

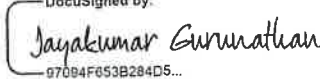
Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><b><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u></b>  Astra USA, Inc  50 Otis Street  Westborough, MA  United States of America (USA)  01581-4500</p> <p><b><u>Current MAH details:</u></b>  AstraZeneca AB  SE-151 85 Södertälje  Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><b><u>Manufacturer details in the CSR:</u></b>  Astra Pharmaceutical Production  Södertälje  Sweden</p> <p><b><u>Current manufacturer details:</u></b>  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, $\beta_2$ -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"> <li>• Asthma medications: patients randomised to conventional asthma therapy could have been treated with inhaled GCS, short-acting <math>\beta_2</math>-agonists, methylxanthines and/or nonsteroidal anti-inflammatory agents (eg, cromolyn sodium), as judged by the investigator.</li> <li>• Oral corticosteroids: intermittent courses of oral prednisone were allowed for the control of asthma exacerbations, as judged by the investigator.</li> </ul> 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"> <li>• Mean changes from baseline in night-time and daytime asthma symptom scores over the 52-week treatment phase.</li> <li>• 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).</li> <li>• The proportion of patients who took oral prednisone.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The average daily amount of prednisone used for asthma deteriorations.</li> <li>• The number of days breakthrough (bronchodilator) medication was used.</li> <li>• Spirometry test variables (forced expiratory volume in 1 second [FEV<sub>1</sub>], forced expiratory flow during the middle half of the forced vital capacity [FEF<sub>25-75%</sub>] and forced vital capacity [FVC]) performed at the clinic visits.</li> <li>• Peak expiratory flow (PEF) measured daily in the morning and evening.</li> </ul>
<p>17. Safety endpoints</p>	<p>The safety variables assessed were:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reported adverse events (AEs).</li> <li>• Morning basal and post-adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation effects on plasma cortisol (hypothalamic pituitary adrenal [HPA]-axis function) in a subset of patients.</li> <li>• Changes in physical examinations (including growth measured via stadiometry), vital signs and clinical laboratory tests (including oropharyngeal and nasal fungal cultures).</li> <li>• Changes in skeletal age.</li> </ul>
<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 FEV<sub>1</sub> at randomisation was 1.28 ± 0.37 L (85.85 ± 19.37% predicted FEV<sub>1</sub>).</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><b>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.</b></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, FEV<sub>1</sub>, FVC and corresponding FEF<sub>25-75%</sub>.</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><b>Table 2. Adjusted mean changes in ACTH-stimulated cortisol levels from baseline (adjusted for center effect).</b></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 (<math>p = 0.155</math>; Table 3) or when stratified by gender (males: <math>p = 0.903</math>; females: <math>p = 0.216</math>).</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="454 425 1348 537"> <thead> <tr> <th rowspan="2">All Patients</th> <th colspan="2">Open-Label Therapy</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">Mean Measured Growth Velocity (cm/yr)</th> </tr> <tr> <th>Budesonide Nebulizing Suspension</th> <th>Conventional Asthma Therapy</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>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	Conventional Asthma Therapy				47	5.68±1.71				25	4.97±2.00
All Patients	Open-Label Therapy		n	Mean Measured Growth Velocity (cm/yr)														
	Budesonide Nebulizing Suspension	Conventional Asthma Therapy																
			47	5.68±1.71														
			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>97084F653B284D5...</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> Астра США, Інк (Astra USA, Inc) 50 Otis Street 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, $\beta_2$ -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"> <li>• Препарати для лікування астми: пацієнти, рандомізовані до групи застосування традиційної терапії астми, могли отримувати лікування інгаляційними ГКС, <math>\beta_2</math>-агоністами короткої дії, метилксантинами та/або нестероїдними протизапальними препаратами (наприклад, натрію кромоглікат) за рішенням дослідника.</li> <li>• Пероральні кортикостероїди: за рішенням дослідника дозволялися повторювані курси перорального преднізону для контролю загострень астми.</li> </ul> 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"> <li>• Середні значення оцінки симптомів астми вночі та вдень у порівнянні з вихідним рівнем після фази 52-тижневого лікування.</li> <li>• Припинення пацієнтами участі в дослідженні (зокрема частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні з будь-якої причини та частка пацієнтів, яка</li> </ul>

	<p>припинила участь у дослідженні через погіршення перебігу астми).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів, яка приймала пероральний преднізон.</li> <li>• Середньодобова кількість преднізону, що застосовувалася для лікування погіршення перебігу астми.</li> <li>• Кількість застосування принципово нового (бронходилататор) лікарського засобу.</li> <li>• Спірометричне дослідження змінних ефективності (об'єму форсованого видиху за 1 секунду [ОФВ<sub>1</sub>], пікової швидкості видиху від середньої половини форсованої життєвої ємності легень [ПШВ<sub>25-75%</sub>] та форсованої життєвої ємності легень [ФЖЄЛ]) проводилося під візитів до клініки.</li> <li>• Пікову швидкість видиху (ПШВ) вимірювали щоденно вранці та ввечері.</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Оцінюваними змінними безпечності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повідомлені небажані явища (НЯ).</li> <li>• Базальний рівень вранці та стимульований адренкортикотропним гормоном (АКТГ) рівень кортизолу в плазмі крові (функція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової [ГА] вісі) у підгрупі пацієнтів.</li> <li>• Зміни при фізикальних обстеженнях (зокрема росту, який вимірюється за допомогою стадіометрії), основних фізіологічних показників та клініко-лабораторних аналізів (зокрема орофарингеальних та назальних грибкових культур).</li> <li>• Зміни кісткового віку.</li> </ul>
<p>18. Статистичні методи</p>	<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>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<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 <math>\pm</math> стандартне відхилення (СВ) віку, ваги та росту на момент рандомізації становило <math>83,2 \pm 15,0</math> місяця, <math>58,1 \pm 15,9</math> фунтів (<math>26,3 \pm 7,2</math> кг) та <math>123,7 \pm 10,3</math> см, відповідно. Середнє значення <math>\pm</math> СВ оцінки симптомів астми вночі та вдень на момент рандомізації становило <math>0,70 \pm 0,60</math> і <math>0,78 \pm 0,59</math>, відповідно. Середні значення ПШВ <math>\pm</math> СВ вранці та ввечері на момент рандомізації становили <math>182,9 \pm 56,9</math> та <math>185,8 \pm 58,3</math> л/хв, відповідно, а середнє значення ОФВ<sub>1</sub> становило <math>1,28 \pm 0,37</math> л (<math>85,85 \pm 19,37\%</math> прогнозованого значення ОФВ<sub>1</sub>).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<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 (<math>p = 0,676</math>, лог-ранговий критерій). Жоден із пацієнтів не припинив участь у дослідженні через погіршення перебігу астми. Середнє значення <math>\pm</math> СВ та медіана кількості днів прийому досліджуваного лікування для пацієнтів групи застосування традиційної терапії астми становили <math>322 \pm 125</math> та <math>365</math> днів, відповідно, а також становили <math>347 \pm 70</math> та <math>364</math> 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="422 705 1444 1086"> <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 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>-0,02 (-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 colspan="3">Застосування преднізону</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, ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ та відповідні FEF<sub>25-75%</sub> 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																															
<p>21. Результати безпеки</p>	<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 досліджуванним 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 ГТА вісі в пацієнтів, які отримували лікування будесонідом, суспензією для небулайзера, не спостерігалось (Таблиця 2).</p>																																

111

	<p>Таблиця 2. Скориговані середні зміни стимульованих АКТГ рівнів кортизолу від вихідного рівня (з поправкою на центральний ефект).</p> <table border="1"> <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"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></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>Усі пацієнти</td> <td>5,68 ± 1,71</td> <td>4,97 ± 2,00</td> <td>47</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>25</td> <td></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>		Лікування у відкритому режимі		n	Середнє значення виміряного збільшення росту (см/рік)	Будесонід, суспензія для небулайзера	Традиційна терапія астми	Усі пацієнти	5,68 ± 1,71	4,97 ± 2,00	47					25	
	Лікування у відкритому режимі		n	Середнє значення виміряного збільшення росту (см/рік)														
	Будесонід, суспензія для небулайзера	Традиційна терапія астми																
Усі пацієнти	5,68 ± 1,71	4,97 ± 2,00	47															
			25															
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>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 року 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.</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	<p><b><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u></b>  Astra USA, Inc  50 Otis Street  Westborough, MA  United States of America (USA)  01581-4500</p> <p><b><u>Current MAH details:</u></b>  AstraZeneca AB  SE-151 85 Södertälje  Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><b><u>Manufacturer details in the CSR:</u></b>  Astra  Sweden</p> <p><b><u>Current manufacturer details:</u></b>  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 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"> <li>• Exacerbations of cough and/or wheezing on a frequent basis, including nocturnal asthma, with infrequent severe exacerbations, during the last 6 months.</li> <li>• 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.</li> <li>• For patients capable of performing consistent pulmonary function tests: basal forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) ≥ 50% of predicted and reversibility of ≥ 15% at 15 ± 5 minutes after a standard dose of inhaled bronchodilator.</li> </ul>
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"> <li>• The number of days that breakthrough (bronchodilator) medication was used.</li> <li>• Spirometry test variables (FEV<sub>1</sub>, 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.</li> <li>• Peak expiratory flow (PEF) measured daily in the morning and evening in the subset of patients capable of performing PEFs.</li> <li>• Proportion of patient discontinuations from the study.</li> </ul>
17. Safety endpoints	<p>Safety Variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reported adverse events (AEs).</li> <li>• Morning basal and post-adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation effects on plasma cortisol (hypothalamic pituitary adrenal [HPA]-axis function) in a subset of patients.</li> <li>• Changes in physical examinations, vital signs and clinical laboratory tests (including oropharyngeal and/or nasal fungal cultures).</li> </ul>
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 <math>\pm</math> standard deviation (SD) age, weight and height at screening were 55 <math>\pm</math> 26.3 months (range 7 to 108 months), 43.1 <math>\pm</math> 16.3 pounds (19.5 <math>\pm</math> 7.4 kg) and 106.5 <math>\pm</math> 16.4 cm, respectively. The mean <math>\pm</math> SD duration of asthma at screening was 34.2 <math>\pm</math> 22.9 months. The mean <math>\pm</math> SD night-time and daytime asthma symptom scores at baseline were 1.22 <math>\pm</math> 0.62 and 1.28 <math>\pm</math> 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 <math>\pm</math> 43.0 and 168.3 <math>\pm</math> 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 <sub>1</sub>	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>

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



## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Будесонід АстраЗенека (міжнародна непатентована назва — будесонід)
2. Заявник	<b><u>Докладна інформація про власника реєстраційного посвідчення (МАН) у звіті про клінічне дослідження (ЗКД):</u></b> Астра Ю.Ес.Ей., Інк. (Astra USA, Inc.) 50 Отіс Стріт Уестборо, штат Массачусетс Сполучені Штати Америки (США) 01581-4500 <b><u>Поточна докладна інформація про МАН:</u></b> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<b><u>Докладна інформація про виробника в ЗКД:</u></b> Астра Швеція <b><u>Поточна докладна інформація про виробника:</u></b> 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 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"> <li>• Часті загострення кашлю та/або хрипів, включно з нічними проявами астми, нечастими загостреннями тяжкого ступеня протягом останніх 6 місяців.</li> <li>• 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.</li> <li>• Для пацієнтів, здатних постійно виконувати дослідження легеневої функції: об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на вихідному рівні <math>\geq 50\%</math> прогнозованого значення та зворотність <math>\geq 15\%</math> через <math>15 \pm 5</math> хвилин після застосування стандартної дози інгаляційного бронходилататора.</li> </ul>
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 залишалось 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.

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Середні значення оцінки симптомів астми вдень та вночі у порівнянні з вихідним рівнем після фази 12-тижневого лікування були первинними змінними ефективності.          Вторинними змінними ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кількість днів застосування принципово нового (бронходилататор) лікарського засобу.</li> <li>• Спірометричне дослідження змінних ефективності (ОФV<sub>1</sub>, 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.</li> <li>• Пікову швидкість видиху (ПШВ) вимірювали щоденно вранці та ввечері в підгрупі пацієнтів, здатних пройти дослідження визначення ПШВ.</li> <li>• Частка пацієнтів, яка припинила участь у дослідженні.</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Змінні оцінки безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повідомлені небажані явища (НЯ).</li> <li>• Базальний рівень вранці та стимульований адренкортикотропним гормоном (АКТГ) рівень кортизолу в плазмі крові (функція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової [ГГА] вісі) у підгрупі пацієнтів.</li> <li>• Зміни при фізикальному обстеженні, основних фізіологічних показників та клініко-лабораторних аналізів (зокрема орофарингеальних та/або назальних грибкових культур).</li> </ul>
<p>18. Статистичні методи</p>	<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>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<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 європеїдної раси, 13,7% пацієнтів до негроїдної раси, 3,7% пацієнтів мали латиноамериканське походження, а 2,1% належали до «інших» етнічних груп. Середнє значення ± стандартне відхилення (СВ) віку, ваги та росту на момент скринінгу становило 55 ± 26,3 місяця (в діапазоні від 7 до 108 місяців), 43,1 ± 16,3 фунта (19,5 ± 7,4 кг) та 106,5 ± 16,4 см, відповідно. Середнє значення ± СВ тривалості астми на момент скринінгу становило 34,2 ± 22,9 місяця. Середнє значення ± СВ оцінки симптомів астми вночі та вдень на вихідному рівні становило 1,22 ± 0,62 та 1,28 ± 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 ± 43,0 та 168,3 ± 43,1 л/хв, відповідно.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<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>

	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 <sub>1</sub>	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

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).

21. Результати безпеки	<p>Один рандомізований пацієнт не приймав досліджуваний препарат, 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 ГТА 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... 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



122

## Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><b><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u></b>  Astra USA, Inc  50 Otis Street  Westborough, MA  United States of America (USA)  01581-4500</p> <p><b><u>Current MAH details:</u></b>  AstraZeneca AB  SE-151 85 Södertälje  Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><b><u>Manufacturer details in the CSR:</u></b>  Astra Pharmaceutical Production  Södertälje  Sweden</p> <p><b><u>Current manufacturer details:</u></b>  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), $\beta_2$ -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, $\beta_2$ -agonists, methylxanthines and nonsteroidal anti-inflammatory agents) as judged by the investigator.

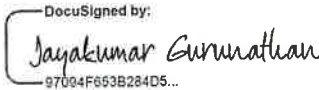
15. Concomitant therapy	<p>The following medications were allowed during the open-label phase of the study with the appropriate restrictions (eg, prior to pulmonary function tests):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthma medications: patients randomised to conventional asthma therapy could have been treated with inhaled GCS, short-acting <math>\beta_2</math>-agonists, methylxanthines and/or nonsteroidal anti-inflammatory agents (eg, cromolyn sodium), as judged by the investigator.</li> <li>• Oral corticosteroids: intermittent courses of oral prednisone were allowed for the control of asthma exacerbations, as judged by the investigator.</li> </ul> <p>Other medications considered necessary for the patient's welfare were permitted at the discretion of the investigator.</p>
16. Efficacy endpoints	<p>Although this was primarily a safety study, efficacy variables were also assessed including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean changes from baseline in night-time and daytime asthma symptom scores over the 52-week treatment phase.</li> <li>• 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).</li> <li>• The proportion of patients who took oral prednisone.</li> <li>• The average daily amount of prednisone used for asthma deteriorations.</li> <li>• The number of days use of breakthrough (bronchodilator) medication.</li> <li>• Spirometry test variables (forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>), forced expiratory flow during the middle half of the forced vital capacity [FEF<sub>25-75%</sub>] and forced vital capacity [FVC]) performed at the clinic visits in the subset of patients capable of performing spirometry testing.</li> <li>• Peak expiratory flow (PEF) measured daily in the morning and evening in the subset of patients capable of performing PEF.</li> <li>• Changes in health status measurements, including the Modified Functional Status II (R) Child Health Status Scale and the RAND General Health Index.</li> <li>• Differences in asthma-related health care utilisation and indirect health care costs.</li> </ul>
17. Safety endpoints	<p>The safety variables assessed were:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reported adverse events (AEs).</li> <li>• Morning basal and post-adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation effects on plasma cortisol levels (hypothalamic pituitary adrenal [HPA]-axis function) in a subset of patients.</li> <li>• Changes in physical examinations (including growth measured via stadiometry), vital signs and clinical laboratory tests (including oropharyngeal and nasal fungal cultures).</li> <li>• Changes in skeletal age.</li> </ul>
18. Statistical methods	<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 <math>\pm</math> standard deviation (SD) age, weight and height at randomisation were <math>57.4 \pm 26.5</math> months, <math>45.0 \pm 18.8</math> pounds (<math>20.4 \pm 8.5</math> kg) and <math>107.5 \pm 16.6</math> cm, respectively. The mean <math>\pm</math> SD night-time and daytime asthma symptom scores at randomisation were <math>0.69 \pm 0.62</math> and <math>0.74 \pm 0.63</math>, respectively, and the mean <math>\pm</math> SD morning and evening PEF values at randomisation were <math>184.5 \pm 50.9</math> and <math>183.4 \pm 53.0</math> L/min, respectively. Thirty-two percent of the patients were able to perform consistent spirometry manoeuvres. The mean <math>\pm</math> SD FEV<sub>1</sub> at randomization was <math>1.31 \pm 0.27</math> L (<math>84.29 \pm 14.72\%</math> predicted FEV<sub>1</sub>).</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; <math>p = 0.001</math>). 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 (<math>p = 0.003</math>; log-rank test).</p> <p>The mean <math>\pm</math> SD and median number of days on study therapy for patients on conventional asthma therapy were <math>308 \pm 116</math> and 365 days, respectively, and were <math>343 \pm 83</math> 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><b>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.</b></p> <table border="1" data-bbox="470 1366 1348 1780"> <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"><b>Asthma Symptom Score:</b></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"><b>Prednisone Use:</b></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"><b>Average Total Daily Amount Used (mg):</b></td> </tr> <tr> <td>Mean<math>\pm</math>SD</td> <td>0.63<math>\pm</math>0.97</td> <td>0.58<math>\pm</math>1.38</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	<b>Asthma Symptom Score:</b>			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)	<b>Prednisone Use:</b>			Number of Patients That Used Oral Prednisone During the Study:	56 (54%)	105 (51%)	<b>Average Total Daily Amount Used (mg):</b>			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																															
<b>Asthma Symptom Score:</b>																																	
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)																															
<b>Prednisone Use:</b>																																	
Number of Patients That Used Oral Prednisone During the Study:	56 (54%)	105 (51%)																															
<b>Average Total Daily Amount Used (mg):</b>																																	
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 FEV<sub>1</sub>, FVC and corresponding FEF<sub>25-75%</sub> 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><b>Table 2. Adjusted mean changes in ACTH-stimulated cortisol levels from baseline (adjusted for center effect).</b></p> <table border="1" data-bbox="462 1388 1372 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								

124

	<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)	<p>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.</p>											
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by:    <small>97004F663B284D5...</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	<b><u>Докладна інформація про власника реєстраційного посвідчення (МАН) у звіті про клінічне дослідження (ЗКД):</u></b> Астра Ю.Ес.Ей., Інк. (Astra USA, Inc.) 50 Otis Street Уестборо, штат Массачусетс Сполучені Штати Америки (США) 01581-4500 <b><u>Поточна докладна інформація про МАН:</u></b> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<b><u>Докладна інформація про виробника в ЗКД:</u></b> Астра Фармасьютікал Продакшн (Astra Pharmaceutical Production) Содертал'є Швеція <b><u>Поточна докладна інформація про виробника:</u></b> 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 8 років і молодше, дослідження 04-3100b.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	3 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), $\beta_2$ -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 зазубником. 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, $\beta_2$ -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"> <li>• Препарати для лікування астми: пацієнти, рандомізовані до групи застосування традиційної терапії астми, могли отримувати лікування інгаляційними ГКС, <math>\beta_2</math>-агоністами короткої дії, метилксантинами та/або нестероїдними протизапальними препаратами (наприклад, натрію кромоглікат) за рішенням дослідника.</li> <li>• Пероральні кортикостероїди: за рішенням дослідника дозволялися повторювані курси перорального преднізону для контролю загострень астми.</li> </ul> <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"> <li>• Середні значення оцінки симптомів астми вночі та вдень у порівнянні з вихідним рівнем після фази 52-тижневого лікування.</li> <li>• 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).</li> <li>• Частка пацієнтів, яка приймала пероральний преднізон.</li> <li>• Середньодобова кількість преднізону, що застосовувалася для лікування погіршення перебігу астми.</li> <li>• Кількість днів застосування принципово нового (бронходилататор) лікарського засобу.</li> <li>• Спірометричне дослідження змінних ефективності (об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), швидкість форсованого видиху від середньої половини форсованої життєвої ємності легень [ШФВ25-75%] та форсованої життєвої ємності легень [ФЖЄЛ]) проводилося під час кожного візиту до клініки в підгрупі пацієнтів, здатних виконати спірометрію.</li> <li>• Пікову швидкість видиху (ПШВ) вимірювали щоденно вранці та ввечері в підгрупі пацієнтів, здатних пройти дослідження визначення ПШВ.</li> <li>• 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.</li> <li>• Відмінності у використанні ресурсів охорони здоров'я, пов'язаних з астмою, та непрямими витратами на охорону здоров'я.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінюваними змінними безпечності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повідомлені небажані явища (НЯ).</li> <li>• Базальний рівень вранці та стимульований адренкортикотропним гормоном (АКТГ) рівень кортизолу в плазмі крові (функція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової [ГГА] вісі) у підгрупі пацієнтів.</li> <li>• Зміни при фізикальному обстеженні (зокрема росту, який вимірюється за допомогою стадіометрії), основних фізіологічних показників та клініко-лабораторних аналізів (зокрема орофарингеальних та назальних грибкових культур).</li> <li>• Зміни кісткового віку.</li> </ul>
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 європеїдної 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 <sub>1</sub> $\pm$ СВ на момент рандомізації становило $1,31 \pm 0,27$ л ( $84,29 \pm 14,72\%$ прогнозованого значення ОФВ <sub>1</sub> ).																																
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; <math>p = 0,001</math>). Розрахунок часу до припинення 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 (<math>p = 0,003</math>; лог-ранговий критерій).</p> <p>Середнє значення <math>\pm</math> СВ та медіана кількості днів прийому досліджуваного лікування для пацієнтів групи застосування традиційної терапії астми становили <math>308 \pm 116</math> та <math>365</math> днів, відповідно, а також становили <math>343 \pm 83</math> та <math>365</math> днів, відповідно, для пацієнтів, які отримували будесонід, суспензію для небулайзера. Протягом дослідження середня загальна добова доза будесоніду, суспензії для небулайзера, становила від <math>0,50</math> до <math>0,54</math> мг, а медіана добової дози — <math>0,5</math> 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 (<math>0,58</math> та <math>0,63</math> мг, відповідно).</p> <p><b>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.</b></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 ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ та відповідної ШФВ<sub>25-75%</sub> 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 ІІ (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 спостерігалось; 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 спостерігалось (Таблиця 2).</p> <p><b>Таблиця 2. Скориговані середні зміни стимульованих АКТГ рівнів кортизолу від вихідного рівня (з поправкою на центральний ефект)</b></p> <table border="1" data-bbox="427 1496 1404 1653"> <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=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		р-значення*	Традиційна терапія астми (n=31)	Будесонід, суспензія для небулайзера (n=67)	Усі пацієнти	-53,0	99,7	0,278
	Лікування у відкритому режимі		р-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.		
	Таблиця 3. Середні значення виміряного збільшення росту (см/рік) протягом одного року (тижні 0-52) для пацієнтів, які завершили один рік відкритого лікування		
	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
	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'ястої 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.		
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 персистоючої 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





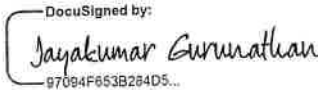
134

## Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><b><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u></b>  AstraZeneca Canada Inc  1004 Middlegate Road  Mississauga  Ontario (ON)  Canada  L4Y 1M4</p> <p><b><u>Current MAH details:</u></b>  AstraZeneca AB  SE-151 85 Södertälje  Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><b><u>Manufacturer details in the CSR:</u></b>  AstraZeneca Canada, Inc  1004 Middlegate Road  Mississauga  ON  Canada  L4Y 1M4</p> <p><b><u>Current manufacturer details:</u></b>  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"> <li>• Males and females aged 3 months to 9 years.</li> <li>• Diagnosis of croup, based on the presence of each of the following three criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>– ‘Seal-like’ barking cough.</li> <li>– Presence of inspiratory stridor.</li> <li>– Medical history of inspiratory stridor.</li> </ul> </li> <li>• Persistent moderate respiratory distress (CS between 3 and 6) despite treatment with humidified oxygen for at least 30 minutes.</li> </ul>
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 <sub>2</sub> ), 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 <math>p &lt; 0.048</math>.</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 <math>\pm</math> standard deviation (SD) age was <math>23.8 \pm 17.9</math> months. Seventy percent of patients were male (Table 4).</p> <p><b>Table 4. Demography</b></p> <table border="1" data-bbox="592 1104 1342 1373"> <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 <math>\pm</math> 18.5</td> <td>24.0 <math>\pm</math> 19.1</td> <td>22.6 <math>\pm</math> 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 <math>\pm</math> 14.9 *</td> <td>86.6 <math>\pm</math> 14.5 *</td> <td>87.6 <math>\pm</math> 14.9 *</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg)</td> <td>13.0 <math>\pm</math> 4.2</td> <td>13.2 <math>\pm</math> 5.2</td> <td>12.6 <math>\pm</math> 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 <math>\pm</math> 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 (<math>p \leq 0.001</math>). 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 (<math>p = 0.03</math> and <math>p = 0.005</math>, 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 (<math>p = 0.02</math>, adjusted) and dexamethasone and placebo (<math>p = 0.0001</math>, adjusted). Dexamethasone also caused a significant (<math>p = 0.004</math>, 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><b>Table 15. Adverse events in randomized patients</b></p> <table border="1" data-bbox="574 884 1356 1198"> <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><b>TOTAL</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>3</b></td> <td><b>2</b></td> <td><b>4</b></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	<b>TOTAL</b>			<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
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																																															
<b>TOTAL</b>			<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>																																															
<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>97084F653B284D5...</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	<b><u>Докладна інформація про власника реєстраційного посвідчення (МАН) у звіті про клінічне дослідження (ЗКД):</u></b> АстраЗенека Канада Інк (AstraZeneca Canada Inc) 1004 Мідлгейт Роуд Місісага Онтаріо (ОН) Канада L4Y 1M4 (1004 Middlegate Road, Mississauga, Ontario (ON), Canada, L4Y 1M4) <b><u>Поточна докладна інформація про МАН:</u></b> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<b><u>Докладна інформація про виробника в ЗКД:</u></b> АстраЗенека Канада Інк 1004 Мідлгейт Роуд Місісага ОН Канада L4Y 1M4 (1004 Middlegate Road, Mississauga, Ontario (ON), Canada, L4Y 1M4) <b><u>Поточна докладна інформація про виробника:</u></b> 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	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 (ЕРІ) 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"> <li>• Чоловіки та жінки віком від 3 місяців до 9 років.</li> <li>• Діагностика крупу ґрунтується на наявності кожного з трьох критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> <li>– «Тюлений» гавкаючий кашель.</li> <li>– Наявність інспіраторного стридору.</li> <li>– Інспіраторний стридор в анамнезі.</li> </ul> </li> <li>• Персистуючий помірний респіраторний дистрес (CS від 3 до 6) попри застосування зволоженого кисню протягом, щонайменше, 30 хвилин.</li> </ul>
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 (ЕРІ 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 ЕРІ 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 ЕРІ 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 <sub>2</sub> ), 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 ЕРІ 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 ЕРІ, 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 <math>p &lt; 0,048</math>.</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 <math>\pm</math> стандартне відхилення (СВ) становили <math>23,8 \pm 17,9</math> місяця. Сімдесят відсотків пацієнтів становили чоловіки (таблиця 4).</p> <p><b>Таблиця 4. Демографічні показники</b></p> <table border="1" data-bbox="550 1052 1380 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 <math>\pm</math> 18,5</td> <td>24,0 <math>\pm</math> 19,1</td> <td>22,6 <math>\pm</math> 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 <math>\pm</math> 14,9*</td> <td>86,6 <math>\pm</math> 14,5*</td> <td>87,6 <math>\pm</math> 14,9*</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>13,0 <math>\pm</math> 4,2</td> <td>13,2 <math>\pm</math> 5,2</td> <td>12,6 <math>\pm</math> 4,0</td> </tr> <tr> <td>Представники європейської 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 <math>\pm</math> 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 європейської 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 європейської 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 (<math>p \leq 0,001</math>). 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 ЕРІ. У порівнянні з плацебо, у групах</p>																								



застосування будесоніду та дексаметазону спостерігалися статистично значущі менші вимоги для застосування додаткових доз рацемічного ЕРІ ( $p = 0,03$  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.

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.

**21. Результати безпеки**

Повідомлялося про 10 НЯ в 9 пацієнтів. Одну дитину не було рандомізовано через НЯ, яке проявлялося у фебрильній судомі під час первинного скринінгу.

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 спостерігалося чотири НЯ (таблиця 15).

**Таблиця 15. Небажані явища в рандомізованих пацієнтів**

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
<b>РАЗОМ</b>			<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>

Частота НЯ не показала суттєвих відмінностей між групами.

**22. Висновок (заключення)**

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 ЕРІ; 3) менший показник CS.

Ці результати свідчать про можливість безпечного та ефективного застосування кортикостероїдів для лікування дітей в амбулаторних умовах та, у такий спосіб, знизити частоту госпіталізацій.

**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.



142

Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Budesonide AstraZeneca (International Non-proprietary Name Budesonide)
2. Applicant	<p><b><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u></b>  Astra Australia  5 Alma Road  North Ryde  New South Wales (NSW) 2113  Australia</p> <p><b><u>Current MAH details:</u></b>  AstraZeneca AB  SE-151 85 Södertälje  Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><b><u>Manufacturer details in the CSR:</u></b>  Astra Australia  5 Alma Road  North Ryde  NSW 2113  Australia</p> <p><b><u>Current manufacturer details:</u></b>  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, 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"> <li>• Age range <math>\geq 6</math> months and <math>\leq 5</math> years.</li> <li>• Acute or spasmodic croup, defined as a clinical syndrome consisting of inspiratory stridor, barking cough, hoarseness and signs of respiratory distress.</li> <li>• Croup symptom score <math>\geq 6</math>.</li> </ul>
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"> <li>• Other corticosteroids and adrenaline were allowed, if necessary, 2 hours after nebulisation of the study drug.</li> <li>• Other medication that was considered necessary for the patient's welfare could be used at the discretion of the investigator.</li> </ul>
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"> <li>• Percentage oxygen saturation at each stated time point (0 to 24 hours).</li> <li>• Duration of hospital stay.</li> <li>• Number of intubations.</li> <li>• Number of treatments with other steroids.</li> <li>• Number of subsequent adrenaline treatments.</li> </ul>
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"> <li>• The percentage oxygen saturation was analysed using ANCOVA, with centre and treatment as factors. The baseline</li> </ul>

	<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"><li>• 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.</li></ul> <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
SBP (mmHg)*	n	34	28
	Mean	98	101
	SD	11	18
	Min, Max	68, 126	62, 145
DBP (mmHg)*	n	34	28
	Mean	60	62
	SD	9	11
	Min, Max	44, 86	48, 100
Pulse (b/min)*	n	35	28
	Mean	144	142
	SD	17	15
	Min, Max	110, 183	120, 180
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. 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... 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	<b><u>Докладна інформація про власника реєстраційного посвідчення (МАН) у звіті про клінічне дослідження (ЗКД):</u></b> 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) <b><u>Поточна докладна інформація про МАН:</u></b> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<b><u>Докладна інформація про виробника в ЗКД:</u></b> Астра Острелія (Astra Australia) 5 Алма Роуд Норт Райд NSW 2113 Австралія (5 Alma Road, North Ryde, NSW 2113, Australia) <b><u>Поточна докладна інформація про виробника:</u></b> 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	ІІА
7. Період проведення клінічного випробування	З 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.

12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Віковий діапазон <math>\geq 6</math> місяців та <math>\leq 5</math> років.</li> <li>• Гострий або спазматичний круп, який визначається як клінічний синдром, що складається з інспіраторного стридору, гавкаючого кашлю, захриплості та ознак респіраторного дистресу.</li> <li>• Оцінка симптомів крупу <math>\geq 6</math>.</li> </ul>
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"> <li>• За потреби дозволялося застосування інших кортикостероїдів та адреналіну через 2 години після розпилення досліджуваного препарату.</li> <li>• Інші лікарські засоби, які вважалися необхідними для благополуччя пацієнта, могли застосовуватися за рішенням дослідника.</li> </ul>
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"> <li>• Відсоток сатурації киснем для кожного контрольного моменту часу (0–24 годин).</li> <li>• Тривалість госпіталізації.</li> <li>• Кількість інтубацій.</li> <li>• Кількість курсів лікування іншими стероїдами.</li> <li>• Кількість подальших введень адреналіну.</li> </ul>
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 кожний 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"> <li>• 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».</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul> <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>																																																																																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<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><b>Таблиця 1. Демографічні змінні для популяції всіх пацієнтів, які отримували лікування (АРТ).</b></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>Монгольська 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">САТ (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>Мін., Макс.</td> <td>45; 105</td> <td>45; 105</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	Монгольська 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	САТ (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	Мін., Макс.	45; 105	45; 105
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																																																																														
	Монгольська 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																																																																														
САТ (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																																																																														
	Мін., Макс.	45; 105	45; 105																																																																														



	<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 ларінгофарингеальний 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>																														

22. Висновок (заклучення)	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><b><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u></b>  Astra Australia  Astra Pharmaceuticals Pty Ltd  5 Alma Road  North Ryde  New South Wales (NSW) 2113  Australia</p> <p><b><u>Current MAH details:</u></b>  AstraZeneca AB  SE-151 85 Södertälje  Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><b><u>Manufacturer details in the CSR:</u></b>  Astra Australia  Astra Pharmaceuticals Pty Ltd  5 Alma Road  North Ryde  NSW 2113  Australia</p> <p><b><u>Current manufacturer details:</u></b>  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"> <li>• Age range <math>\geq 6</math> months and <math>\leq 8</math> years.</li> <li>• Acute or spasmodic croup, defined as clinical syndrome consisting of inspiratory stridor, barking cough, hoarseness and signs of respiratory distress.</li> <li>• Stable (2 consecutive, consistent scores in the hour prior to entry) croup symptom score <math>\geq 4</math>.</li> </ul>
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"> <li>• Duration of hospital stay.</li> <li>• Relapse rate.</li> <li>• Percentage of oxygen saturation.</li> <li>• Number of intubations.</li> <li>• Number of adrenaline treatments.</li> </ul>
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>

<p>19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>Descriptive statistics were presented for AE data.</p> <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 <math>\pm</math> standard deviation (SD) age of <math>27 \pm 21</math> (range 6 to 93) months and the mean <math>\pm</math> SD duration of the current croup attack was <math>25 \pm 29</math> (range 1 to 96) hours.</p> <p><b>Table 3. Demographic variables of APT patients.</b></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)<sup>#</sup></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)<sup>Ⓞ</sup></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)<sup>*</sup></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)<sup>*</sup></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) <sup>#</sup>	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) <sup>Ⓞ</sup>	Mean	139.4	129.9	SD	18.0	14.9	Min	100	100	Max	180	170	SBP (mmHg) <sup>*</sup>	Mean	105.5	114.9	SD	22.7	17.6	Min	76	96	Max	138	147	DBP (mmHg) <sup>*</sup>	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) <sup>#</sup>	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) <sup>Ⓞ</sup>	Mean	139.4	129.9																																																																																														
	SD	18.0	14.9																																																																																														
	Min	100	100																																																																																														
	Max	180	170																																																																																														
SBP (mmHg) <sup>*</sup>	Mean	105.5	114.9																																																																																														
	SD	22.7	17.6																																																																																														
	Min	76	96																																																																																														
	Max	138	147																																																																																														
DBP (mmHg) <sup>*</sup>	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)
Type of Croup*		
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 <math>\pm</math> standard error of the mean (SEM) total croup symptom scores (budesonide: <math>-1.4 \pm 0.4</math>; placebo: <math>-1.0 \pm 0.2</math>) and by the fact that the croup scores of the budesonide and placebo groups were not significantly different. By 6 hours, the mean <math>\pm</math> SEM change from baseline in budesonide-treated children had increased further, whereas in the placebo group there was no further change (budesonide: <math>-2.3 \pm 0.3</math>; placebo: <math>-0.8 \pm 0.3</math>). The mean <math>\pm</math> SEM total croup score in the budesonide group was significantly lower than in the placebo group (<math>p = 0.0006</math>). These differences were similarly evident at 12 hours (budesonide: <math>-2.4 \pm 0.4</math>; placebo: <math>-1.3 \pm 0.3</math>; <math>p = 0.009</math>) and 24 hours (budesonide: <math>-2.5 \pm 0.4</math>; placebo: <math>-1.5 \pm 0.3</math>; <math>p = 0.03</math>). 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 (<math>p = 0.013</math>).</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... 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	ІІА
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"> <li>• Вік у діапазоні від <math>\geq 6</math> місяців до <math>\leq 8</math> років.</li> <li>• 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.</li> <li>• Стабільний показник оцінки симптомів крупу <math>\geq 4</math> (стабільні показники при 2 послідовних оцінюваннях протягом години до включення у випробування).</li> </ul>
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	<p>Первинним критерієм ефективності був загальний показник оцінки крупу. Вторинними критеріями ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тривалість перебування в лікарні</li> <li>• Частота рецидивів</li> <li>• Відсоткове значення кисневої сатурації</li> <li>• Кількість випадків інтубації</li> <li>• Кількість випадків застосування адреналіну</li> </ul>
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) <math>\pm</math> стандартне відхилення (SD) становив <math>27 \pm 21</math> місяців (у діапазоні від 6 до 93), середня тривалість поточного нападу крупу <math>\pm</math> SD становила <math>25 \pm 29</math> годин (у діапазоні від 1 до 96).</p> <p><u>Таблиця 3. Демографічні показники всіх пацієнтів у вибірці АРТ</u></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>Європеїдна</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	Європеїдна	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	Європеїдна	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="550 280 1236 627"> <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																													
20. Результати ефективності	<p>Через 2 години після розпилення першої дози в обох групах (будесоніду та плацебо) спостерігалось зрізне суттєве покращення симптомів крупу, що визначалося за зміною середнього загального показника оцінки симптомів крупу від вихідного рівня <math>\pm</math> стандартна помилка середнього значення (SEM) (будесонід: <math>-1,4 \pm 0,4</math>; плацебо: <math>-1,0 \pm 0,2</math>), 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 <math>\pm</math> SEM у дітей, яким застосовували будесонід, були ще суттєвішими, тоді як у групі плацебо подальших змін не відзначалося (будесонід: <math>-2,3 \pm 0,3</math>; плацебо: <math>-0,8 \pm 0,3</math>). Середній загальний показник оцінки крупу <math>\pm</math> SEM у групі будесоніду був значно нижчим, ніж у групі плацебо (<math>p = 0,0006</math>). Ці відмінності були однаково очевидними через 12 годин (будесонід: <math>-2,4 \pm 0,4</math>; плацебо: <math>-1,3 \pm 0,3</math>; <math>p = 0,009</math>) та 24 години (будесонід: <math>-2,5 \pm 0,4</math>; плацебо: <math>-1,5 \pm 0,3</math>; <math>p = 0,03</math>). 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.</p> <p>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 (<math>p = 0,013</math>).</p>																														
21. Результати безпеки	<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>																														
22. Висновок (заключення)	<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>																														

161

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><b><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u></b>  Astra Pharmaceuticals  Home Park  Kings Langley  Hertfordshire  WD4 8DH</p> <p><b><u>Current MAH details:</u></b>  AstraZeneca AB  SE-151 85 Södertälje  Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><b><u>Manufacturer details in the CSR:</u></b>  Not reported.</p> <p><b><u>Current manufacturer details:</u></b>  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"> <li>• To compare the rate of improvement in forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) between treatments during the first 8 hours.</li> <li>• To compare other efficacy parameters between treatments at 24 hours:</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lung function (peak expiratory flow [PEF], forced vital capacity [FVC]).</li> <li>- Respiratory and pulse rate.</li> <li>- Oxygen saturation.</li> <li>- Asthma symptom severity.</li> <li>• 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.</li> <li>• To compare between treatments the time taken to reach 75% of predicted normal PEF.</li> </ul>
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 <sub>1</sub> 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

16/1

	<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 FEV<sub>1</sub> 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><b>Table 1: Demographic details</b></p> <table border="1" data-bbox="683 824 1356 1507"> <thead> <tr> <th></th> <th>Nebulised Budesonide</th> <th>Oral Prednisolone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Number of patients</b></td> <td>22</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td><b>Age (years)</b></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>6.1 - 13.8</td> <td>5.2 - 15.5</td> </tr> <tr> <td><b>Sex n(%)</b></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><b>Weight (kg)</b></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><b>Height (cm)</b></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>103.0 - 159.5</td> </tr> <tr> <td><b>Race n(%)</b></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	<b>Number of patients</b>	22	24	<b>Age (years)</b>			Mean ± SD	8.7 ± 2.7	8.8 ± 3.1	N	22	24	Min - Max	6.1 - 13.8	5.2 - 15.5	<b>Sex n(%)</b>			Male	15 (68)	14 (58)	Female	7 (32)	10 (42)	<b>Weight (kg)</b>			Mean ± SD	29.2 ± 9.5	33.4 ± 16.2	N	22	23	Min - Max	15.6 - 48.2	15.9 - 71.3	<b>Height (cm)</b>			Mean ± SD	130.6 ± 17.3	132.8 - 16.3	N	22	24	Min - Max	104.0 - 161.0	103.0 - 159.5	<b>Race n(%)</b>			Caucasian	19 (86)	23 (96)	Negroid	0	1 (4)	Mongoloid	0	0	Other	3 (14)	0
	Nebulised Budesonide	Oral Prednisolone																																																																	
<b>Number of patients</b>	22	24																																																																	
<b>Age (years)</b>																																																																			
Mean ± SD	8.7 ± 2.7	8.8 ± 3.1																																																																	
N	22	24																																																																	
Min - Max	6.1 - 13.8	5.2 - 15.5																																																																	
<b>Sex n(%)</b>																																																																			
Male	15 (68)	14 (58)																																																																	
Female	7 (32)	10 (42)																																																																	
<b>Weight (kg)</b>																																																																			
Mean ± SD	29.2 ± 9.5	33.4 ± 16.2																																																																	
N	22	23																																																																	
Min - Max	15.6 - 48.2	15.9 - 71.3																																																																	
<b>Height (cm)</b>																																																																			
Mean ± SD	130.6 ± 17.3	132.8 - 16.3																																																																	
N	22	24																																																																	
Min - Max	104.0 - 161.0	103.0 - 159.5																																																																	
<b>Race n(%)</b>																																																																			
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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> was significant only in the oral prednisolone group (p = 0.0481). There was no significant difference in the mean value of FEV<sub>1</sub> 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> 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 Фармасьютикалс (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	3 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"> <li>• Порівняти між групами лікування покращення показників об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) протягом перших 8 годин.</li> <li>• Порівняти між групами лікування інші показники ефективності через 24 години: <ul style="list-style-type: none"> <li>- функція легень (пікова швидкість видиху [ПШВ], форсована життєва ємність легень [ФЖЄЛ]);</li> <li>- частота дихання та пульсу;</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- киснева сатурація;</li> <li>- тяжкість симптомів астми.</li> <li>• 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.</li> <li>• Порівняти між групами лікування час, який минув до досягнення 75 % прогнозованої нормальної ПШВ.</li> </ul>
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 <sub>1</sub> , 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 ОФВ<sub>1</sub> 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><b>Таблиця 1: Демографічні показники</b></p> <table border="1" data-bbox="673 723 1423 1563"> <thead> <tr> <th></th> <th>Розпилений будесонід</th> <th>Пероральний преднізолон</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Кількість пацієнтів</b></td> <td>22</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td><b>Вік (років)</b></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><b>Стать, n (%)</b></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><b>Маса тіла (кг)</b></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><b>Зріст (см)</b></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><b>Раса, n (%)</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Європеоїдна</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	<b>Кількість пацієнтів</b>	22	24	<b>Вік (років)</b>			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	<b>Стать, n (%)</b>			Чоловіча	15 (68)	14 (58)	Жіноча	7 (32)	10 (42)	<b>Маса тіла (кг)</b>			Середнє значення ± SD	29,2 ± 9,5	33,4 ± 16,2	N	22	23	Мін. – Макс.	15,6 – 48,2	15,9–71,3,	<b>Зріст (см)</b>			Середнє значення ± SD	130,6 ± 17,3	132,8 ± 16,3	N	22	24	Мін. – Макс.	104,0–161,0	105,0–159,5	<b>Раса, n (%)</b>			Європеоїдна	19 (86)	23 (96)	Негроїдна	0	1 (4)	Монголоїдна	0	0	Інше	3 (14)	0
	Розпилений будесонід	Пероральний преднізолон																																																																	
<b>Кількість пацієнтів</b>	22	24																																																																	
<b>Вік (років)</b>																																																																			
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																																																																	
<b>Стать, n (%)</b>																																																																			
Чоловіча	15 (68)	14 (58)																																																																	
Жіноча	7 (32)	10 (42)																																																																	
<b>Маса тіла (кг)</b>																																																																			
Середнє значення ± SD	29,2 ± 9,5	33,4 ± 16,2																																																																	
N	22	23																																																																	
Мін. – Макс.	15,6 – 48,2	15,9–71,3,																																																																	
<b>Зріст (см)</b>																																																																			
Середнє значення ± SD	130,6 ± 17,3	132,8 ± 16,3																																																																	
N	22	24																																																																	
Мін. – Макс.	104,0–161,0	105,0–159,5																																																																	
<b>Раса, n (%)</b>																																																																			
Європеоїдна	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 ОФВ<sub>1</sub> 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 ОФВ<sub>1</sub> 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	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>22. Висновок (заключення)</p>	<p>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.</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	<b><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u></b> Astra Pharmaceuticals Ltd Home Park Kings Langley Hertfordshire WD4 8DH <b><u>Current MAH details:</u></b> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<b><u>Manufacturer details in the CSR:</u></b> Not reported <b><u>Current manufacturer details:</u></b> 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"> <li>To compare, between treatments, the proportion of patients able to achieve a reduction in daily oral steroid dose whilst maintaining lung function.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>To compare, between treatments, the mean cumulative dose of oral steroid over the 15-week treatment period.</li> <li>To compare, within and between treatments, the changes in peak expiratory flow (PEF) rate, forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>), and forced vital capacity (FVC), respectively, and asthma symptoms recorded at clinic visits.</li> <li>To compare within and between treatments, the diary card PEF, asthma symptoms and inhaled bronchodilator use.</li> <li>To compare within and between treatments, the improvement in oral steroid associated visible side effects over the 15-week treatment period.</li> <li>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.</li> </ul>
11. Clinical trial design	Double-blind, randomised, comparative, parallel-group study.
12. Key inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients, male or female, must be aged 16 to 65 years inclusive.</li> <li>Patients aged between 55 and 65 years must have documented variability in FEV<sub>1</sub> over the immediate 6 months prior to entry.</li> <li>Adults with severe oral steroid dependent asthma.</li> </ul>
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Double-blind phase: Nebulised budesonide 2 mg Open label phase: Nebulised budesonide 2 mg or 1 mg
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"> <li>For oral steroid requirement of &gt; 15 mg/day, reduce dose by 5 mg/day per visit interval.</li> <li>For oral steroid requirement of ≤ 15 mg/day, reduce dose by 2.5 mg/day per visit interval.</li> </ul> <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. Patients whose asthma symptoms gradually deteriorated were treated by stepping up their daily oral steroid to the previous dose which maintained asthma control.</p>
<p>16. Efficacy endpoints</p>	<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>
<p>17. Safety endpoints</p>	<p>Adverse events (AEs).</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<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"> <li>1. Was your sleep disturbed by your asthma last night (yes/no).</li> <li>2. Grade of night-time symptoms (0-3).</li> <li>3. How many times did you use your reliever inhaler last night?</li> <li>4. Morning PEF (best of 3)</li> <li>5. Grade of daytime asthma symptoms (0-3).</li> <li>6. How many times did you use your reliever inhaler medication today?</li> <li>7. Evening PEF (best of 3).</li> <li>8. What was the dose of oral steroid you took today?</li> </ol> <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>

	<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 <math>\beta</math>2-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, FEV<sub>1</sub>, 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>
<p>19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>The 2 treatment groups were comparable in terms of demographics at entry (Table 1).</p>

**Table 1 : Demographic characteristics**

		Nebulised budesonide	Placebo
<b>Number of patients</b>		38	36
<b>Age (years)</b>	Mean ± SD	48.1 ± 9.9	47.0 ± 10.3
	N	38	36
	Min - Max	26 - 60	29 - 65
<b>Sex; n(%)</b>	Male	14 (37)	13 (36)
	Female	24 (63)	23 (64)
<b>Height (cm)</b>	Mean ± SD	104.0 ± 11.6	106.8 ± 12.0
	N	38	36
	Min - Max	134 - 190	145 - 193
<b>Weight (kg)</b>	Mean ± SD	77.3 ± 19.6	81.5 ± 19.2
	N	38	36
	Min - Max	60 - 137	43 - 126.9
<b>Smoking status; n(%)</b>	Never	17 (45)	21 (58)
	Past	15 (39)	11 (31)
	Current	6 (16)	4 (11)
	<b>If current, grams/week</b>		
Mean ± SD	28.6 ± 15.2	72.3 ± 68.5	
N	5	8	
Min - Max	10 - 50	7 - 140	
<b>Alcohol status; n(%)</b>	Never	23 (61)	14 (40)
	Past	0	0
	Current	15 (39)	21 (60)
	<b>If current, units/week</b>		
Mean ± SD	12.3 ± 13.3	7.5 ± 7.6	
N	15	21	
Min - Max	1 - 45	1 - 28	

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

	<p>improvement in breathlessness within the nebulised budesonide group was statistically significant (<math>p &lt; 0.05</math>).</p> <p>Within the placebo group, there was a significant fall in PEF after 15 weeks, both in absolute and percentage terms (both <math>p &lt; 0.05</math>).</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; <math>p &lt; 0.05</math>). 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; <math>p &lt; 0.05</math>).</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; <math>p &lt; 0.01</math>) and the severity of night symptoms (-0.08 versus 0.15; <math>p &lt; 0.05</math>). The increase in sleep disturbance observed within the placebo group was statistically significant (<math>p &lt; 0.01</math>). 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 <math>p &lt; 0.01</math>; evening: both <math>p &lt; 0.05</math>).</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 (<math>p &lt; 0.05</math>), sleep disturbance (<math>p = 0.0001</math>), cough (<math>p &lt; 0.01</math>), breathlessness (<math>p &lt; 0.05</math>) and PEF (absolute: <math>p &lt; 0.01</math>; percentage: <math>p &lt; 0.05</math>) and the change in the diary card assessments of morning PEF (absolute and percentage: <math>p &lt; 0.05</math>), sleep disturbance (<math>p &lt; 0.001</math>) and night-time <math>\beta</math>2-agonist use (<math>p &lt; 0.05</math>). Within the group who had previously received placebo, the improvements in the clinical assessments of sleep disturbance (<math>p &lt; 0.001</math>), cough (<math>p &lt; 0.05</math>) and PEF (absolute: <math>p &lt; 0.01</math>; percentage: <math>p &lt; 0.001</math>) and the diary card assessments of morning and evening PEF (absolute and percentage: <math>p &lt; 0.05</math>), sleep disturbance and night-time symptom severity (both <math>p &lt; 0.01</math>) 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> 97084F653B284D5...</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>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"> <li>• Провести порівняння між групами щодо частки пацієнтів, які змогли досягти зниження щоденної дози перорального стероїду без погіршення функції легень.</li> <li>• Провести порівняння між групами щодо кількості загострень астми, які вимагають стандартного короткочасного курсу прийому перорального стероїду (Прекортисил Форте</li> </ul>

	<p>[Precortisyl Forte®] 50 мг/день протягом 7 днів) впродовж 15-тижневого періоду лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Провести порівняння між групами щодо середньої кумулятивної дози перорального стероїду протягом 15-тижневого періоду лікування.</li> <li>• Провести порівняння в межах груп та між групами щодо змін у показниках пікової швидкості видиху (ПШВ), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), а також у симптомах астми, зареєстрованих під час клінічних візитів.</li> <li>• Провести порівняння в межах груп та між групами записів у щоденниках пацієнтів щодо ПШВ, симптомів астми та використання інгаляційних бронхолітиків.</li> <li>• Провести порівняння в межах груп та між групами щодо зменшення видимих побічних ефектів перорального стероїду протягом 15-тижневого періоду лікування.</li> <li>• 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.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, порівняльне випробування в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вік пацієнтів (чоловічої або жіночої статі) має становити від 16 до 65 років включно.</li> <li>• У пацієнтів віком від 55 до 65 років мають бути документально підтверджені дані щодо динаміки ОФВ<sub>1</sub> за останні 6 місяців до включення у випробування.</li> <li>• Дорослі пацієнти з тяжкою стероїд-залежною астмою.</li> </ul>
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"> <li>• Якщо вимагалось &gt; 15 мг/день перорального стероїду, дозу знижували на 5 мг/день протягом інтервалу між візитами.</li> <li>• Якщо вимагалось &lt; 15 мг/день перорального стероїду, дозу знижували на 2,5 мг/день протягом інтервалу між візитами.</li> </ul> <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"> <li>1. Чи був минулої ночі Ваш сон порушений у зв'язку з астмою (так/ні).</li> <li>2. Ступінь тяжкості симптомів у нічний час (0–3).</li> <li>3. Скільки разів минулої ночі Ви користувалися інгалятором для полегшення дихання?</li> <li>4. Ранковий показник ПШВ (кращий із 3).</li> <li>5. Ступінь тяжкості симптомів астми у денний час (0–3).</li> <li>6. Скільки разів Ви сьогодні користувалися інгалятором для полегшення дихання?</li> <li>7. Вечірній показник ПШВ (кращий із 3).</li> <li>8. Яку дозу перорального стероїду Ви прийняли сьогодні?</li> </ol> <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 хі-квадрат. Відсоткову частку пацієнтів, які досягли зниження дози перорального стероїду зі збереженням функції легень, порівнювали між групами за допомогою критерію хі-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 <math>\beta_2</math>-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, ОФВ<sub>1</sub>, 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>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Демографічні показники пацієнтів обох груп на момент включення у випробування були зіставними (Таблиця 1).

		<b>Таблиця 1. Демографічні показники</b>	
		<b>Розпилений будесонід</b>	<b>Плацебо</b>
<b>Кількість пацієнтів</b>		38	36
<b>Вік (років)</b>	Середнє значення ± стандартне відхилення (SD)	48,1 ± 9,9	47,0 ± 10,3
	N	38	36
	Мін. – Макс.	26–66	29–65
<b>Стать, n (%)</b>	Чоловіча	14 (37)	13 (36)
	Жіноча	24 (63)	23 (64)
<b>Зріст (см)</b>	Середнє значення ± SD	164,0 ± 11,6	168,8 ± 12,0
	N	38	36
	Мін. – Макс.	134–190	145–193
<b>Маса тіла (кг)</b>	Середнє значення ± SD	77,3 ± 19,6	81,5 ± 19,2
	N	38	36
	Мін. – Макс.	50–137	43–126,9
<b>Статус курця: n (%)</b>	Ніколи	17 (45)	21 (58)
	У минулому	15 (39)	11 (31)
	На цей час	6 (16)	4 (11)
<b>У разі статусу «На цей час» — грамів на тиждень</b>	Середнє значення ± SD	28,6 ± 15,2	72,3 ± 66,5
	N	5	3
	Мін. – Макс.	10–50	7–140
<b>Статус вживання алкоголю: n (%)</b>	Ніколи	23 (61)	14 (40)
	У минулому	0	0
	На цей час	15 (39)	21 (60)
<b>У разі статусу «На цей час» — одиниць на тиждень</b>	Середнє значення ± SD	12,3 ± 13,3	7,3 – 7,6
	N	15	21
	Мін. – Макс.	1 – 45	1 – 26
<b>20. Результати ефективності</b>	<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&lt;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 <math>p &lt; 0,05</math>). Виявлене зменшення задишки в групі застосування розпиленого будесоніду було статистично значущим (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>У групі плацебо спостерігалось суттєве зменшення ПШВ через 15 тижнів, як в абсолютному, так і у відсотковому вираженні (в обох випадках <math>p &lt; 0,05</math>). 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; <math>p &lt; 0,05</math>). 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; <math>p &lt; 0,05</math>).</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; <math>p &lt; 0,01</math>) та тяжкості нічних симптомів (–0,08 проти 0,15; <math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>Підвищений показник порушень сну, який відзначався у групі плацебо, був статистично значущим (<math>p &lt; 0,01</math>). 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 <math>p &lt; 0,01</math>; вечір: в обох випадках <math>p &lt; 0,05</math>).</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 (<math>p &lt; 0,05</math>), в оцінці порушення сну (<math>p = 0,0001</math>), кашлю (<math>p &lt; 0,01</math>), задишки (<math>p &lt; 0,05</math>) та ПШВ (абсолютне значення: <math>p &lt; 0,01</math>; відсоткове: <math>p &lt; 0,05</math>), а також змін у щоденникових оцінках ПШВ (абсолютне та відсоткове значення: <math>p &lt; 0,05</math>), порушень сну (<math>p &lt; 0,001</math>) та застосування <math>\beta_2</math>-агоніста в нічний час (<math>p &lt; 0,05</math>). У групі, яка раніше отримувала плацебо, покращення у клінічних оцінках порушень сну (<math>p &lt; 0,001</math>), кашлю (<math>p &lt; 0,05</math>) та ПШВ (абсолютне значення: <math>p &lt; 0,01</math>; відсоткове: <math>p &lt; 0,001</math>), а також у щоденникових оцінках ранкової та вечірньої ПШВ (абсолютне та відсоткове значення: <math>p &lt; 0,05</math>), порушень сну та тяжкості нічних симптомів (в обох випадках <math>p &lt; 0,01</math>) 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	<b><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u></b> AstraZeneca S.p.A <b><u>Current MAH details:</u></b> AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
3. Manufacturer	<b><u>Manufacturer details in the CSR:</u></b> AstraZeneca S.p.A <b><u>Current manufacturer details:</u></b> 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

<p>9. Number of subjects</p>	<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>
<p>10. Primary and secondary objectives of the clinical trial</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• 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 &gt; 3)</li> <li>• 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.</li> </ul>
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>Multicentre, national, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study.</p>
<p>12. Key inclusion criteria</p>	<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>
<p>13. Investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<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>
<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<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>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>Other medications that were considered necessary for the patient's health status could be given at the discretion of the Investigator.</p>
<p>16. Efficacy endpoints</p>	<p>Primary efficacy variables: 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>																																													
<p>17. Safety endpoints</p>	<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>																																													
<p>18. Statistical methods</p>	<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>																																													
<p>19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>Demographic data are presented in Table 1a (acute phase) and Table 1b (prophylaxis phase).</p> <p><b>Table 1a. Demographic characteristics of the patients' population</b></p> <table border="1" data-bbox="480 1003 1353 1256"> <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><b>Table 1b. Demographic characteristics of the patients' population</b></p> <table border="1" data-bbox="480 1323 1353 1509"> <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 &gt; 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																																												
<p>20. Efficacy outcomes</p>	<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>
22. Conclusion (findings)	<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>
Applicant (Marketing Authorisation Holder)	<p>DocuSigned by: <i>Jayakumar Gurunathan</i> 97084F653B284D5...</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>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"> <li>• 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).</li> <li>• Визначити клінічну користь розпиленого будесоніду (2 мг) додатково до перорального або парентерального дексаметазону (0,3 мг/кг) у дітей із крупом середнього або важкого ступеня (&gt; 3 балів за шкалою Уестлі).</li> <li>• Оцінити ефективність профілактичного застосування розпиленого будесоніду (0,5 мг раз на добу [QD]) для запобігання рецидивам хвороби у дітей із високим ризиком рецидивуючого крупу.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Багатоцентрове, національне, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване випробування в паралельних групах.</p>
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	<p>Допускалося застосування інших лікарських засобів, які, на думку дослідника, були необхідні для підтримання стану здоров'я пацієнта.</p>
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><b>Таблиця 1a. Демографічні характеристики популяції пацієнтів</b></p> <table border="1" data-bbox="443 976 1406 1285"> <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><b>Таблиця 1b. Демографічні характеристики популяції пацієнтів</b></p> <table border="1" data-bbox="443 1346 1406 1547"> <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 (&gt; 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><b>Лікування в гострій фазі</b></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 досягнуте 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><b><u>Профілактика</u></b></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><b><u>Лікування в гострій фазі</u></b></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><b><u>Профілактика</u></b></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>

	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	<p><b><u>Marketing Authorisation Holder (MAH) details in the Clinical Study Report (CSR):</u></b>  AstraZeneca R&amp;D Lund  Scheelevagen 2 S-221 87 Lund  Sweden</p> <p><b><u>Current MAH details:</u></b>  AstraZeneca AB  SE-151 85 Södertälje  Sweden</p>
3. Manufacturer	<p><b><u>Manufacturer details in the CSR:</u></b>  Pulmicort Respules: AstraZeneca Pty Ltd (Australia)  Pulmicort Turbuhaler: AstraZeneca (Sweden)</p> <p><b><u>Current manufacturer details:</u></b>  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 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"> <li>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.</li> <li>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.</li> </ul>
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 <sub>1</sub> ) > 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"> <li>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"> <li>Evening peak expiratory flow (ePEF).</li> <li>Asthma symptom score - daytime, night-time and total.</li> <li>Use of rescue medication - daytime, night-time and total.</li> <li>Night-time awakenings due to asthma symptoms.</li> </ul> </li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The change in FEV<sub>1</sub> and forced vital capacity (FVC) at Week 6 (Visit 5) from Baseline (Visit 3).</li> </ul>
17. Safety endpoints	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse events (AEs).</li> <li>• Laboratory variables (clinical chemistry, haematology and urinalysis).</li> <li>• Blood pressure and pulse rate.</li> </ul>
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	
<b>Population</b>							
Number of treated (Number of planned)		54	(50)	54	(50)	108	(100)
<b>Demographic characteristics</b>							
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%)
<b>Baseline characteristics</b>							
Daily dose of ICS before enrolment ( $\mu\text{g}$ ) <sup>a</sup>	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 <sub>1</sub> (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 <sub>1</sub> (% 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)	
<b>Disposition</b>							
Number of patients who completed							
Observation period		53		52		105	
Treatment period		53 <sup>b</sup>		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	

<sup>a</sup> Budesonide equivalent.<sup>b</sup> 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 <sup>a</sup>		Week 6 (LOCF) <sup>b</sup>		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)

<sup>a</sup> Mean of the last 14 days of the observation period.

<sup>b</sup> 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 <sup>a</sup>		Week 6 (LOCF) <sup>b</sup>		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)

<sup>a</sup> Mean of the last 14 days of the observation period.

<sup>b</sup> 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.

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

		Baseline <sup>a</sup>		Week 6 (LOCF) <sup>b</sup>		Change from Baseline		
Variables	n	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	(95% CI)
<b>ePEF (L/min)</b>								
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)
<b>Asthma symptom score (Day time)</b>								
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)
<b>Asthma symptom score (Night-time)</b>								
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)
<b>Asthma symptom score (Total)</b>								
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)
<b>Use of rescue medication (Daytime)</b>								
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)
<b>Use of rescue medication (Night-time)</b>								
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)
<b>Use of rescue medication (Total)</b>								
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)
<b>Night-time awakenings due to asthma symptoms</b>								
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)

<sup>a</sup> Mean of the last 14 days of the observation period.<sup>b</sup> Mean of the last 14 days of the treatment period.

The mean changes in FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> and FVC from Baseline to Week 6 (or withdrawal) were observed in low and high dose groups.

**Table 5 Mean Change in FEV<sub>1</sub> and FVC at Week 6 or Withdrawal from Baseline (FAS)**

		Baseline <sup>a</sup>		Week 6/withdrawal		Change from Baseline		
Variables	n	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	(95% CI)
<b>FEV<sub>1</sub> (L)</b>								
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)
<b>FVC (L)</b>								
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)

<sup>a</sup> 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.

**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
<b>Number of patients who had an AE in each category<sup>a</sup></b>						
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 <sup>b</sup>	0	2 (3.7)	2 (1.9)	6 (11.3)	9 (17.3)	15 (14.3)
<b>Total number of AEs<sup>c</sup></b>						
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 <sup>b</sup>	0	2	2	7	11	18

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Assessed by the investigator.

<sup>c</sup> 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
<b>PT<sup>a,b,c,d</sup></b>	<b>n = 54</b>	<b>n = 54</b>	<b>n = 108</b>	<b>n = 53</b>	<b>n = 52</b>	<b>n = 105</b>
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)

<sup>a</sup> A patient experiencing more than one AE within a PT was counted once within that PT.

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

<sup>c</sup> Table is sorted by frequency of total at the treatment period.

<sup>d</sup> 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.

<p>Applicant (Marketing Authorisation Holder)</p>	<p>DocuSigned by: <i>Jayakumar Gurunathan</i> 97094F653B284D6... 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	<b><u>Назва та адреса власника реєстраційного посвідчення на момент проведення клінічного випробування:</u></b> 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) <b><u>Назва та адреса поточного власника реєстраційного посвідчення:</u></b> АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Södertälje, Sweden)
3. Виробник	<b><u>Назва та адреса заводу-виробника, що виробляв лікарський засіб на момент проведення клінічного випробування:</u></b> Пульмікорт Респули (Pulmicort Respules): АстраЗенека Пту Лтд (AstraZeneca Pty Ltd), Австралія Пульмікорт Турбухалер (Pulmicort Turbuhaler): АстраЗенека (AstraZeneca), Швеція <b><u>Назва заводу-виробника, що наразі виробляє лікарський засіб:</u></b> 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 ефективності та безпеки відповідних доз Пульмікорт Турбухалеру та Пульмікорт Респули в дорослих пацієнтів із бронхіальною астмою з Японії (відкрите, багатоцентрове дослідження фази III). Дослідження D5259C00001
6. Фаза клінічного випробування	III
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"> <li>• 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;</li> <li>• 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.</li> </ul>
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 $\geq 16$ років із астмою, які припинили лікування інгаляційними кортикостероїдами (ІКС) 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 <sub>1</sub> ) > 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"> <li>• Зміна таких змінних від вихідного рівня (середнє значення за останні 14 днів</li> </ul>

	<p>періоду обсервації) до тижня 6 (середнє значення за останні 14 днів періоду лікування):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– вечірня пікова швидкість видиху (вПШВ);</li> <li>– оцінка симптомів астми вночі, вдень та загальна оцінка симптомів астми;</li> <li>– частота використання інгаляторів для невідкладної допомоги вночі, вдень та загалом;</li> <li>– прокидання вночі через симптоми астми.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна ОФВ<sub>1</sub> та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) на тижні 6 (візит 5) від вихідного рівня (візит 3).</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Небажані явища (НЯ).</li> <li>• Лабораторні параметри (біохімічний і загальний аналізи крові та аналіз сечі).</li> <li>• Артеріальний тиск та частота пульсу.</li> </ul>
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 Пульмікорту Турбухалеру та Пульмікорту Респули досліджували візуально.</p> <p>Щоб вивчити аналогічність ефективності Пульмікорту Турбухалеру та Пульмікорту 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	
<b>Популяція</b>							
Кількість пролікованих пацієнтів (запланована кількість)		54	(50)	54	(50)	108	(100)
<b>Демографічні показники</b>							
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%)
<b>Характеристики вихідного рівня</b>							
Добова доза ІКС до залучення в дослідження (мкг) <sup>a</sup>	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 <sub>1</sub> (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 <sub>1</sub> (% 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 <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> У перерахуванні на будесонід.  
<sup>b</sup> 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 <sup>a</sup>		Тиждень 6 (ПВДОС) <sup>b</sup>		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)

<sup>a</sup> Середнє значення за останні 14 днів періоду обсервації.  
<sup>b</sup> 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)**

Схема дозування	n	Вихідний рівень <sup>a</sup>		Тиждень 6 (ПВДОС) <sup>b</sup>		Зміна від вихідного рівня		
		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)

<sup>a</sup> Середнє значення за останні 14 днів періоду обсервації.

<sup>b</sup> 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)**

Змінні	n	Вихідний рівень <sup>a</sup>		Тиждень 6 (ПВДОС) <sup>b</sup>		Зміна від вихідного рівня		
		Середнє значення	(СВ)	Середнє значення	(СВ)	Середнє значення	(СВ)	(95% ДІ)
<b>вПШВ (л/хв)</b>								
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)
<b>Оцінка симптомів астми (вдень)</b>								
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)
<b>Оцінка симптомів астми (вночі)</b>								
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)
<b>Оцінка симптомів астми (Усього)</b>								
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)
<b>Частота застосування інгалятора для невідкладної допомоги (вдень)</b>								
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)
<b>Частота застосування інгалятора для невідкладної допомоги (вночі)</b>								
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)
<b>Частота застосування інгалятора для невідкладної допомоги (загальна)</b>								
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)
<b>Прокидання вночі через симптоми астми</b>								
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)
<sup>a</sup>	Середнє значення за останні 14 днів періоду обсервації.							
<sup>b</sup>	Середнє значення за останні 14 днів періоду лікування.							

		<p>Середня зміна ОФВ<sub>1</sub> 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 ОФВ<sub>1</sub> і ФЖЄЛ від вихідного рівня до тижня 6 (або відміни лікування).</p> <p><b>Таблиця 5. Середня зміна ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ на тижні 6 або на момент відміни лікування від вихідного рівня (популяція повного набору даних для аналізу)</b></p>						
		<b>Вихідний рівень<sup>a</sup></b>		<b>Тиждень 6/відміна лікування</b>		<b>Зміна від вихідного рівня</b>		
<b>Змінні</b>	<b>n</b>	<b>Середнє значення</b>	<b>(СВ)</b>	<b>Середнє значення</b>	<b>(СВ)</b>	<b>Середнє значення</b>	<b>(СВ)</b>	<b>(95% ДІ)</b>
<b>ОФВ<sub>1</sub> (л)</b>								
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)
<b>ЖЄЛ (л)</b>								
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)
		<sup>a</sup> 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
<b>Категорія НЯ</b>	<b>n = 54</b>	<b>n = 54</b>	<b>n = 108</b>	<b>n = 53</b>	<b>n = 52</b>	<b>n = 105</b>
<b>Кількість пацієнтів, у яких було НЯ за кожним ступенем вираженості<sup>a</sup></b>						
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 <sup>b</sup>	0	2 (3,7)	2 (1,9)	6 (11,3)	9 (17,3)	15 (14,3)
<b>Загальна кількість НЯ<sup>c</sup></b>						
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 <sup>b</sup>	0	2	2	7	11	18

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Оцінено дослідником.

<sup>c</sup> 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
<b>ТПВ<sup>a,b,c,d</sup></b>	<b>n = 54</b>	<b>n = 54</b>	<b>n = 108</b>	<b>n = 53</b>	<b>n = 52</b>	<b>n = 105</b>
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)

<sup>a</sup> Пацієнт, у якого було більше одного НЯ в межах ТПВ, враховувався один раз у межах цього ТПВ.

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

<sup>c</sup> Таблиця відсортована за загальною частотою НЯ у період лікування.

<sup>d</sup> MedDRA 12.0.

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

Профіль безпеки Пульмікورتу 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... <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

