide 2 mg or 1 mg</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Double-blind phase: Nebulised placebo
15. Concomitant therapy	<p>Oral steroid therapy (starting at the run-in dose and being reduced if appropriate). A reduction in oral steroid dose was initiated if the patient remained stable, in comparison with Baseline symptoms and lung function, for the preceding 3 weeks (in the opinion of the investigator). Patients for whom a reduction was appropriate had their oral steroid dose reduced. The advised rate of reduction was as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> For oral steroid requirement of > 15 mg/day, reduce dose by 5 mg/day per visit interval. For oral steroid requirement of ≤ 15 mg/day, reduce dose by 2.5 mg/day per visit interval. <p>Oral steroid dose reduction could begin or continue in the open label phase.</p> <p>Patients who suffered an asthma exacerbation during the study were treated with an additional standardised short course of oral steroid at</p>

	<p>50 mg/day for 7 days. Further courses of treatment could be provided if symptoms did not improve in 7 days. Once control was regained, patients reverted back to the daily oral steroid dose that was successful in maintaining stability. Patients who required additional alternative oral steroid sparing therapy were to be withdrawn from the study.</p> <p>Patients whose asthma symptoms gradually deteriorated were treated by stepping up their daily oral steroid to the previous dose which maintained asthma control.</p>
16. Efficacy endpoints	<p>The main efficacy variable was the mean reduction in oral steroid dose after 15 weeks treatment. In addition, the effect on lung function, symptoms and visible oral steroid side effects of 4 weeks open treatment was considered.</p>
17. Safety endpoints	<p>Adverse events (AEs).</p>
18. Statistical methods	<p>Data from all completed and withdrawn patients were incorporated into an All Patients Treated analysis. There were 74 evaluable patients. Each of the following 8 assessments from the patients' diary card were summarised using the 7 days of data prior to each clinic visit.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Was your sleep disturbed by your asthma last night (yes/no). 2. Grade of night-time symptoms (0-3). 3. How many times did you use your reliever inhaler last night? 4. Morning PEF (best of 3) 5. Grade of daytime asthma symptoms (0-3). 6. How many times did you use your reliever inhaler medication today? 7. Evening PEF (best of 3). 8. What was the dose of oral steroid you took today? <p>The analysis of the mean reduction in oral steroid dose was based on the change from Baseline (last 7 days of run-in) to Week 15 (7 days prior to Visit 7). The mean reduction in oral steroid dose from Baseline to 15 weeks was analysed between treatments by the Wilcoxon rank sum test. The percentage of patients achieving a reduction in oral steroid dose, as determined from the change in oral steroid dose calculated for the previous analysis, was compared between treatments by a chi-square test. The percentage of patients achieving a reduction in oral steroid dose whilst maintaining lung function was compared between treatments by a chi-square test. Maintenance of lung function was defined as, at worst, a 10% reduction in morning PEF from Baseline to 15 weeks. The cumulative dose of oral steroid over the whole 15-week treatment period was compared between treatments by the Wilcoxon rank sum test. This analysis was based only on those patients continuing to 15 weeks and was standardised to represent a 15-week (105 days) period. Patients with at least 99 days of diary card data during the 15-week treatment period were considered eligible for analysis. The change in diary card variables 1 to 7 from Baseline to both 9 weeks (7 days prior to Visit 5)</p>

MS

	<p>and 15 weeks (7 days prior to Visit 7) and the change from 15 weeks to 19 weeks (open period) were analysed both between and within treatments. Morning and evening PEF were analysed in terms of both the absolute change and the percentage change from Baseline. The changes in sleep disturbance, asthma symptom severity and β2-agonist use were analysed between treatments by the Wilcoxon rank sum test and within treatments by the Wilcoxon signed rank test. The changes in morning and evening PEF were first tested for normality. Where the data were normally distributed, the 2-sample t-test (between) and the paired t-test (within) were the methods of analysis. Otherwise, the data were analysed by Wilcoxon rank sum test (between) and the Wilcoxon signed rank test (within). The number of exacerbations experienced by each patient, adjusted for length of time in study to represent a period of 105 days (15 weeks), was compared between treatment groups by the Wilcoxon rank sum test. The change in the frequency and severity of asthma symptoms from Baseline (Visit 2) to both Visit 5 (Week 9) and Visit 7 (Week 15) and from Visit 7 to Visit 8 (open period) were analysed between treatments by the Wilcoxon rank sum test and within treatments by the Wilcoxon signed rank test. Data from the patients' final visit were carried forward if the patient had discontinued early from the study. The lung function measurements taken at each clinic visit (PEF, FEV₁, FVC) were analysed with respect to the change in lung function from Baseline (Visit 2) to both Week 9 (Visit 5) and Week 15 (Visit 7), and the change from Visit 7 to Visit 8 (4-week open period). Peak expiratory flow was also analysed in terms of the percentage change from Baseline, in addition to the absolute change. The data were initially tested for normality. Where data were normally distributed, analyses were performed by the 2-sample t-test (between treatments) and the paired t-test (within treatments). In the presence of significant non-normality, the Wilcoxon rank sum test (between) and the Wilcoxon signed rank test (within) were used instead. Data from the patient's final visit were carried forward if the patient had discontinued early from the study. The change in the oral steroid associated visible side effects from Baseline to 15 weeks was compared between treatments by the Wilcoxon rank sum test. The protocol stated that a per-protocol (PP) analysis would be performed on the primary efficacy variable. Since only 8 of the 76 randomised patients were eligible for PP analysis, it was not appropriate to perform a PP analysis.</p>
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	The 2 treatment groups were comparable in terms of demographics at entry (Table 1).

Table 1 : Demographic characteristics

		Nebulised budesonide	Placebo
Number of patients		38	36
Age (years)	Mean ± SD	48.1 ± 9.9	47.0 ± 10.3
	N	38	36
	Min - Max	26 - 66	29 - 65
Sex: n(%)	Male	14 (37)	13 (36)
	Female	24 (63)	23 (64)
Height (cm)	Mean ± SD	164.0 ± 11.6	166.8 ± 12.0
	N	38	36
	Min - Max	134 - 190	145 - 193
Weight (kg)	Mean ± SD	77.3 ± 19.6	81.5 ± 19.2
	N	38	36
	Min - Max	60 - 137	43 - 126.9
Smoking status: n(%)	Never	17 (45)	21 (58)
	Past	15 (39)	11 (31)
	Current	6 (16)	4 (11)
If current, grams/week	Mean ± SD	28.6 ± 15.2	72.3 ± 60.5
	N	5	3
	Min - Max	10 - 50	7 - 140
Alcohol status: n(%)	Never	23 (61)	14 (40)
	Past	0	0
	Current	15 (39)	21 (60)
If current, units/week	Mean ± SD	12.3 ± 13.3	7.3 ± 7.6
	N	15	21
	Min - Max	1 - 45	1 - 20

20. Efficacy outcomes

After 15 weeks of treatment, there was no evidence of a difference between treatment groups with respect to the change in oral steroid dose from Baseline to 15 weeks, although it was observed that 36% (27/74) of patients did not have their dose reduced by the Investigator, despite their asthma being stable.

There was no evidence of a significant difference between treatment groups with respect to the percentage of patients able to reduce their oral steroid dose by 15 weeks treatment, nor the percentage able to reduce their oral steroid dose whilst maintaining lung function.

There was no significant difference between treatment groups with respect to the cumulative dose of oral steroid taken over the 15-week treatment period.

The number of exacerbations experienced during the 15-week treatment period was significantly lower in the nebulised budesonide group compared with the placebo group (0.35 exacerbations versus 1.10; $p < 0.05$).

After 15 weeks' treatment, the improvement in the severity of both cough and breathlessness, as assessed at clinic visits, was significantly greater in the nebulised budesonide group compared with placebo (mean change in severity: cough, -0.16 versus 0.23; breathlessness, -0.34 versus 0.06; both $p < 0.05$). The observed

177

	<p>improvement in breathlessness within the nebulised budesonide group was statistically significant ($p < 0.05$).</p> <p>Within the placebo group, there was a significant fall in PEF after 15 weeks, both in absolute and percentage terms (both $p < 0.05$).</p> <p>Between treatments, the change in the number of nights with sleep disturbance after 9 weeks, as assessed at the clinic visit, was statistically significant in favour of placebo (0.55 versus -0.37 nights; $p < 0.05$). However, it was noted that the placebo patients had a statistically significant higher Baseline giving them greater scope for improvement (2.66 versus 4.06 nights; $p < 0.05$).</p> <p>With respect to the change in diary card assessments from run-in to 15 weeks, statistically significant results were observed in favour of nebulised budesonide for sleep disturbance (-0.05 versus 0.93 nights/week; $p < 0.01$) and the severity of night symptoms (-0.08 versus 0.15; $p < 0.05$). The increase in sleep disturbance observed within the placebo group was statistically significant ($p < 0.01$). No significant differences were observed between treatments with respect to the change in diary card assessments from run-in to 9 weeks.</p> <p>Within the placebo group, both morning and evening PEF had fallen significantly, both in absolute and percentage terms, after 9 weeks (morning: both $p < 0.01$; evening: both $p < 0.05$).</p> <p>There was no evidence of a difference between treatments with respect to the change in oral steroid side effects after 15 weeks' treatment.</p> <p>The introduction of 4 weeks' open treatment with nebulised budesonide led to a significantly greater response to treatment in the group who had previously received placebo, compared with those patients who had received nebulised budesonide throughout the study with respect to the change in the clinic assessments of overall symptoms ($p < 0.05$), sleep disturbance ($p = 0.0001$), cough ($p < 0.01$), breathlessness ($p < 0.05$) and PEF (absolute: $p < 0.01$; percentage: $p < 0.05$) and the change in the diary card assessments of morning PEF (absolute and percentage: $p < 0.05$), sleep disturbance ($p < 0.001$) and night-time β2-agonist use ($p < 0.05$). Within the group who had previously received placebo, the improvements in the clinical assessments of sleep disturbance ($p < 0.001$), cough ($p < 0.05$) and PEF (absolute: $p < 0.01$; percentage: $p < 0.001$) and the diary card assessments of morning and evening PEF (absolute and percentage: $p < 0.05$), sleep disturbance and night-time symptom severity (both $p < 0.01$) were statistically significant.</p>
--	---

21. Safety outcomes	Three hundred and eleven AEs were recorded during the 15-week blinded treatment period and 40 AEs were recorded during the open treatment period. Sixty-three patients were recorded as experiencing at least 1 AE. There were 13 serious AEs (SAEs) during the treatment phases of the study. None of the SAEs were considered to be causally related to the study treatment. Thirteen patients were recorded as discontinuing due to an AE. There was no difference between the groups with regard to the nature and incidence of AEs.
22. Conclusion (findings)	This study demonstrated that the addition of 2 mg BID of nebulised budesonide to regular oral steroid treatment can result in the improvement of asthma symptoms and a reduction in the number of asthma exacerbations while offering the potential for oral steroid reduction.
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by: <i>Jayakumar Gurunathan</i> 97094F653B284D5...</p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Дані власника реєстраційного посвідчення (ВРП), зазначені у звіті про клінічне випробування (ЗКВ):</u> Астра Фармасьютікалс Лтд (Astra Pharmaceuticals Ltd) Хоум Парк, Кінгс Ленглі, Хертфордшир, WD4 8DH (Home Park, Kings Langley, Hertfordshire, WD4 8DH) <u>Дані ВРП на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Дані виробника, зазначені у ЗКВ:</u> Не повідомлено <u>Дані виробника на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ SE-151 85 Содертал'є, Швеція
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Стероїд-зберігаючий ефект препарату Пульмікорт Респ'юлз (Pulmicort® Respules®) при лікуванні хронічної астми (OSCAR), випробування 04-9332
6. Фаза клінічного випробування	IIIb
7. Період проведення клінічного випробування	З 22 травня 1996 року по 15 січня 1998 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Великобританія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 106 Фактична: 76 рандомізованих; дані 73 пацієнтів підлягали оцінюванню за первинним критерієм ефективності.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою випробування було порівняти середнє зниження дози перорального стероїду, що приймають дорослі пацієнти з тяжкою стероїд-залежною астмою, після 15 тижнів застосування розпиленого будесоніду в дозі 2 мг двічі на добу (BID) або плацебо. Вторинними цілями були такі: <ul style="list-style-type: none"> • Провести порівняння між групами щодо частки пацієнтів, які змогли досягти зниження щоденної дози перорального стероїду без погіршення функції легень. • Провести порівняння між групами щодо кількості загострень астми, які вимагають стандартного короткочасного курсу прийому перорального стероїду (Прекортизил Форте

	<p>[Precortisyl Forte®] 50 мг/день протягом 7 днів) впродовж 15-тижневого періоду лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Провести порівняння між групами щодо середньої кумулятивної дози перорального стероїду протягом 15-тижневого періоду лікування. • Провести порівняння в межах груп та між групами щодо змін у показниках пікової швидкості видиху (ПШВ), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), а також у симптомах астми, зареєстрованих під час клінічних візитів. • Провести порівняння в межах груп та між групами записів у щоденниках пацієнтів щодо ПШВ, симптомів астми та використання інгаляційних бронхолітиків. • Провести порівняння в межах груп та між групами щодо зменшення видимих побічних ефектів перорального стероїду протягом 15-тижневого періоду лікування. • Порівняти вплив препаратів на функцію легень, симптоми та видимі побічні ефекти перорального стероїду після 15 тижнів досліджуваної терапії, а також вплив на функцію легень, симптоми та видимі побічні ефекти перорального стероїду по завершенні 4-тижневого періоду лікування у відкритому режимі.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, порівняльне випробування в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Вік пацієнтів (чоловічої або жіночої статі) має становити від 16 до 65 років включно. • У пацієнтів віком від 55 до 65 років мають бути документально підтверджені дані щодо динаміки ОФВ₁ за останні 6 місяців до включення у випробування. • Дорослі пацієнти з тяжкою стероїд-залежною астмою.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Подвійний сліпий етап: розпилений будесонід 2 мг Відкритий етап: розпилений будесонід 2 мг або 1 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Подвійний сліпий етап: розпилений препарат плацебо
15. Супутня терапія	<p>Терапія пероральним стероїдом (яку розпочинають у ввідній дозі та знижують за необхідності). Зниження дози перорального стероїду розпочинали, якщо протягом попередніх 3 тижнів стан пацієнта був стабільним порівняно із симптомами та функцією легень на вихідному рівні (на розсуд дослідника). Дозу перорального стероїду знижували пацієнтам, у яких це було доцільно. Рекомендувалася така швидкість зниження дози:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Якщо вимагалось > 15 мг/день перорального стероїду, дозу знижували на 5 мг/день протягом інтервалу між візитами. • Якщо вимагалось < 15 мг/день перорального стероїду, дозу знижували на 2,5 мг/день протягом інтервалу між візитами. <p>Зниження дози перорального стероїду могло початися або продовжуватися на відкритому етапі.</p> <p>Пацієнти, у яких протягом випробування відбулося загострення астми, додатково отримували стандартний короткочасний курс прийому перорального стероїду в дозі 50 мг/день протягом 7 днів. Якщо через 7 днів симптоми не покращувалися, могли</p>

	<p>призначатися подальші курси лікування. Як тільки контроль відновлювався, пацієнти поверталися до добової дози перорального стероїду, яка була ефективною для підтримання стабільного стану. Пацієнти, які потребували іншої додаткової стероїд-зберігаючої терапії, мали бути виключені з випробування. Пацієнтам, у яких симптоми астми поступово погіршувалися, покроково збільшували добову дозу перорального стероїду до попередньої дози, при якій забезпечувався контроль астми.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основним показником ефективності було середнє зниження дози перорального стероїду після 15 тижнів лікування. Крім того, розглядався вплив на функцію легень, симптоми та видимі побічні ефекти перорального стероїду протягом 4 тижнів лікування у відкритому режимі.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища (НЯ).</p>
18. Статистичні методи	<p>Для аналізу даних у вибірці всі пацієнтів, які отримували лікування, було об'єднано дані всіх пацієнтів, які завершили випробування або вийшли з нього. Аналізу підлягали дані 74 пацієнтів. Дані в щоденнику пацієнта за кожним із наведених нижче 8 показників підсумовувалися за 7-денний період до кожного клінічного візиту.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Чи був минулої ночі Ваш сон порушений у зв'язку з астмою (так/ні). 2. Ступінь тяжкості симптомів у нічний час (0–3). 3. Скільки разів минулої ночі Ви користувалися інгалятором для полегшення дихання? 4. Ранковий показник ПШВ (кращий із 3). 5. Ступінь тяжкості симптомів астми у денний час (0–3). 6. Скільки разів Ви сьогодні користувалися інгалятором для полегшення дихання? 7. Вечірній показник ПШВ (кращий із 3). 8. Яку дозу перорального стероїду Ви прийняли сьогодні? <p>Аналіз середнього зниження дози перорального стероїду ґрунтувався на зміні від вихідного рівня (останні 7 днів ввідного періоду) до Тижня 15 (7 днів до Візиту 7). Порівняння середнього зниження дози перорального стероїду між групами від вихідного рівня до 15-го тижня проводили за допомогою критерію суми рангів Уїлкоксона. Відсоткову частку пацієнтів, які досягли зниження дози перорального стероїду, що визначалося за зміною дози, розрахованої для попереднього аналізу, порівнювали між групами за допомогою критерію χ^2-квадрат. Відсоткову частку пацієнтів, які досягли зниження дози перорального стероїду зі збереженням функції легень, порівнювали між групами за допомогою критерію χ^2-квадрат. Збереження функції легень – визначалося як зменшення ранкової ПШВ від вихідного рівня до 15-го тижня на 10 % у найгіршому випадку. Кумулятивну дозу перорального стероїду протягом усього 15-тижневого періоду лікування порівнювали між групами за допомогою критерію суми рангів Уїлкоксона. Цей аналіз проводився з даними лише тих пацієнтів, які отримували лікування протягом 15 тижнів, та був стандартизований таким чином, щоб відтворити період у 15 тижнів (105 днів). У вибірку для аналізу включалися пацієнти, які протягом 15-тижневого періоду лікування мали в щоденнику</p>

	<p>записи щонайменше за 99 днів. Зміна в показниках щоденника за пунктами 1–7 від вихідного рівня до 9-го тижня (7 днів до Візиту 5) та до 15-го тижня (7 днів до Візиту 7), а також зміни від 15-го до 19-го тижня (відкритий період) аналізувалися як між групами, так і в межах кожної з груп лікування. Показники ПШВ вранці та ввечері аналізувалися як щодо абсолютної, так і щодо відсоткової зміни від вихідного рівня. Зміни у порушенні сну, тяжкості симптомів астми та застосуванні β_2-агоністів аналізувалися між групами за допомогою критерію суми рангів Уїлкоксона, а в межах однієї групи — за допомогою знакового рангового критерію Уїлкоксона. Спочатку зміни ранкових і вечірніх показників ПШВ аналізувалися на нормальність. Якщо дані були нормально розподілені, методами аналізу були 2-вибірковий t-критерій (між групами) та парний t-критерій (у межах групи). В іншому випадку дані аналізувалися за допомогою критерію суми рангів Уїлкоксона (між групами) та знакового рангового критерію Уїлкоксона (у межах групи). Кількість загострень, які виникали в кожного пацієнта, з поправкою на тривалість участі в дослідженні, що репрезентує період у 105 днів (15 тижнів), порівнювали між групами за допомогою критерію суми рангів Уїлкоксона. Зміни в частоті та тяжкості симптомів астми від вихідного рівня (Візит 2) до Візиту 5 (Тиждень 9) та Візиту 7 (Тиждень 15), а також від Візиту 7 до Візиту 8 (відкритий період) порівнювали між групами за допомогою критерію суми рангів Уїлкоксона, а в межах однієї групи — за допомогою знакового рангового критерію Уїлкоксона. Якщо пацієнт передчасно припиняв участь у випробуванні, використовувалися дані, отримані під час його останнього візиту. Функцію легень, яка визначалася під час кожного клінічного візиту (ПШВ, ОФВ₁, ФЖЄЛ), аналізували з точки зору змін у функції легень від вихідного рівня (Візит 2) до Тижня 9 (Візит 5) та Тижня 15 (Візит 7), а також змін від Візиту 7 до Візиту 8 (4-тижневий відкритий період). Що стосується пікової швидкості видиху, додатково до абсолютної зміни значення аналізували також відсоткове значення зміни від вихідного рівня. Дані спершу аналізувалися на нормальність. Якщо дані були нормально розподілені, аналізи проводилися за допомогою 2-вибіркового t-критерію (між групами) та парного t-критерію (у межах групи). У разі суттєвої ненормальності застосовувалися критерій суми рангів Уїлкоксона (між групами) та знаковий ранговий критерій Уїлкоксона (у межах групи). Якщо пацієнт передчасно припиняв участь у випробуванні, використовувалися дані, отримані під час його останнього візиту. Порівняння змін у видимих побічних ефектах перорального стероїду між групами від вихідного рівня до 15 тижнів проводили за допомогою критерію суми рангів Уїлкоксона. У протоколі було зазначено, що має бути проведений аналіз первинного показника ефективності у вибірці пацієнтів без порушень протоколу. Оскільки такому аналізу підлягали дані лише 8 із 76 рандомізованих пацієнтів, його проведення було недоцільним.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Демографічні показники пацієнтів обох груп на момент включення у випробування були зіставними (Таблиця 1).</p>

Таблиця 1. Демографічні показники			Розпилений будесонід	Плацебо
Кількість пацієнтів			38	36
Вік (років)	Середнє значення ± стандартне відхилення (SD)		48,1 ± 9,9	47,0 ± 10,3
	N		38	36
	Мін. – Макс.		26–66	29–65
Стать, n (%)	Чоловіча		14 (37)	13 (36)
	Жіноча		24 (63)	23 (64)
Зріст (см)	Середнє значення ± SD		164,0 ± 11,6	168,8 ± 12,0
	N		38	36
	Мін. – Макс.		134–190	145–193
Маса тіла (кг)	Середнє значення ± SD		77,3 ± 19,6	81,5 ± 19,2
	N		38	36
	Мін. – Макс.		50–137	43–126,9
Статус курця: n (%)	Ніколи		17 (45)	21 (58)
	У минулому		15 (39)	11 (31)
	На цей час		6 (16)	4 (11)
У разі статусу «На цей час» — грамів на тиждень	Середнє значення ± SD		28,6 ± 15,2	72,3 ± 66,5
	N		5	3
	Мін. – Макс.		10–50	7–140
Статус вживання алкоголю: n (%)	Ніколи		23 (61)	14 (40)
	У минулому		0	0
	На цей час		15 (39)	21 (60)
У разі статусу «На цей час» — одиниць на тиждень	Середнє значення ± SD		12,3 ± 13,3	7,3 – 7,6
	N		15	21
	Мін. – Макс.		1 – 45	1 – 26
20. Результати ефективності	<p>Через 15 тижнів після початку лікування не було виявлено різниці між групами лікування у зміні дози перорального стероїду від вихідного рівня до 15-го тижня, хоча було встановлено, що у 36 % (27/74) пацієнтів дослідником не було знижено дозу, незважаючи на стабілізацію астми.</p> <p>Не було виявлено суттєвої різниці між групами у відсотковій частці пацієнтів, які змогли знизити дозу перорального стероїду протягом 15 тижнів лікування, а також у відсотковій частці пацієнтів, які змогли знизити дозу перорального стероїду без змін у функції легень.</p> <p>Не було суттєвої різниці між групами у кумулятивній дозі перорального стероїду, прийнятій протягом 15-тижневого періоду лікування.</p> <p>Кількість загострень, що виникли протягом 15-тижневого періоду лікування, була значно нижчою в групі застосування розпиленого будесоніду, ніж у групі плацебо (0,35 загострення проти 1,10; p < 0,05).</p> <p>Після 15-тижневого лікування зменшення тяжкості кашлю та задишки, оцінюваної під час клінічних візитів, було значно суттєвішим у групі застосування розпиленого будесоніду, ніж у групі плацебо (середня зміна показників тяжкості: кашель –0,16 та</p>			

	<p>0,23; задишка $-0,34$ та $0,06$; в обох випадках $p < 0,05$). Виявлене зменшення задишки в групі застосування розпиленого будесоніду було статистично значущим ($p < 0,05$).</p> <p>У групі плацебо спостерігалось суттєве зменшення ПШВ через 15 тижнів, як в абсолютному, так і у відсотковому вираженні (в обох випадках $p < 0,05$). При порівнянні між групами було встановлено, що через 9 тижнів зміна кількості ночей із порушеним сном, що оцінювалася під час клінічних візитів, була статистично значущою на користь плацебо ($0,55$ проти $-0,37$ ночей; $p < 0,05$). Проте було зазначено, що пацієнти з групи плацебо мали статистично значущо гірші показники на вихідному рівні, що забезпечило їм широке поле для покращення ($2,66$ проти $4,06$ ночей; $p < 0,05$).</p> <p>Що стосується змін показників у щоденниках пацієнтів від ввідного періоду до 15-го тижня, спостерігалися статистично значущі результати на користь розпиленого будесоніду щодо порушень сну ($-0,05$ проти $0,93$ ночей/тиждень; $p < 0,01$) та тяжкості нічних симптомів ($-0,08$ проти $0,15$; $p < 0,05$).</p> <p>Підвищений показник порушень сну, який відзначався у групі плацебо, був статистично значущим ($p < 0,01$). Не було виявлено суттєвих відмінностей між групами у зміні оцінок у щоденниках пацієнтів від ввідного періоду до 9 тижнів.</p> <p>У групі плацебо як ранкові, так і вечірні показники ПШВ через 9 тижнів значно знизилися в абсолютному та відсотковому вираженні (ранок: в обох випадках $p < 0,01$; вечір: в обох випадках $p < 0,05$).</p> <p>Не було виявлено різниці між групами у змінах побічних ефектів перорального стероїду після 15 тижнів лікування.</p> <p>Результатом введення 4-тижневого періоду застосування розпиленого будесоніду у відкритому режимі стала значно більша вираженість відповіді на лікування в групі, яка раніше отримувала плацебо, порівняно з пацієнтами, які отримували розпилений будесонід протягом усього випробування. Це стосувалося змін у сумарній клінічній оцінці симптомів ($p < 0,05$), в оцінці порушення сну ($p = 0,0001$), кашлю ($p < 0,01$), задишки ($p < 0,05$) та ПШВ (абсолютне значення: $p < 0,01$; відсоткове: $p < 0,05$), а також змін у щоденникових оцінках ПШВ (абсолютне та відсоткове значення: $p < 0,05$), порушень сну ($p < 0,001$) та застосування β_2-агоніста в нічний час ($p < 0,05$). У групі, яка раніше отримувала плацебо, покращення у клінічних оцінках порушень сну ($p < 0,001$), кашлю ($p < 0,05$) та ПШВ (абсолютне значення: $p < 0,01$; відсоткове: $p < 0,001$), а також у щоденникових оцінках ранкової та вечірньої ПШВ (абсолютне та відсоткове значення: $p < 0,05$), порушень сну та тяжкості нічних симптомів (в обох випадках $p < 0,01$) були статистично значущими.</p>
--	--

21. Результати безпеки	Протягом 15-тижневого періоду лікування в сліпому режимі було зареєстровано 311 НЯ, а протягом лікування у відкритому режимі — 40 НЯ. У 63 пацієнтів виникло щонайменше по одному НЯ. Протягом випробування на етапах лікування зареєстровано 13 серйозних НЯ (СНЯ). Жодне із СНЯ не було визнано таким, що має причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом. Тринадцять пацієнтів припинили лікування у зв'язку з НЯ. Не було виявлено різниці між групами у характері та інцидентності НЯ.
22. Висновок (заключення)	Випробування продемонструвало, що результатом додавання розпиленого будесоніду в дозі 2 мг ВІД до регулярного прийому перорального стероїду може стати покращення симптомів астми та зменшення кількості загострень астми, а також зниження дози перорального стероїду.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



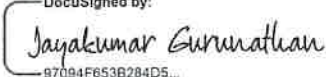
Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> AstraZeneca S.p.A <u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<u>Manufacturer details in the CSR:</u> AstraZeneca S.p.A <u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	Nebulised budesonide for the treatment of croup (acute laryngotracheobronchitis) in childhood. Efficacy and safety study of therapy and prophylaxis of recurrence with nebulised budesonide for children with croup, Study CI-BUN-0001.
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From 10 November 1999 through 04 August 2000.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Italy

9. Number of subjects	<p>Planned: Acute treatment phase – Group 1: 100; Group 2: 104 (52 budesonide and 52 placebo) Prophylaxis – Group 3: 120 (60 budesonide and 60 placebo)</p> <p>Actual: Acute treatment phase: 22 (11 budesonide and 11 placebo) Prophylaxis: 65 (30 budesonide and 35 placebo)</p>
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<ul style="list-style-type: none"> To investigate whether nebulised budesonide (2 mg) leads to a clinically significant improvement in respiratory symptoms in children with mild croup (Westley croup score 1 to 3). To determine the clinical benefit of nebulised budesonide (2 mg) in addition to oral or parenteral dexamethasone (0.3 mg/kg) in children with moderate to severe croup (Westley croup score > 3) To assess the efficacy of a prophylaxis with nebulised budesonide (0.5 mg once daily [QD]) in the prevention of disease recurrences for children at high risk of recurrent croup.
11. Clinical trial design	Multicentre, national, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study.
12. Key inclusion criteria	<p><u>Acute treatment phase</u> Either sex aged 3 to 144 months with a diagnosis of croup.</p> <p><u>Prophylaxis</u> Either sex aged 3 to 144 months, inpatients recovered from croup attack or outpatients with an episode of croup diagnosed in the previous 2 weeks, with a high risk of recurrence.</p>
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Group 1: Budesonide nebulising suspension 0.5 mg/mL, 2 mg (4 mL) single dose, inhaled continuously from a standardised nebuliser/compressor system.</p> <p>Group 2: Single dose of oral or parenteral dexamethasone (0.3 mg/kg), then immediately after, budesonide nebulising suspension 0.5 mg/mL, 2 mg (4 mL) single dose, inhaled continuously from a standardised nebuliser/compressor system.</p> <p>Group 3: Budesonide nebulising suspension 0.125 mg/mL, 0.5 mg (4 mL) QD in the evening, inhaled continuously from a standardised nebuliser/compressor system, for 3 months up to first recurrence.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Group 1: Placebo nebulising suspension, 4 mL single dose, inhaled continuously from a standardised nebuliser/compressor system.</p> <p>Group 2: Single dose of oral or parenteral dexamethasone (0.3 mg/kg), then immediately after, placebo nebulising suspension 4 mL single dose, inhaled continuously from a standardised nebuliser/compressor system.</p> <p>Group 3: Placebo nebulising suspension, 4 mL QD administered in the evening, inhaled continuously from a standardised nebuliser/compressor system, for 3 months up to first recurrence.</p>
15. Concomitant therapy	Other medications that were considered necessary for the patient's health status could be given at the discretion of the Investigator.
16. Efficacy endpoints	<p>Primary efficacy variables:</p> <p>Groups 1 and 2: Change in croup score after treatment as compared to baseline values; time to return to a croup score of 0 (Group 1) or = 1 (Group 2); time for a 2-point improvement in the croup score (Group 2 only).</p>

	<p>Group 3: Incidence of first recurrence during follow-up; time to first recurrence during follow-up.</p> <p>Secondary efficacy variables:</p> <p>Groups 1 and 2: Duration of hospitalisation; proportion of patients remaining in hospital at 24 hours from admission; use, timing and duration of other specific treatments/procedures (ie, nebulised adrenaline, additional steroids, intubation or transfer to intensive care unit).</p> <p>Group 3: Severity and duration of recurrences during follow-up; proportion of children requiring further medical care during follow-up.</p>																																													
17. Safety endpoints	<p>Primary safety variable: adverse events (AEs).</p> <p>Secondary safety variables: assessment of cortisol level in 24-hour urine samples and blood cell count in a subset of patients.</p>																																													
18. Statistical methods	<p>The sample size requested for the study protocol was not reached by the end of the enrolment period. Thus, no formal statistical analyses were performed, but a descriptive approach was used to test the homogeneity of demo-anamnestic parameters. Efficacy of the study treatments was evaluated as time to reduce the croup score in the acute phase, and time and incidence of croup recurrence in the prophylaxis phase.</p>																																													
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	<p>Demographic data are presented in Table 1a (acute phase) and Table 1b (prophylaxis phase).</p> <p>Table 1a. Demographic characteristics of the patients' population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BUDESONIDE (N = 11)</th> <th>PLACEBO (N = 11)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SEX: Males (n, %)</td> <td>5 (45.5%)</td> <td>9 (81.8%)</td> </tr> <tr> <td>Females (n, %)</td> <td>6 (54.5%)</td> <td>2 (18.2%)</td> </tr> <tr> <td>AGE, years (mean ± SD)</td> <td>4.1 ± 2.7</td> <td>3.7 ± 3.6</td> </tr> <tr> <td>HEIGHT, cm (mean ± SD)</td> <td>104.0 ± 19.0</td> <td>97.3 ± 25.6</td> </tr> <tr> <td>WEIGHT, kg (mean ± SD)</td> <td>18.1 ± 6.5</td> <td>17.5 ± 10.3</td> </tr> <tr> <td>CROUP SCORE:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Group 1 (n, %)</td> <td>7 (63.6%)</td> <td>6 (54.5%)</td> </tr> <tr> <td>Group 2 (n, %)</td> <td>4 (36.4%)</td> <td>5 (45.5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Table 1b. Demographic characteristics of the patients' population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BUDESONIDE (N = 30)</th> <th>PLACEBO (N = 35)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SEX: Males (n, %)</td> <td>23 (76.7%)</td> <td>25 (71.4%)</td> </tr> <tr> <td>Females (n, %)</td> <td>7 (23.3%)</td> <td>10 (28.6%)</td> </tr> <tr> <td>AGE, years (mean ± SD)</td> <td>4.1 ± 2.1</td> <td>4.7 ± 2.3</td> </tr> <tr> <td>HEIGHT, cm (mean ± SD)</td> <td>102.2 ± 16.6</td> <td>106.5 ± 16.5</td> </tr> <tr> <td>WEIGHT, kg (mean ± SD)</td> <td>19.2 ± 8.6</td> <td>20.0 ± 7.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>All patients were Caucasian. The 2 treatment groups in both study phases were homogenous in terms of age, sex, height and weight. In the acute phase, 7 patients in the budesonide group and 6 in the placebo group had mild croup at study entry (croup score = 1 to 3), whereas 4 patients in the budesonide group and 5 in the placebo group had moderate to severe croup at study entry (croup score > 3).</p>		BUDESONIDE (N = 11)	PLACEBO (N = 11)	SEX: Males (n, %)	5 (45.5%)	9 (81.8%)	Females (n, %)	6 (54.5%)	2 (18.2%)	AGE, years (mean ± SD)	4.1 ± 2.7	3.7 ± 3.6	HEIGHT, cm (mean ± SD)	104.0 ± 19.0	97.3 ± 25.6	WEIGHT, kg (mean ± SD)	18.1 ± 6.5	17.5 ± 10.3	CROUP SCORE:			Group 1 (n, %)	7 (63.6%)	6 (54.5%)	Group 2 (n, %)	4 (36.4%)	5 (45.5%)		BUDESONIDE (N = 30)	PLACEBO (N = 35)	SEX: Males (n, %)	23 (76.7%)	25 (71.4%)	Females (n, %)	7 (23.3%)	10 (28.6%)	AGE, years (mean ± SD)	4.1 ± 2.1	4.7 ± 2.3	HEIGHT, cm (mean ± SD)	102.2 ± 16.6	106.5 ± 16.5	WEIGHT, kg (mean ± SD)	19.2 ± 8.6	20.0 ± 7.5
	BUDESONIDE (N = 11)	PLACEBO (N = 11)																																												
SEX: Males (n, %)	5 (45.5%)	9 (81.8%)																																												
Females (n, %)	6 (54.5%)	2 (18.2%)																																												
AGE, years (mean ± SD)	4.1 ± 2.7	3.7 ± 3.6																																												
HEIGHT, cm (mean ± SD)	104.0 ± 19.0	97.3 ± 25.6																																												
WEIGHT, kg (mean ± SD)	18.1 ± 6.5	17.5 ± 10.3																																												
CROUP SCORE:																																														
Group 1 (n, %)	7 (63.6%)	6 (54.5%)																																												
Group 2 (n, %)	4 (36.4%)	5 (45.5%)																																												
	BUDESONIDE (N = 30)	PLACEBO (N = 35)																																												
SEX: Males (n, %)	23 (76.7%)	25 (71.4%)																																												
Females (n, %)	7 (23.3%)	10 (28.6%)																																												
AGE, years (mean ± SD)	4.1 ± 2.1	4.7 ± 2.3																																												
HEIGHT, cm (mean ± SD)	102.2 ± 16.6	106.5 ± 16.5																																												
WEIGHT, kg (mean ± SD)	19.2 ± 8.6	20.0 ± 7.5																																												
20. Efficacy outcomes	<p><u>Acute treatment phase</u></p> <p>A marked and progressive decrease in total Westley croup score was reported in both groups. In Group 1, a complete disappearance of symptoms was reported from 2 hours post-dose in the budesonide group and from 8 hours post-dose in the placebo group. In</p>																																													

	<p>Group 2, a complete disappearance of symptoms was reported from 8 hours post-dose both in the budesonide and placebo groups.</p> <p>The return to a croup score of 0 for Group 1 or = 1 for Group 2 was reached by all patients in both groups. The mean (standard error [SE]) regain time was 1.5 (0.4) hours in the budesonide group and 2.5 (1.0) hours in the placebo group. The median regain time was 0.75 hours in both groups and was significantly faster in females (1.0 hours) than in males (2.9 hours).</p> <p>The 2-point improvement (for Group 2 only) was achieved in all patients in both groups (5 in the budesonide and 4 in the placebo group). Mean improvement time was 0.63 hours in the budesonide group and 0.70 hours in the placebo group, with a median improvement time of 0.5 hours in both groups.</p> <p>All patients treated with budesonide were discharged from hospital. Nine patients (81.8%) treated with placebo were discharged from hospital, but the remaining 2 patients had prolonged hospitalisation due to asthmatic crisis and intercurrent disease.</p> <p>Four patients in the budesonide group and 5 in the placebo group required a specific treatment for croup, mainly due to a lack of improvement.</p> <p><u>Prophylaxis</u></p> <p>The recurrence of croup occurred in 5 patients (17.9%) in the budesonide group and in 10 patients (31.3%) in the placebo group.</p> <p>The time to first recurrence was 89.7 (SE: 6.2) days in the budesonide group and 112.8 (SE: 10.7) days in the placebo group.</p> <p>Discontinuation of the study treatment due to croup recurrence occurred in 5 patients (20.0%) in the budesonide group and in 12 patients (34.3%) in the placebo group.</p> <p>Eight patients (26.7%) in the budesonide group and 13 patients (37.1%) in the placebo group took specific medications for croup recurrence and/or upper respiratory tract inflammations/infections.</p>
<p>21. Safety outcomes</p>	<p><u>Acute treatment phase</u></p> <p>A total of 22 AEs were reported, 7 in the budesonide group (5 patients) and 15 in the placebo group (9 patients).</p> <p>Most of the AEs consisted of respiratory symptoms related to croup or of a seasonal inflammatory nature, or affected the gastrointestinal apparatus. All the AEs were of mild or moderate severity and spontaneously recovered, without sequelae. All the reported AEs were considered as unlikely to be related to the study drug.</p> <p>All events except 2 (one in each group) required a specific treatment.</p> <p>Serious AEs (SAEs) were reported in 2 patients treated with placebo.</p> <p><u>Prophylaxis</u></p> <p>A total of 64 AEs were reported, 21 in the budesonide group and 43 in the placebo group. Adverse events were reported in 14 patients (46.7%) in the budesonide group and in 20 (57.1%) in the placebo group. Most of the AEs consisted of respiratory symptoms related to croup recurrence or to upper respiratory tract inflammation. All reported events were considered as unlikely to be related to the study drug except for 2 cases: a probable correlation with study drug was defined in one patient treated with budesonide (maculopapular rash) and a possible correlation was defined in one patient treated with placebo (croup). SAEs were reported in 2 patients treated with budesonide and 1 patient treated with placebo.</p>

	<p>All SAEs were considered to be unlikely related to study drug.</p> <p>Six patients in the budesonide group discontinued treatment due to AEs. In 5 cases the discontinuation was due to croup recurrence and in one case due to onset of spurious smallpox. In the placebo group, 15 patients discontinued the study drug due to AEs. In 11 cases, the discontinuation was due to croup recurrence and in 4 cases due to other reasons (hyperaemic throat [n = 2], asthma and bronchitis [n = 1 each]).</p>
<p>22. Conclusion (findings)</p>	<p>The premature discontinuation of the study does not allow to fully satisfy the objective of the study and to draw definitive conclusions, especially for the acute treatment phase. The results of rate of recurrence and of time to first recurrence in the prophylaxis study showed a clear trend towards a beneficial effect of treatment with nebulised budesonide in the prevention of croup recurrence. This outcome was consistent with a reduced amount of withdrawals due to croup recurrence and of required additional croup therapies in the budesonide group. Treatment with nebulised budesonide was well tolerated and raised no safety concerns.</p>
<p>Applicant (Marketing Authorisation Holder)</p>	<p>DocuSigned by:  <small>97094F653B284D5...</small></p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Дані власника реєстраційного посвідчення (ВРП), зазначені у звіті про клінічне випробування (ЗКВ):</u> АстраЗенека С.п.А. (AstraZeneca S.p.A.) <u>Дані ВРП на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Дані виробника, зазначені у ЗКВ:</u> АстраЗенека С.п.А. <u>Дані виробника на поточний момент:</u> АстраЗенека АБ SE-151 85 Содертал'є, Швеція
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Розпилений будесонід для лікування крупу (гострого ларинготрахеобронхіту) в дитячому віці. Дослідження ефективності та безпечності розпиленого будесоніду для лікування та профілактики рецидивів крупу в дітей; випробування CI-BUN-0001.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	З 10 листопада 1999 року по 04 серпня 2000 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія

9. Кількість досліджуваних	<p>Запланована: Лікування в гострій фазі – Група 1: 100; Група 2: 104 (52 — будесонід, 52 — плацебо) Профілактика — Група 3: 120 (60 — будесонід, 60 — плацебо) Фактична: Лікування в гострій фазі 22 (11 — будесонід, 11 — плацебо) Профілактика: 65 (30 — будесонід, 35 — плацебо)</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Дослідити, чи відбувається при застосуванні розпиленого будесоніду (2 мг) клінічно значуще покращення респіраторних симптомів у дітей із крупом легкого ступеня (1–3 бали за шкалою Уестлі). • Визначити клінічну користь розпиленого будесоніду (2 мг) додатково до перорального або парентерального дексаметазону (0,3 мг/кг) у дітей із крупом середнього або тяжкого ступеня (> 3 балів за шкалою Уестлі). • Оцінити ефективність профілактичного застосування розпиленого будесоніду (0,5 мг раз на добу [QD]) для запобігання рецидивам хвороби у дітей із високим ризиком рецидивуючого крупу.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, національне, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване випробування в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	<p><u>Лікування в гострій фазі</u> Діти будь-якої статі віком від 3 до 144 місяців з діагнозом крупу.</p> <p><u>Профілактика</u> Діти будь-якої статі віком від 3 до 144 місяців, які в лікарняних умовах видужують після нападу крупу, або амбулаторні пацієнти, у яких було діагностовано епізод крупу в попередні 2 тижні та які мають високий ризик рецидиву.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Група 1: Будесонід, суспензія для розпилення, 0,5 мг/мл, одноразова доза 2 мг (4 мл), яка плавно вводиться зі стандартного небулайзера/компресорної системи.</p> <p>Група 2: Одноразова доза перорального або парентерального дексаметазону (0,3 мг/кг), після якої одразу застосовується одноразова доза будесоніду, суспензії для розпилення, 0,5 мг/мл, 2 мг (4 мл), яка вводиться безперервно зі стандартного небулайзера/компресорної системи.</p> <p>Група 3: Будесонід, суспензія для розпилення, 0,125 мг/мл, 0,5 мг (4 мл) QD увечері, що вводиться безперервно зі стандартного небулайзера/компресорної системи, протягом 3 місяців аж до першого рецидиву.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Група 1: Суспензія плацебо для розпилення, одноразова доза 4 мл, яка вводиться безперервно зі стандартного небулайзера/компресорної системи.</p> <p>Група 2: Одноразова доза перорального або парентерального дексаметазону (0,3 мг/кг), після якої одразу застосовується одноразова доза суспензії плацебо для розпилення (4 мл), яка вводиться безперервно зі стандартного небулайзера/компресорної системи.</p> <p>Група 3: Суспензія плацебо для розпилення, 4 мл QD увечері, що вводиться безперервно зі стандартного небулайзера/компресорної системи, протягом 3 місяців аж до першого рецидиву.</p>
15. Супутня терапія	Допускалося застосування інших лікарських засобів, які, на думку дослідника, були необхідні для підтримання стану здоров'я пацієнта.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні показники ефективності:</p> <p>Групи 1 та 2: Зміна показника оцінки тяжкості крупу після лікування порівняно з вихідними значеннями; час до досягнення показника оцінки крупу 0 балів (Група 1) або 1 бал (Група 2); час до покращення показника оцінки крупу на 2 бали (лише Група 2).</p>

	<p>Група 3: Інцидентність першого рецидиву протягом періоду подальшого спостереження; час до першого рецидиву протягом періоду подальшого спостереження.</p> <p>Вторинні показники ефективності:</p> <p>Групи 1 та 2: Тривалість госпіталізації; частка пацієнтів, які залишаються в лікарні через 24 години після госпіталізації; застосування (часові межі та тривалість) інших спеціальних препаратів/процедур (тобто розпилений адреналін, додаткові стероїди, інтубація або переведення до відділення інтенсивної терапії). Група 3: Тяжкість і тривалість рецидивів протягом періоду подальшого спостереження; частка дітей, які потребують додаткової медичної допомоги протягом періоду подальшого спостереження.</p>																																													
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Первинні показники безпеки: небажані явища (НЯ).</p> <p>Вторинні показники безпеки: оцінка рівня кортизолу в зразках добової сечі та аналіз крові у підгрупі пацієнтів.</p>																																													
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>До кінця періоду набору пацієнтів не був досягнутий розмір вибірки, обумовлений протоколом випробування. Отже, офіційні статистичні аналізи не проводилися, але було застосовано описовий метод для перевірки однорідності демографічно-анамнестичних параметрів. Ефективність досліджуваних препаратів оцінювали за часом до зниження балу оцінки тяжкості крупу в гострій фазі, а також за часом та інцидентністю рецидивів крупу на етапі профілактики.</p>																																													
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Демографічні показники наведено в Таблиці 1a (гостра фаза) та Таблиці 1b (етап профілактики).</p> <p>Таблиця 1a. Демографічні характеристики популяції пацієнтів</p> <table border="1" data-bbox="451 981 1422 1294"> <thead> <tr> <th></th> <th>БУДЕСОНІД (N = 11)</th> <th>ПЛАЦЕБО (N = 11)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>СТАТЬ: Чоловіча (n, %)</td> <td>5 (45,5 %)</td> <td>9 (81,8 %)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча (n, %)</td> <td>6 (54,5 %)</td> <td>2 (18,2 %)</td> </tr> <tr> <td>ВІК у роках (середнє значення ± стандартне відхилення [SD])</td> <td>4,1 ± 2,7</td> <td>3,7 ± 3,6</td> </tr> <tr> <td>ЗРІСТ у см (середнє значення ± SD)</td> <td>104,0 ± 19,0</td> <td>97,3 ± 25,6</td> </tr> <tr> <td>МАСА ТІЛА в кг (середнє значення ± SD)</td> <td>18,1 ± 6,5</td> <td>17,5 ± 10,3</td> </tr> <tr> <td>БАЛ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ КРУПУ</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Група 1 (n, %)</td> <td>7 (63,6 %)</td> <td>6 (54,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Група 2 (n, %)</td> <td>4 (36,4 %)</td> <td>5 (45,5 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Таблиця 1b. Демографічні характеристики популяції пацієнтів</p> <table border="1" data-bbox="451 1346 1422 1552"> <thead> <tr> <th></th> <th>БУДЕСОНІД (N = 30)</th> <th>ПЛАЦЕБО (N = 35)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>СТАТЬ: Чоловіча (n, %)</td> <td>23 (76,7 %)</td> <td>25 (71,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча (n, %)</td> <td>7 (23,3 %)</td> <td>10 (28,6 %)</td> </tr> <tr> <td>ВІК у роках (середнє значення ±SD)</td> <td>4,1 ± 2,1</td> <td>4,7 ± 2,3</td> </tr> <tr> <td>ЗРІСТ у см (середнє значення ± SD)</td> <td>102,2 ± 16,6</td> <td>106,5 ± 16,5</td> </tr> <tr> <td>МАСА ТІЛА в кг (середнє значення ± SD)</td> <td>19,2 ± 8,6</td> <td>20,0 ± 7,5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Усі пацієнти належали до європеїдної раси. Обидві групи лікування на обох етапах випробування були однорідними з точки зору віку, статі, росту та ваги пацієнтів. У гострій фазі 7 пацієнтів у групі будесоніду та 6 у групі плацебо на момент включення у випробування мали круп легкого ступеня (бал оцінки тяжкості крупу = 1–3), тоді як 4 пацієнти в групі будесоніду та 5 у групі плацебо мали круп середнього або тяжкого ступеня (> 3 балів).</p>		БУДЕСОНІД (N = 11)	ПЛАЦЕБО (N = 11)	СТАТЬ: Чоловіча (n, %)	5 (45,5 %)	9 (81,8 %)	Жіноча (n, %)	6 (54,5 %)	2 (18,2 %)	ВІК у роках (середнє значення ± стандартне відхилення [SD])	4,1 ± 2,7	3,7 ± 3,6	ЗРІСТ у см (середнє значення ± SD)	104,0 ± 19,0	97,3 ± 25,6	МАСА ТІЛА в кг (середнє значення ± SD)	18,1 ± 6,5	17,5 ± 10,3	БАЛ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ КРУПУ			Група 1 (n, %)	7 (63,6 %)	6 (54,5 %)	Група 2 (n, %)	4 (36,4 %)	5 (45,5 %)		БУДЕСОНІД (N = 30)	ПЛАЦЕБО (N = 35)	СТАТЬ: Чоловіча (n, %)	23 (76,7 %)	25 (71,4 %)	Жіноча (n, %)	7 (23,3 %)	10 (28,6 %)	ВІК у роках (середнє значення ±SD)	4,1 ± 2,1	4,7 ± 2,3	ЗРІСТ у см (середнє значення ± SD)	102,2 ± 16,6	106,5 ± 16,5	МАСА ТІЛА в кг (середнє значення ± SD)	19,2 ± 8,6	20,0 ± 7,5
	БУДЕСОНІД (N = 11)	ПЛАЦЕБО (N = 11)																																												
СТАТЬ: Чоловіча (n, %)	5 (45,5 %)	9 (81,8 %)																																												
Жіноча (n, %)	6 (54,5 %)	2 (18,2 %)																																												
ВІК у роках (середнє значення ± стандартне відхилення [SD])	4,1 ± 2,7	3,7 ± 3,6																																												
ЗРІСТ у см (середнє значення ± SD)	104,0 ± 19,0	97,3 ± 25,6																																												
МАСА ТІЛА в кг (середнє значення ± SD)	18,1 ± 6,5	17,5 ± 10,3																																												
БАЛ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ КРУПУ																																														
Група 1 (n, %)	7 (63,6 %)	6 (54,5 %)																																												
Група 2 (n, %)	4 (36,4 %)	5 (45,5 %)																																												
	БУДЕСОНІД (N = 30)	ПЛАЦЕБО (N = 35)																																												
СТАТЬ: Чоловіча (n, %)	23 (76,7 %)	25 (71,4 %)																																												
Жіноча (n, %)	7 (23,3 %)	10 (28,6 %)																																												
ВІК у роках (середнє значення ±SD)	4,1 ± 2,1	4,7 ± 2,3																																												
ЗРІСТ у см (середнє значення ± SD)	102,2 ± 16,6	106,5 ± 16,5																																												
МАСА ТІЛА в кг (середнє значення ± SD)	19,2 ± 8,6	20,0 ± 7,5																																												
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Лікування в гострій фазі</p> <p>В обох групах відзначалося виражене та прогресуюче захворювання згідно з загальним показником оцінки тяжкості крупу за шкалою Уестлі. У Групі 1 повне зникнення симптомів при застосуванні будесоніду спостерігалось, починаючи з 2 годин після введення дози препарату, а при застосуванні плацебо — починаючи з 8 годин після</p>																																													

	<p>введення дози. У Групі 2 повне зникнення симптомів спостерігалось, починаючи з 8 годин після введення дози як будесоніду, так і плацебо.</p> <p>Показник оцінки крупу 0 балів для Групи 1 або 1 бал для Групи 2 був досягнутий в усіх пацієнтів в обох групах. Середній час до відновлення показника (стандартна помилка [SE]) становив 1,5 (0,4) години в групі будесоніду та 2,5 (1,0) години в групі плацебо. Медіана часу до відновлення показника становила 0,75 години в обох групах і досягалася значно швидше у дівчаток (1,0 година), ніж у хлопчиків (2,9 години).</p> <p>Покращення показника на 2 бали (лише для Групи 2) було досягнуто в усіх пацієнтів в обох групах (5 у групі будесоніду та 4 у групі плацебо). Середній час до покращення становив 0,63 години в групі будесоніду та 0,70 години в групі плацебо, медіана часу до покращення становила 0,5 години в обох групах.</p> <p>Усі пацієнти, які отримували будесонід, були виписані з лікарні. Дев'ять пацієнтів (81,8 %), які отримували плацебо, були виписані з лікарні, але у решти 2 пацієнтів госпіталізація тривала довше у зв'язку з астматичним кризом та інтеркурентним захворюванням.</p> <p>Чотири пацієнти в групі будесоніду та 5 у групі плацебо потребували спеціалізованого лікування крупу, головним чином через відсутність покращення.</p> <p><u>Профілактика</u></p> <p>Рецидив крупу стався у 5 пацієнтів (17,9 %) в групі будесоніду та у 10 пацієнтів (31,3 %) у групі плацебо.</p> <p>Час до першого рецидиву становив 89,7 (SE: 6,2) днів у групі будесоніду та 112,8 (SE: 10,7) днів у групі плацебо.</p> <p>Припинили досліджувану терапію через рецидив крупу 5 пацієнтів (20,0 %) у групі будесоніду та 12 пацієнтів (34,3 %) у групі плацебо.</p> <p>Вісім пацієнтів (26,7 %) у групі будесоніду та 13 пацієнтів (37,1 %) у групі плацебо отримували спеціальні препарати у зв'язку з рецидивом крупу та/або запаленням/інфекцією верхніх дихальних шляхів.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><u>Лікування в гострій фазі</u></p> <p>Загалом було зареєстровано 22 НЯ: 7 у групі будесоніду (5 пацієнтів) та 15 у групі плацебо (9 пацієнтів).</p> <p>Більшість НЯ являли собою респіраторні симптоми, пов'язані з крупом чи сезонним запальним захворюванням, або уражали шлунково-кишкову систему. Усі НЯ були легкими або помірними за ступенем тяжкості та спонтанно зникали без наслідків. Було визнано, що зв'язок усіх зареєстрованих НЯ з досліджуваним препаратом є малоімовірним.</p> <p>Усі явища, окрім 2 (по одному в кожній групі) вимагали спеціалізованого лікування. Серйозні НЯ (СНЯ) було зареєстровано у 2 пацієнтів, які отримували плацебо.</p> <p><u>Профілактика</u></p> <p>Загалом було зареєстровано 64 НЯ: 21 у групі будесоніду та 43 у групі плацебо. Небажані явища виникли у 14 пацієнтів (46,7 %) у групі будесоніду та у 20 (57,1 %) у групі плацебо. Більшість НЯ являли собою респіраторні симптоми, пов'язані з крупом або запаленням верхніх дихальних шляхів. Було визнано, що зв'язок усіх зареєстрованих явищ із досліджуваним препаратом є малоімовірним, за винятком 2 випадків: імовірну кореляцію з досліджуваним препаратом було встановлено в одного пацієнта, який отримував будесонід (макулопапульозне висипання), та можливу кореляцію було встановлено в одного пацієнта, який отримував плацебо (круп). СНЯ було зареєстровано у 2 пацієнтів, які отримували будесонід, та в 1 пацієнта, який отримував плацебо.</p> <p>Було встановлено, що зв'язок усіх СНЯ з досліджуваним препаратом є малоімовірним.</p> <p>У групі будесоніду 6 пацієнтів припинили лікування у зв'язку з НЯ. У 5 випадках припинення відбулося через рецидив крупу, а в 1 випадку — у зв'язку з підозрою на</p>

195

	віспу. У групі плацебо 15 пацієнтів припинили застосування досліджуваного препарату в зв'язку з НЯ. В 11 випадках припинення було пов'язане з рецидивом крупу, а в 4 випадках — з іншими причинами (гіперемічне горло [n = 2], астма та бронхіт [n = по одному]).
22. Висновок (заключення)	Передчасне припинення випробування не дало можливості повністю досягти мети та зробити однозначні висновки, зокрема щодо лікування в активній фазі. Показники частоти рецидивів та часу до першого рецидиву на етапі профілактики показали чітку тенденцію до сприятливого ефекту застосування розпиленого будесоніду для запобігання рецидивам крупу. Цей результат був стабільним, у групі будесоніду була менша кількість випадків виходу з випробування через рецидив крупу та необхідності додаткового лікування крупу. Лікування розпиленим будесонідом добре переносилося та не спричиняло проблем безпеки.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... <u>Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan)</u> (ПІБ)

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u> AstraZeneca R&D Lund Scheelevagen 2 S-221 87 Lund Sweden <u>Current MAH details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<u>Manufacturer details in the CSR:</u> Pulmicort Respules: AstraZeneca Pty Ltd (Australia) Pulmicort Turbuhaler: AstraZeneca (Sweden) <u>Current manufacturer details:</u> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
4. Conducted studies:	Yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	An evaluation of efficacy and safety of corresponding doses of Pulmicort Turbuhaler® and Pulmicort Respules® in Japanese asthmatic adult patients (open, multicentre, Phase III study), Study D5259C00001
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From 19 February 2009 through 22 August 2009
8. Countries where the clinical trial was conducted	Japan

9. Number of subjects	Planned: 100 Actual: 113 enrolled; 108 treated with Pulmicort Turbuhaler and 105 treated with Pulmicort Respules
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective was to show similarity of efficacy of Pulmicort Respules 1.0 or 2.0 mg/day for 6 weeks in the treatment period and the corresponding doses of Pulmicort Turbuhaler 400 or 800 µg/day for 4 weeks in the observation period. Secondary objectives were: <ul style="list-style-type: none"> To confirm the tolerability and safety of Pulmicort Respules 1.0 or 2.0 mg/day for 6 weeks in the treatment period and the corresponding doses of Pulmicort Turbuhaler 400 or 800 µg/day for 4 weeks in the observation period. To evaluate the appropriateness of 1 mg/day of Pulmicort Respules in a once or twice daily regimen for 6 weeks after Pulmicort Turbuhaler 400 µg /day for 4 weeks in the observation period.
11. Clinical trial design	This was an open, multicentre, Phase III study in Japanese patients with asthma aged 16 years and older. The study consisted of a 1 to 4-week period from informed consent until the start of treatment, a 4-week observation period and a 6-week treatment period.
12. Key inclusion criteria	Male and female patients ≥ 16 years of age with asthma who were under prescribed treatment with inhaled corticosteroids (ICS) at least 3 months before Visit 1, with stable asthma symptoms during the 4 weeks prior to starting observation and a forced expiratory volume in one second (FEV ₁) > 60% of predicted normal value pre-bronchodilator.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Pulmicort Respules 0.5 mg, Inhalation suspension, budesonide 0.5 mg/ampoule (2 mL) Pulmicort Turbuhaler 200 µg, dry powder inhaler, budesonide 200 µg/dose, 112 doses/Turbuhaler
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Constant doses of oral antihistamines could be used during the study. Patients on allergic specific immunotherapy had to have been on maintenance treatment for at least 3 months prior to Visit 1 and remain on maintenance regimen during the study.
16. Efficacy endpoints	The primary outcome variable was the change in morning peak expiratory flow (mPEF) from Baseline (mean of the last 14 days of the observation period) to Week 6 (mean of the last 14 days of the treatment period) Secondary variables were: <ul style="list-style-type: none"> Changes in the following variables from Baseline (mean of the last 14 days of the observation period) to Week 6 (mean of the last 14 days of the treatment period): <ul style="list-style-type: none"> Evening peak expiratory flow (ePEF). Asthma symptom score - daytime, night-time and total. Use of rescue medication - daytime, night-time and total. Night-time awakenings due to asthma symptoms.

	<ul style="list-style-type: none"> The change in FEV₁ and forced vital capacity (FVC) at Week 6 (Visit 5) from Baseline (Visit 3).
17. Safety endpoints	<ul style="list-style-type: none"> Adverse events (AEs). Laboratory variables (clinical chemistry, haematology and urinalysis). Blood pressure and pulse rate.
18. Statistical methods	<p>For mPEF, the primary variable, the mean and 2-sided 95% confidence interval (CI) of changes from Baseline (mean during the last 2 weeks of the observation period) to end of treatment (mean during the last 2 weeks of the treatment period) were estimated based on combined data of dose groups, and the overall similarity of mPEF between patients in the Pulmicort Turbuhaler and Pulmicort Respules groups was investigated visually.</p> <p>To investigate the similarity of Pulmicort Turbuhaler and Pulmicort Respules at corresponding doses, the mean and 2-sided 95% CI of changes from Baseline to the last 2 weeks of treatment were estimated for each dose group. Other efficacy variables were analysed similarly.</p>
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	<p>In total, 113 patients were enrolled at 7 centres in Japan. Of those, 108 patients were treated with Pulmicort Turbuhaler in the observation period and 105 patients were treated with Pulmicort Respules in the treatment period. A total of 3 and 6 patients discontinued study treatment in the observation and the treatment periods, respectively. The number of analysed patients was 108 in the safety analysis set and 106 in the full analysis set (FAS). The patient population enrolled into this study was well controlled and considered to be consistent with those defined by the study protocol.</p>

Table 1 Patient Population and Disposition (FAS)							
		Low dose n = 53		High dose n = 53		Total n = 106	
Population							
Number of treated (Number of planned)		54	(50)	54	(50)	108	(100)
Demographic characteristics							
Age (year)	Mean (SD)	43.8	(13.5)	43.9	(13.4)	43.9	(13.4)
	Range	(20 to 70)		(24 to 78)		(20 to 78)	
Sex	Male	19	(35.8%)	14	(26.4%)	33	(31.1%)
	Female	34	(64.2%)	39	(73.6%)	73	(68.9%)
Ethnic group	Japanese	53	(100.0%)	53	(100.0%)	106	(100.0%)
Weight (kg)	Mean (SD)	60.0	(11.5)	60.5	(12.4)	60.3	(11.9)
	Range	(40 to 92)		(39 to 88)		(39 to 92)	
Height (cm)	Mean (SD)	162.5	(8.7)	160.5	(8.6)	161.5	(8.7)
	Range	(148 to 183)		(139 to 184)		(139 to 184)	
Duration of asthma (year)	Mean (SD)	13.94	(14.77)	11.63	(12.26)	12.78	(13.56)
	Range	(0.5 to 44.7)		(0.7 to 51.8)		(0.5 to 51.8)	
Nicotine use	Never	40	(75.5%)	44	(83.0%)	84	(79.2%)
	Current	4	(7.5%)	6	(11.3%)	10	(9.4%)
	Former	9	(17.0%)	3	(5.7%)	12	(11.3%)
Baseline characteristics							
Daily dose of ICS before enrolment (μg) ^a	Mean (SD)	400.0	(0.0)	792.5	(54.9)	596.2	(200.9)
	Range	(400 to 400)		(400 to 800)		(400 to 800)	
FEV ₁ (L)	Mean (SD)	2.692	(0.686)	2.663	(0.763)	2.678	(0.723)
	Range	(1.48 to 4.58)		(1.37 to 4.99)		(1.37 to 4.99)	
FEV ₁ (% of predicted normal)	Mean (SD)	92.54	(15.79)	95.08	(15.54)	93.81	(15.64)
	Range	(64.1 to 123.3)		(61.7 to 144.0)		(61.7 to 144.0)	
Disposition							
Number of patients who completed							
Observation period		53		52		105	
Treatment period		53 ^b		46		99	
Number of patients who discontinued							
Observation period		1		2		3	
Treatment period		0		6		6	
Number of analysed patients for safety		54		54		108	
Number of analysed patients for FAS		53		53		106	
^a		Budesonide equivalent.					
^b		Once daily: n = 28, Twice daily: n = 25.					

20. Efficacy outcomes

The mean changes in mPEF at Week 6 (last observation carried forward [LOCF]) from Baseline as primary variable are presented in Table 2. The mean change in mPEF from Baseline to Week 6 (LOCF) was estimated to be 3.3 L/minute (95% CI: -0.9 to 7.4 L/min) in total patients. Similar patterns of mean change in mPEF from Baseline to Week 6 (LOCF) were observed in low and high dose groups.

Table 2 Mean Change in mPEF (L/min) at Week 6 (LOCF) from Baseline (FAS)

Dose group	n	Baseline ^a		Week 6 (LOCF) ^b		Change from Baseline		
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	(95% CI)
Low dose	53	403.7	(108.0)	407.7	(106.6)	4.0	(22.2)	(-2.1 to 10.2)
High dose	52	371.4	(114.2)	373.9	(111.4)	2.5	(20.8)	(-3.3 to 8.3)
Total	105	387.7	(111.7)	391.0	(109.8)	3.3	(21.4)	(-0.9 to 7.4)

^a Mean of the last 14 days of the observation period.

^b Mean of the last 14 days of the treatment period.

The mean changes in mPEF at Week 6 (LOCF) from Baseline in once daily and twice daily regimen in the low dose group are shown in Table 3. Similar patterns of mean change in mPEF from Baseline to Week 6 (LOCF) were observed in once daily and twice daily regimens in the low dose group.

Table 3 Mean Change in mPEF (L/min) at Week 6 (LOCF) from Baseline in Once Daily and Twice Daily Regimen in Low Dose Group (FAS)

Dose regimen	n	Baseline ^a		Week 6 (LOCF) ^b		Change from Baseline		
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	(95% CI)
Once daily	28	408.8	(104.9)	412.0	(102.2)	3.2	(24.1)	(-6.1 to 12.6)
Twice daily	25	397.9	(113.3)	402.9	(113.3)	5.0	(20.4)	(-3.4 to 13.4)

^a Mean of the last 14 days of the observation period.

^b Mean of the last 14 days of the treatment period.

The mean changes in secondary variables at Week 6 (LOCF) from Baseline are shown in Table 4. The results from secondary variables supported the findings for the primary variable. Overall, no clinically relevant differences between treatment groups were observed in the secondary variables.

207

Table 4 Mean Change in Secondary Variables at Week 6 (LOCF) from Baseline (FAS)

		Baseline ^a		Week 6 (LOCF) ^b		Change from Baseline		
Variables	n	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	(95% CI)
ePEF (L/min)								
Low dose	53	411.1	(110.1)	413.8	(108.4)	2.7	(17.4)	(-2.1 to 7.5)
High dose	52	375.7	(111.5)	380.5	(111.3)	4.8	(19.0)	(-0.4 to 10.1)
Total	105	393.6	(111.7)	397.3	(110.6)	3.8	(18.1)	(0.2 to 7.3)
Asthma symptom score (Day time)								
Low dose	53	0.096	(0.213)	0.106	(0.266)	0.011	(0.201)	(-0.045 to 0.066)
High dose	52	0.152	(0.307)	0.177	(0.346)	0.025	(0.197)	(-0.030 to 0.080)
Total	105	0.124	(0.264)	0.141	(0.309)	0.018	(0.198)	(-0.021 to 0.056)
Asthma symptom score (Night-time)								
Low dose	53	0.056	(0.162)	0.063	(0.191)	0.007	(0.147)	(-0.034 to 0.048)
High dose	52	0.088	(0.237)	0.126	(0.384)	0.038	(0.218)	(-0.023 to 0.098)
Total	105	0.072	(0.202)	0.094	(0.303)	0.022	(0.185)	(-0.014 to 0.058)
Asthma symptom score (Total)								
Low dose	53	0.152	(0.339)	0.170	(0.434)	0.018	(0.334)	(-0.075 to 0.110)
High dose	52	0.242	(0.515)	0.303	(0.688)	0.062	(0.360)	(-0.039 to 0.162)
Total	105	0.196	(0.436)	0.236	(0.575)	0.039	(0.346)	(-0.028 to 0.106)
Use of rescue medication (Daytime)								
Low dose	53	0.013	(0.080)	0.031	(0.161)	0.018	(0.164)	(-0.028 to 0.063)
High dose	52	0.056	(0.162)	0.073	(0.200)	0.017	(0.158)	(-0.027 to 0.060)
Total	105	0.035	(0.128)	0.052	(0.182)	0.017	(0.160)	(-0.014 to 0.048)
Use of rescue medication (Night-time)								
Low dose	53	0.005	(0.027)	0.016	(0.098)	0.011	(0.079)	(-0.011 to 0.033)
High dose	52	0.012	(0.047)	0.090	(0.338)	0.078	(0.300)	(-0.006 to 0.161)
Total	105	0.009	(0.038)	0.053	(0.249)	0.044	(0.220)	(0.001 to 0.086)
Use of rescue medication (Total)								
Low dose	53	0.019	(0.100)	0.047	(0.259)	0.028	(0.244)	(-0.039 to 0.096)
High dose	52	0.068	(0.177)	0.163	(0.457)	0.094	(0.376)	(-0.010 to 0.199)
Total	105	0.043	(0.145)	0.104	(0.373)	0.061	(0.317)	(-0.000 to 0.122)
Night-time awakenings due to asthma symptoms								
Low dose	53	0.062	(0.222)	0.027	(0.142)	-0.035	(0.192)	(-0.088 to 0.018)
High dose	52	0.023	(0.079)	0.051	(0.170)	0.027	(0.127)	(-0.008 to 0.063)
Total	105	0.043	(0.168)	0.039	(0.157)	-0.004	(0.165)	(-0.036 to 0.028)

^a Mean of the last 14 days of the observation period.

^b Mean of the last 14 days of the treatment period.

202

The mean changes in FEV₁ and FVC from Baseline to Week 6 (or withdrawal), as shown in Table 5, were estimated to be 0.079 L (95% CI: 0.031 to 0.127 L) and 0.105 L (95% CI: 0.049 to 0.160 L) in total patients, respectively. Similar patterns of mean change in FEV₁ and FVC from Baseline to Week 6 (or withdrawal) were observed in low and high dose groups.

Table 5 Mean Change in FEV₁ and FVC at Week 6 or Withdrawal from Baseline (FAS)

		Baseline ^a		Week 6/withdrawal		Change from Baseline		
Variables	n	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	(95% CI)
FEV₁ (L)								
Low dose	53	2.701	(0.697)	2.797	(0.807)	0.096	(0.292)	(0.016 to 0.177)
High dose	49	2.692	(0.756)	2.752	(0.832)	0.060	(0.179)	(0.008 to 0.111)
Total	102	2.697	(0.722)	2.776	(0.815)	0.079	(0.244)	(0.031 to 0.127)
FVC (L)								
Low dose	53	3.335	(0.900)	3.453	(1.023)	0.119	(0.324)	(0.029 to 0.208)
High dose	49	3.407	(0.987)	3.497	(1.078)	0.090	(0.232)	(0.023 to 0.157)
Total	102	3.370	(0.939)	3.475	(1.045)	0.105	(0.283)	(0.049 to 0.160)

^a Visit 3

21. Safety outcomes

A summary of AEs in each category is presented in Table 6. Twenty-four AEs were reported for 20 of the 108 patients (18.5%) in the observation period and 50 AEs were reported for 40 of the 105 patients (38.1%) in the treatment period. The majority of AEs were of mild intensity, and no severe AEs were reported. No deaths, serious AEs (SAEs) other than death and other significant AEs were reported in this study. Two discontinuations of study treatment due to AEs (nausea/asthma and asthma) were reported in the treatment period.

203

Table 6 Number (%) of Patients who had at Least 1 AE and Total Number of Events in Any Category (Safety Analysis Set)

	Observation period						Treatment period					
	Low dose		High dose		Total		Low dose		High dose		Total	
AE category	n = 54		n = 54		n = 108		n = 53		n = 52		n = 105	
Number of patients who had an AE in each category^a												
Any AEs	10	(18.5)	10	(18.5)	20	(18.5)	20	(37.7)	20	(38.5)	40	(38.1)
AEs with mild intensity	7	(13.0)	9	(16.7)	16	(14.8)	18	(34.0)	17	(32.7)	35	(33.3)
AEs with moderate intensity	3	(5.6)	1	(1.9)	4	(3.7)	2	(3.8)	3	(5.8)	5	(4.8)
AEs with severe intensity	0		0		0		0		0		0	
AEs with outcome death	0		0		0		0		0		0	
SAEs not leading to death	0		0		0		0		0		0	
AEs leading to discontinuation of treatment	0		0		0		0		2	(3.8)	2	(1.9)
Other significant AEs	0		0		0		0		0		0	
Drug-related AEs ^b	0		2	(3.7)	2	(1.9)	6	(11.3)	9	(17.3)	15	(14.3)
Total number of AEs^c												
Any AEs	12		12		24		24		26		50	
AEs with mild intensity	9		11		20		22		22		44	
AEs with moderate intensity	3		1		4		2		4		6	
AEs with severe intensity	0		0		0		0		0		0	
AEs with outcome death	0		0		0		0		0		0	
SAEs not leading to death	0		0		0		0		0		0	
AEs leading to discontinuation of treatment	0		0		0		0		3		3	
Other significant AEs	0		0		0		0		0		0	
Drug-related AEs ^b	0		2		2		7		11		18	

^a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

^b Assessed by the investigator.

^c Multiple events in the same category are counted multiple times in that category. Multiple events belonging to more than one category are counted multiple times in each of those categories.

The most commonly reported AEs (those with an incidence more than 1.0% at the preferred term [PT] level in total at the observation period or the treatment period) in the study are shown in Table 7. The most commonly reported AE was nasopharyngitis (5.6% of patients in the observation period and 6.7% in the treatment period). Oropharyngeal discomfort was not reported in the observation period but was reported in 4.8% of patients in the treatment period. All events reported as oropharyngeal discomfort were of mild intensity and were reported on the first day in the treatment period.

Table 7 Number (%) of Patients with the Most Commonly Reported AEs by PT (Safety Analysis Set)

	Observation period			Treatment period		
	Low dose	High dose	Total	Low dose	High dose	Total
PT^{a,b,c,d}	n = 54	n = 54	n = 108	n = 53	n = 52	n = 105
Nasopharyngitis	2 (3.7)	4 (7.4)	6 (5.6)	4 (7.5)	3 (5.8)	7 (6.7)
Oropharyngeal discomfort	0	0	0	2 (3.8)	3 (5.8)	5 (4.8)
Asthma	0	0	0	0	2 (3.8)	2 (1.9)
Eczema	0	1 (1.9)	1 (0.9)	2 (3.8)	0	2 (1.9)
Upper respiratory tract infection	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.9)
Upper respiratory tract inflammation	2 (3.7)	0	2 (1.9)	2 (3.8)	0	2 (1.9)
Oropharyngeal pain	1 (1.9)	0	1 (0.9)	2 (3.8)	0	2 (1.9)
Dysphonia	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (1.0)

^a A patient experiencing more than one AE within a PT was counted once within that PT.

^b This table used a cut-off of 1.0% of patients in total at the observation period or the treatment period.

^c Table is sorted by frequency of total at the treatment period.

^d MedDRA 12.0.

There were no clinically significant changes in clinical laboratory values and vital signs. The safety profile of Pulmicort Respules was similar between doses at 1.0 mg/day and 2.0 mg/day, and between once and twice daily regimens regarding incidence and nature of AEs, clinical laboratory values and vital signs.

22. Conclusion (findings)

The efficacy of Pulmicort Respules 1.0 mg/day and 2.0 mg/day after 6 weeks of treatment was similar to the corresponding doses of Pulmicort Turbuhaler 400 µg/day and 800 µg/day after 4 weeks treatment in Japanese adult patients with asthma. Once and twice daily dosing regimens of Pulmicort Respules 1.0 mg/day were similarly effective in Japanese adult asthmatic patients. Pulmicort Respules 1.0 mg/day and 2.0 mg/day were safe and well tolerated in Japanese adult patients with asthma.

205

Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by: <i>Jayakumar Gurunathan</i> 97094F653B284D5...</p> <p>Dr Jayakumar Gurunathan</p> <hr/> <p>(full name)</p>
---	--



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<u>Назва та адреса власника реєстраційного посвідчення на момент проведення клінічного випробування:</u> Центр досліджень та розробок компанії АстраЗенека (AstraZeneca R&D Lund) Схейлсвеген 2, м. Лунд, Швеція, S-221 87 (Scheelevagen 2, S-221 87 Lund, Sweden) <u>Назва та адреса поточного власника реєстраційного посвідчення:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<u>Назва та адреса заводу-виробника, що виробляв лікарський засіб на момент проведення клінічного випробування:</u> Пульмікорт Респули (Pulmicort Respules): АстраЗенека Pty Лтд (AstraZeneca Pty Ltd), Австралія Пульмікорт Турбухалер (Pulmicort Turbuhaler): АстраЗенека (AstraZeneca), Швеція <u>Назва заводу-виробника, що наразі виробляє лікарський засіб:</u> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Оцінка ефективності та безпеки відповідних доз ПульмікОРТУ Турбухалеру та ПульмікОРТУ Респули в дорослих пацієнтів із бронхіальною астмою з Японії (відкрите, багаточентрове дослідження фази ІІІ). Дослідження D5259C00001
6. Фаза клінічного випробування	ІІІ
7. Період проведення клінічного випробування	Із 19 лютого 2009 року по 22 серпня 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія

9. Кількість досліджуваних	запланована: 100 фактична: у випробуванні брало участь 113 пацієнтів: 108 учасників отримували лікування препаратом Пульмікорт Турбухалер, та 105 учасників — Пульмікорт Респули.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала в тому, щоб продемонструвати аналогічність ефективності препарату Пульмікорт Респули у дозі 1,0 або 2,0 мг/добу протягом 6-тижневого періоду лікування і відповідних доз препарату Пульмікорт Турбухалер 400 або 800 мкг/добу протягом 4-тижневого періоду обсервації. Вторинні цілі: <ul style="list-style-type: none"> • підтвердити переносимість та безпеку препарату Пульмікорт Респули у дозі 1,0 або 2,0 мг/добу протягом 6-тижневого періоду лікування і відповідних доз препарату Пульмікорт Турбухалер 400 або 800 мкг/добу протягом 4-тижневого періоду обсервації; • оцінити доцільність застосування препарату Пульмікорт Респули у дозі 1 мг/добу один раз або двічі на добу протягом 6 тижнів після застосування препарату Пульмікорт Турбухалер у дозі 400 мкг/добу протягом 4-тижневого періоду обсервації.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, багатоцентрове дослідження фази III за участю пацієнтів із астмою з Японії віком 16 років і старше. Дослідження складалося з періоду від надання інформованої згоди до початку лікування тривалістю від 1 до 4 тижнів, 4-тижневого періоду обсервації та 6-тижневого періоду лікування.
12. Основні критерії включення	Пацієнти обидвох статей віком ≥ 16 років із астмою, які припинили лікування інгаляційними кортикостероїдами (КС) не менше, ніж за 3 місяці до візиту 1, зі стабілізованими симптомами астми протягом 4 тижнів до початку обсервації та об'ємом форсованого видиху за одну секунду (ОФВ ₁) > 60% від прогнозованої норми до застосування бронходилататора.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пульмікорт Респули 0,5 мг, суспензія для інгаляцій, 0,5 мг будесоніду/однодозовий контейнер (2 мл) Пульмікорт Турбухалер 200 мкг, порошок для інгаляцій, 200 мкг будесоніду/дозу, 112 доз/Турбухалер
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Під час дослідження дозволялося застосовувати пероральні антигістамінні препарати в підтримувальних дозах. Пацієнти, які отримували алерген-специфічну імунотерапію, повинні були отримувати підтримувальну терапію протягом щонайменше 3 місяців до візиту 1 і залишатися на підтримувальній схемі лікування під час дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною змінною результату була зміна ранкової пікової швидкості видиху (рПШВ) від вихідного рівня (середнє значення за останні 14 днів періоду обсервації) до тижня 6 (середнє значення за останні 14 днів періоду лікування). Вторинні змінні: <ul style="list-style-type: none"> • Зміна таких змінних від вихідного рівня (середнє значення за останні 14 днів

	<p>періоду обсервації) до тижня 6 (середнє значення за останні 14 днів періоду лікування):</p> <ul style="list-style-type: none"> – вечірня пікова швидкість видиху (вПШВ); – оцінка симптомів астми вночі, вдень та загальна оцінка симптомів астми; – частота використання інгаляторів для невідкладної допомоги вночі, вдень та загалом; – прокидання вночі через симптоми астми. <ul style="list-style-type: none"> • Зміна ОФВ₁ та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) на тижні 6 (візит 5) від вихідного рівня (візит 3).
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища (НЯ). • Лабораторні параметри (біохімічний і загальний аналізи крові та аналіз сечі). • Артеріальний тиск та частота пульсу.
18. Статистичні методи	<p>Для рПШВ, первинної змінної, середнє значення та двобічний 95% довірчий інтервал (ДІ) змін від вихідного рівня (середнє значення за останні 2 тижні періоду обсервації) до закінчення лікування (середнє значення за останні 2 тижні періоду обсервації) були оцінені на основі сукупних даних груп учасників, які отримували різні дози, а загальну аналогічність значень рПШВ між пацієнтами в групах Пульмікорт Турбухалеру та Пульмікорт Респули досліджували візуально.</p> <p>Щоб вивчити аналогічність ефективності Пульмікорт Турбухалеру та Пульмікорт Респули у відповідних дозах, для кожної групи дозування оцінювали середній і двобічний 95% ДІ змін від вихідного рівня до останніх 2 тижнів лікування. Інші змінні ефективності були проаналізовані аналогічним чином.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загалом у випробування було залучено 113 пацієнтів у 7 центрах у Японії. Із них 108 пацієнтів отримували Пульмікорт Турбухалер протягом періоду обсервації, і 105 пацієнтів отримували Пульмікорт Респули протягом періоду лікування. Загалом 3 і 6 пацієнтів припинили застосування досліджуваного препарату в період обсервації і періоду лікування відповідно. Кількість проаналізованих пацієнтів становила 108 у популяції для аналізу безпеки і 106 у популяції повного набору даних для аналізу. Контроль астми в пацієнтів, залучених у це дослідження, був на належному рівні; вважалося, що популяція відповідала вимогам, визначеним у протоколі дослідження.</p>

Таблиця 1. Популяція та розподіл пацієнтів популяція повного набору даних для аналізу)

		Пац-ти на низькій дозі n = 53		Пац-ти на високій дозі n = 53		Усього n = 106	
Популяція							
Кількість пролікованих пацієнтів (запланована кількість)		54	(50)	54	(50)	108	(100)
Демографічні показники							
Вік (років)	Середнє значення (СВ)	43,8	(13,5)	43,9	(13,4)	43,9	(13,4)
	Діапазон	(від 20 до 70)		(від 24 до 78)		(від 20 до 78)	
Стать	Чоловіча	19	(35,8%)	14	(26,4%)	33	(31,1%)
	Жіноча	34	(64,2%)	39	(73,6%)	73	(68,9%)
Етнічна приналежність	Японці	53	(100,0%)	53	(100,0%)	106	(100,0%)
Маса тіла (кг)	Середнє значення (СВ)	60,0	(11,5)	60,5	(12,4)	60,3	(11,9)
	Діапазон	(від 40 до 92)		(від 39 до 88)		(від 39 до 92)	
Ріст (см)	Середнє значення (СВ)	162,5	(8,7)	160,5	(8,6)	161,5	(8,7)
	Діапазон	(від 148 до 183)		(від 139 до 184)		(від 139 до 184)	
Тривалість бронхіальної астми (років)	Середнє значення (СВ)	13,94	(14,77)	11,63	(12,26)	12,78	(13,56)
	Діапазон	(від 0,5 до 44,7)		(від 0,7 до 51,8)		(від 0,5 до 51,8)	
Статус тютюнопаління	Ніколи не палили	40	(75,5%)	44	(83,0%)	84	(79,2%)
	Палять зараз	4	(7,5%)	6	(11,3%)	10	(9,4%)
	Палили в минулому	9	(17,0%)	3	(5,7%)	12	(11,3%)
Характеристики вихідного рівня							
Добова доза ІКС до залучення в дослідження (мкг) ^a	Середнє значення (СВ)	400,0	(0,0)	792,5	(54,9)	596,2	(200,9)
	Діапазон	(від 400 до 400)		(від 400 до 800)		(від 400 до 800)	
ОФВ ₁ (л)	Середнє значення (СВ)	2,692	(0,686)	2,663	(0,763)	2,678	(0,723)
	Діапазон	(від 1,48 до 4,58)		(від 1,37 до 4,99)		(від 1,37 до 4,99)	
ОФВ ₁ (% прогнозованої норми)	Середнє значення (СВ)	92,54	(15,79)	95,08	(15,54)	93,81	(15,64)
	Діапазон	(від 64,1 до 123,3)		(від 61,7 до 144,0)		(від 61,7 до 144,0)	

Розподіл пацієнтів			
Кількість пацієнтів, які завершили			
Період обсервації	53	52	105
Період лікування	53 ^b	46	99
Кількість пацієнтів, які припинили участь під час			
Період обсервації	1	2	3
Період лікування	0	6	6
Популяція для аналізу безпеки	54	54	108
Популяція повного набору даних для аналізу	53	53	106

^a У перерахуванні на будесонід.
^b Один раз на добу: n = 28; двічі на добу: n = 25.

20. Результати ефективності

Середня зміна рПШВ на тижні 6 (перенесення вперед даних останнього спостереження [ПВДОС]) від вихідного рівня як основна змінна представлені в таблиці 2. Середня зміна рПШВ від вихідного рівня до тижня 6 (ПВДОС) становила 3,3 л/хв (95% ДІ: від -0,9 до 7,4 л/хв) у всіх пацієнтів. І для груп пацієнтів, які отримували низькі дози, і для груп пацієнтів, які отримували високі дози, відзначалися аналогічні значення середньої зміни рПШВ від вихідного рівня до тижня 6 (ПВДОС).

Таблиця 2. Середня зміна рПШВ (л/хв) на тижні 6 (ПВДОС) від вихідного рівня (популяція повного набору даних для аналізу)

Група за дозою препарату	n	Вихідний рівень ^a		Тиждень 6 (ПВДОС) ^b		Зміна від вихідного рівня		
		Середнє значення	(СВ)	Середнє значення	(СВ)	Середнє значення	(СВ)	(95% ДІ)
Пац-ти на низькій дозі	53	403,7	(108,0)	407,7	(106,6)	4,0	(22,2)	(від -2,1 до 10,2)
Пац-ти на високій дозі	52	371,4	(114,2)	373,9	(111,4)	2,5	(20,8)	(від -3,3 до 8,3)
Усього	105	387,7	(111,7)	391,0	(109,8)	3,3	(21,4)	(від -0,9 до 7,4)

^a Середнє значення за останні 14 днів періоду обсервації.
^b Середнє значення за останні 14 днів періоду лікування.

Середні зміни рПШВ на тижні 6 (ПВДОС) від вихідного рівня при схемах дозування один раз та двічі на добу в групі пацієнтів, які отримували низькі дози, показані в таблиці 3. У групі пацієнтів, які отримували низькі дози, при схемах дозування один раз і двічі на добу відзначалися аналогічні значення середньої зміни рПШВ від вихідного рівня до тижня 6 (ПВДОС).

Таблиця 3. Середня зміна рПШВ (л/хв) на тижні 6 (ПВДОС) від вихідного рівня у групі пацієнтів, які отримували низькі дози, при схемах дозування один раз і двічі на добу (популяція повного набору даних для аналізу)

		Вихідний рівень ^a		Тиждень 6 (ПВДОС) ^b		Зміна від вихідного рівня		
Схема дозування	n	Середнє значення	(СВ)	Середнє значення	(СВ)	Середнє значення	(СВ)	(95% ДІ)
Один раз на добу	28	408,8	(104,9)	412,0	(102,2)	3,2	(24,1)	(від -6,1 до 12,6)
Двічі на добу	25	397,9	(113,3)	402,9	(113,3)	5,0	(20,4)	(від -3,4 до 13,4)

^a Середнє значення за останні 14 днів періоду обсервації.
^b Середнє значення за останні 14 днів періоду лікування.

Середня зміна вторинних змінних на тижні 6 (ПВДОС) від вихідного рівня показані в таблиці 4. Результати вторинних змінних підтвердили результати для первинної змінної. Загалом у вторинних змінних не відзначалося клінічно значущих відмінностей між групами лікування.

Таблиця 4. Середня зміна вторинних змінних на тижні 6 (ПВДОС) від вихідного рівня (популяція повного набору даних для аналізу)

		Вихідний рівень ^a		Тиждень 6 (ПВДОС) ^b		Зміна від вихідного рівня		
Змінні	n	Середнє значення	(СВ)	Середнє значення	(СВ)	Середнє значення	(СВ)	(95% ДІ)
вПШВ (л/хв)								
Пац-ти на низькій дозі	53	411,1	(110,1)	413,8	(108,4)	2,7	(17,4)	(від -2,1 до 7,5)
Пац-ти на високій дозі	52	375,7	(111,5)	380,5	(111,3)	4,8	(19,0)	(від -0,4 до 10,1)
Усього	105	393,6	(111,7)	397,3	(110,6)	3,8	(18,1)	(від 0,2 до 7,3)
Оцінка симптомів астми (вдень)								
Пац-ти на низькій дозі	53	0,096	(0,213)	0,106	(0,266)	0,011	(0,201)	(від -0,045 до 0,066)
Пац-ти на високій дозі	52	0,152	(0,307)	0,177	(0,346)	0,025	(0,197)	(від -0,030 до 0,080)
Усього	105	0,124	(0,264)	0,141	(0,309)	0,018	(0,198)	(від -0,021 до 0,056)
Оцінка симптомів астми (вночі)								
Пац-ти на низькій дозі	53	0,056	(0,162)	0,063	(0,191)	0,007	(0,147)	(від -0,034 до 0,048)
Пац-ти на високій дозі	52	0,088	(0,237)	0,126	(0,384)	0,038	(0,218)	(від -0,023 до 0,098)
Усього	105	0,072	(0,202)	0,094	(0,303)	0,022	(0,185)	(від -0,014 до 0,056)

212

								0,058)
Оцінка симптомів астми (Усього)								
Пац-ти на низькій дозі	53	0,152	(0,339)	0,170	(0,434)	0,018	(0,334)	(від -0,075 до 0,110)
Пац-ти на високій дозі	52	0,242	(0,515)	0,303	(0,688)	0,062	(0,360)	(від -0,039 до 0,162)
Усього	105	0,196	(0,436)	0,236	(0,575)	0,039	(0,346)	(від -0,028 до 0,106)
Частота застосування інгалятора для невідкладної допомоги (вдень)								
Пац-ти на низькій дозі	53	0,013	(0,080)	0,031	(0,161)	0,018	(0,164)	(від -0,028 до 0,063)
Пац-ти на високій дозі	52	0,056	(0,162)	0,073	(0,200)	0,017	(0,158)	(від -0,027 до 0,060)
Усього	105	0,035	(0,128)	0,052	(0,182)	0,017	(0,160)	(від -0,014 до 0,048)
Частота застосування інгалятора для невідкладної допомоги (вночі)								
Пац-ти на низькій дозі	53	0,005	(0,027)	0,016	(0,098)	0,011	(0,079)	(від -0,011 до 0,033)
Пац-ти на високій дозі	52	0,012	(0,047)	0,090	(0,338)	0,078	(0,300)	(від -0,006 до 0,161)
Усього	105	0,009	(0,038)	0,053	(0,249)	0,044	(0,220)	(від 0,001 до 0,086)
Частота застосування інгалятора для невідкладної допомоги (загальна)								
Пац-ти на низькій дозі	53	0,019	(0,100)	0,047	(0,259)	0,028	(0,244)	(від -0,039 до 0,096)
Пац-ти на високій дозі	52	0,068	(0,177)	0,163	(0,457)	0,094	(0,376)	(від -0,010 до 0,199)
Усього	105	0,043	(0,145)	0,104	(0,373)	0,061	(0,317)	(від -0,000 до 0,122)
Прокидання вночі через симптоми астми								
Пац-ти на низькій дозі	53	0,062	(0,222)	0,027	(0,142)	-0,035	(0,192)	(від -0,088 до 0,018)
Пац-ти на високій дозі	52	0,023	(0,079)	0,051	(0,170)	0,027	(0,127)	(від -0,008 до 0,063)
Усього	105	0,043	(0,168)	0,039	(0,157)	-0,004	(0,165)	(від -0,036 до 0,028)
^a	Середнє значення за останні 14 днів періоду обсервації.							
^b	Середнє значення за останні 14 днів періоду лікування.							

		<p>Середня зміна ОФВ₁ і ФЖЄЛ від вихідного рівня до тижня 6 (або відміни лікування), як показано в таблиці 5, становила 0,079 л (95% ДІ: від 0,031 до 0,127 л) та 0,105 л (95 % ДІ: від 0,049 до 0,160 л) у всіх пацієнтів відповідно. І для груп пацієнтів, які отримували низькі дози, і для груп пацієнтів, які отримували високі дози, відзначалися аналогічні значення зміни ОФВ₁ і ФЖЄЛ від вихідного рівня до тижня 6 (або відміни лікування).</p> <p>Таблиця 5. Середня зміна ОФВ₁ та ФЖЄЛ на тижні 6 або на момент відміни лікування від вихідного рівня (популяція повного набору даних для аналізу)</p>						
		Вихідний рівень^a		Тиждень 6/відміна лікування		Зміна від вихідного рівня		
Змінні	n	Середнє значення	(СВ)	Середнє значення	(СВ)	Середнє значення	(СВ)	(95% ДІ)
ОФВ₁ (л)								
Пац-ти на низькій дозі	53	2,701	(0,697)	2,797	(0,807)	0,096	(0,292)	(від 0,016 до 0,177)
Пац-ти на високій дозі	49	2,692	(0,756)	2,752	(0,832)	0,060	(0,179)	(від 0,008 до 0,111)
Усього	102	2,697	(0,722)	2,776	(0,815)	0,079	(0,244)	(від 0,031 до 0,127)
ЖЄЛ (л)								
Пац-ти на низькій дозі	53	3,335	(0,900)	3,453	(1,023)	0,119	(0,324)	(від 0,029 до 0,208)
Пац-ти на високій дозі	49	3,407	(0,987)	3,497	(1,078)	0,090	(0,232)	(від 0,023 до 0,157)
Усього	102	3,370	(0,939)	3,475	(1,045)	0,105	(0,283)	(від 0,049 до 0,160)
		^a Візит 3						
21. Результати безпеки	<p>Резюме НЯ за ступенем вираженості представлено в таблиці 6. 24 НЯ були зареєстровані в 20 зі 108 пацієнтів (18,5%) протягом періоду обсервації, і 50 НЯ були зареєстровані у 40 зі 105 пацієнтів (38,1%) протягом періоду лікування. Більшість НЯ були легкого ступеня; не було зареєстровано НЯ важкого ступеня. У цьому дослідженні не було зареєстровано випадків смерті, серйозних НЯ (СНЯ), відмінних від смерті, і інших значних НЯ. Повідомлялося, що двоє учасників припинили застосування досліджуваного препарату в період лікування через НЯ (нудота/напади та симптоми бронхіальної астми, і напади та симптоми бронхіальної астми).</p>							

Таблиця 6. Кількість (%) пацієнтів, у яких було принаймні 1 НЯ та загальна кількість явищ всіх ступенів вираженості (популяція для аналізу безпеки)												
	Період обсервації						Період лікування					
	Пац-ти на низькій дозі		Пац-ти на високій дозі		Усього		Пац-ти на низькій дозі		Пац-ти на високій дозі		Усього	
Категорія НЯ	n = 54		n = 54		n = 108		n = 53		n = 52		n = 105	
Кількість пацієнтів, у яких було НЯ за кожним ступенем вираженості ^a												
Всі НЯ	10	(18,5)	10	(18,5)	20	(18,5)	20	(37,7)	20	(38,5)	40	(38,1)
НЯ легкого ступеня	7	(13,0)	9	(16,7)	16	(14,8)	18	(34,0)	17	(32,7)	35	(33,3)
НЯ помірного ступеня	3	(5,6)	1	(1,9)	4	(3,7)	2	(3,8)	3	(5,8)	5	(4,8)
НЯ тяжкого ступеня	0		0		0		0		0		0	
НЯ, що призвели до смерті	0		0		0		0		0		0	
СНЯ, що не призвели до смерті	0		0		0		0		0		0	
НЯ, що призвели до припинення лікування	0		0		0		0		2	(3,8)	2	(1,9)
Інші значні НЯ	0		0		0		0		0		0	
НЯ, пов'язані з застосуванням препарату ^b	0		2	(3,7)	2	(1,9)	6	(11,3)	9	(17,3)	15	(14,3)
Загальна кількість НЯ ^c												
Всі НЯ	12		12		24		24		26		50	
НЯ легкого ступеня	9		11		20		22		22		44	
НЯ помірного ступеня	3		1		4		2		4		6	
НЯ тяжкого ступеня	0		0		0		0		0		0	
НЯ, що призвели до смерті	0		0		0		0		0		0	
СНЯ, що не призвели до смерті	0		0		0		0		0		0	
НЯ, що призвели до припинення лікування	0		0		0		0		3		3	
Інші значні НЯ	0		0		0		0		0		0	
НЯ, пов'язані з застосуванням препарату ^b	0		2		2		7		11		18	
^a Пацієнти з декількома явищами одного ступеня вираженості враховані тільки один раз у цьому ступені. Пацієнти з декількома явищами різних ступенів вираженості враховані по одному разу в кожному з цих ступенів. ^b Оцінено дослідником. ^c Декілька явищ одного ступеня вираженості враховані в цьому ступені кілька разів. Декілька явищ різних ступенів вираженості враховані по одному разу в кожному з цих ступенів.												

Найпоширеніші НЯ (із частотою більше 1,0% на рівні терміну переважного використання [ТПВ] загалом за період обсервації або період лікування) в дослідженні показані в таблиці 7. Найпоширенішим НЯ був назофарингіт (у 5,6% пацієнтів у період обсервації і 6,7% пацієнтів у період лікування). У період обсервації орофарингеальний дискомфорт не відзначався, але в період лікування він відзначався в 4,8% пацієнтів. Всі явища, які були класифіковані, як орофарингеальний дискомфорт, були помірного ступеня вираженості, і були зареєстровані на перший день періоду лікування.

Таблиця 7. Кількість (%) пацієнтів із найпоширенішими НЯ за ТПВ (популяція для аналізу безпеки)

	Період обсервації			Період лікування		
	Пац-ти на низькій дозі	Пац-ти на високій дозі	Усього	Пац-ти на низькій дозі	Пац-ти на високій дозі	Усього
ТПВ^{a,b,c,d}	n = 54	n = 54	n = 108	n = 53	n = 52	n = 105
Назофарингіт	2 (3,7)	4 (7,4)	6 (5,6)	4 (7,5)	3 (5,8)	7 (6,7)
Орофарингеальний дискомфорт	0	0	0	2 (3,8)	3 (5,8)	5 (4,8)
Бронхіальна астма	0	0	0	0	2 (3,8)	2 (1,9)
Екзема	0	1 (1,9)	1 (0,9)	2 (3,8)	0	2 (1,9)
Інфекції верхніх дихальних шляхів	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (1,9)
Запалення верхніх дихальних шляхів	2 (3,7)	0	2 (1,9)	2 (3,8)	0	2 (1,9)
Орофарингеальний біль	1 (1,9)	0	1 (0,9)	2 (3,8)	0	2 (1,9)
Дисфонія	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (1,9)	1 (1,9)	0	1 (1,0)

^a Пацієнт, у якого було більше одного НЯ в межах ТПВ, враховувався один раз у межах цього ТПВ.

^b У цій таблиці використовувалося граничне значення 1,0% від загальної кількості пацієнтів у період обсервації або період лікування.

^c Таблиця відсортована за загальною частотою НЯ у період лікування.

^d MedDRA 12.0.

Клінічно значущих змін клінічних лабораторних показників і основних фізіологічних показників не було.

Профіль безпеки Пульмікорту Респули був аналогічним для доз 1,0 і 2,0 мг/добу, а також для схем дозування один раз і двічі на добу, із огляду на частоту і характер НЯ, клінічні лабораторні показники і основні фізіологічні показники.

22. Висновок (заключення)

У дорослих пацієнтів із астмою з Японії ефективність Пульмікорту Респули у дозах 1,0 мг/добу та 2,0 мг/добу після 6 тижнів лікування була аналогічною відповідним дозам Пульмікорту Турбухалеру 400 мкг/добу і 800 мкг/добу після 4 тижнів лікування.

У дорослих пацієнтів із астмою з Японії схеми дозування Пульмікорту Респули 1,0 мг/добу один раз і двічі на добу були однаково ефективними.

Лікарський засіб Пульмікорт Респули в дозах 1,0 мг/добу і 2,0 мг/добу був безпечним і добре переносився дорослими пацієнтами з астмою з Японії.

216

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підписано у програмі DocuSign: /підпис/ 97094F653B284D5... Д-р Джаякумар Гурунатан (Dr. Jayakumar Gurunathan) (ПІБ)
---	---

/підпис/

Печатка: Україна, м. Київ, Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАЗЕНЕКА
УКРАЇНА», Ідентифікаційний код 37037434.

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем
Костючик Юлією Сергіївною

