

	<p>Annex 29</p> <p>to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Documents during the Validity Period of Registration Certificate (paragraph 4, Section IV)</p>
--	---

Non-Clinical Study Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any):	TRIXEO AEROSPHERE Pressurised inhalation, suspension, 5/7,2/160 mcg
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with a fixed combination
2) conducted studies	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, provide rationale
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	<p>TRIXEO is an inhaled fixed dose combination of a glucocorticoid (budesonide), a long acting β_2-agonist (formoterol fumarate) and a long acting muscarinic antagonist (glycopyrronium). All of the active substances have been licenced products in many countries, in inhalable dosage forms individually and in various combinations.</p> <p>No non-clinical primary pharmacodynamic studies have been conducted with TRIXEO, the extensive clinical experience with these active substances alone and in various combinations supersedes any such data.</p> <p>Budesonide</p> <p>Budesonide is a potent glucocorticoid with anti-inflammatory properties, weak mineralocorticoid activity, and special kinetic properties. Inflammation is an important component in the pathogenesis of COPD, corticosteroids have a wide range of inhibitory activities against multiple cell types (e.g., mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, and lymphocytes) and mediators (e.g., histamine, eicosanoids, leukotrienes, and cytokines) involved in allergic and non-allergic-mediated inflammation. These anti-inflammatory actions of corticosteroids may contribute to their efficacy. The unique mechanism of reversible esterification of budesonide with fatty acids prolongs its retention in the airways, improves its selectivity for the airway, and contributes to a long duration of action within the airways/lung.</p>

КОПІЯ ВІРНА



	<p>Formoterol</p> <p>Formoterol is a potent, selective, and efficacious β_2-adrenoceptor agonist with a rapid onset, and long duration of action when inhaled. It is an almost full agonist at the β_2-adrenoceptor. Due to its high β_2-selectivity, formoterol produces more bronchodilation than cardiovascular effects. While these effects are subject to development of tolerance at extreme high doses, the bronchoprotective properties of formoterol are maintained during regular treatment.</p> <p>The primary pharmacological effect of formoterol is relaxation of airway smooth muscle. Inhaled formoterol produces bronchodilatation at lower doses than oral formoterol in animal asthma models. Formoterol is more effective in vivo than salbutamol, regardless of the route of administration, and, in isolated trachea, formoterol is a more potent relaxant against contractions induced by bronchoconstrictor stimulants. Formoterol has an onset of action faster than that of salmeterol, and a duration of action longer than that of salbutamol. In addition to its bronchorelaxant amongst other effects, formoterol like other β_2-agonists, can increase mucociliary transport.</p> <p>Glycopyrrolate</p> <p>Glycopyrrolate, a potent muscarinic receptor antagonist, is used intravenously during anaesthesia to reduce secretions and, by inhalation, has been approved for the treatment of COPD (SEEBRI®). Although glycopyrrolate is not definitively selective for any of the muscarinic receptor sub types it does appear to have a lower affinity for M2 compared to M1/M3 subtypes. This may confer a therapeutic advantage and avoid the potential disadvantage of inhibiting pre-junctional M2 (inhibitory) auto receptors. The half-life and receptor kinetic differences between tiotropium and glycopyrrolate may, at least in part, account for marginal relative affinity differences at the M2 receptor.</p>
2) secondary pharmacodynamics	<p>Specific secondary pharmacodynamic properties of TRIXEO have not been studied non-clinically, due to the wide clinical experience of combined use of steroids and long-acting β_2-adrenoceptor agonists, and of long-acting β_2 adrenoceptor agonists and muscarinic antagonists (including combining these properties into the same molecule). Most of the secondary pharmacodynamics of this triple combination are driven by formoterol and glycopyrrolate.</p> <p>From the published literature, tachycardia, positive inotropy and skeletal muscle tremor are the most prominent secondary pharmacodynamic effects with respect to formoterol, in common with other</p>



КОПІЯ ВІРНА
[Signature]

	<p>β2-adrenoceptor agonists. Similarly, tachycardia is associated with glycopyrrolate, in common with other muscarinic antagonists.</p>
3) safety pharmacology	<p>Standalone safety pharmacology studies have been not been performed on TRIXEO. Safety pharmacology data on nervous system, cardiovascular and respiratory functions were derived from repeat-dose inhalation toxicology studies on the three individual drugs and combinations. Budesonide had no obvious functional effects on these three organ systems. Nervous system function was unaffected by any of these 3 constituent drugs, alone or in combination, in either species. Both formoterol and glycopyrrolate were associated with tachycardia in the dog, alone or in combination. No adverse effects on the electrocardiogram (ECG) were observed. None of the three drugs tested alone affected respiratory parameters in the dog. There were signals for increased tidal volume and/or minute volume in the formoterol+glycopyrrolate or triple combination studies.</p>
4) pharmacodynamic interactions	<p>No pharmacodynamic interaction studies have been conducted with TRIXEO. The pharmacodynamic interactions of the active ingredients are well known and there is extensive clinical experience with the use of these agents alone or in combination.</p>
3. Pharmacokinetic properties:	
1) analytical procedures and reports on their validation	<p>VP16-137, VAL-RPT-963, VAL-RPT-1073, VP15-044, VP15-046, VAL-RPT-985, VAL-RPT-1077, VP17-092, VP17-080:</p> <p>Plasma (rat, dog, mouse and rabbit) was analysed using liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Methods were developed and validated by Medtox Laboratories (US) or Lovelace Respiratory Research Institute (US).</p>
2) absorption	<p>Specific ADME studies of TRIXEO have not been conducted since each of the individual active substances have previously been comprehensively investigated in support of existing approved products. General pharmacokinetic/toxicokinetic (PK/TK) parameters were assessed in rats and dogs in (or in parallel to) the toxicity studies on the fixed dose combination and each active substance individually. All plasma samples have been analysed using validated bioanalytical methods.</p> <p>In the triple combination study in rats (FY14-033), there was insufficient data to enable complete pharmacokinetic analysis and only observational C_{max} and t_{max} was reported due to the small number of samples. However, the data was reviewed for observational C_{max} and t_{max}, gender correlation, and accumulation throughout the</p>

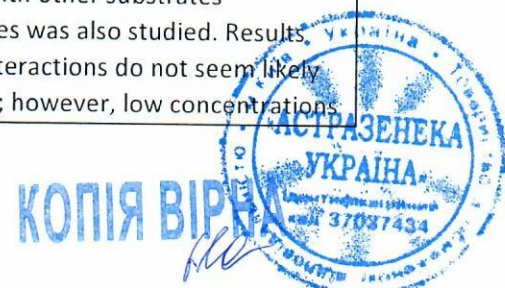
КОПІЯ ВІРНА



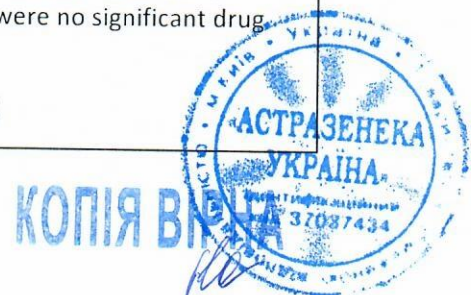
	<p>study. Overall the data showed variability within each exposure group and between genders for all analytes but rough dose proportionality with respect to C_{max} was achieved and there appeared to be some accumulation of formoterol and glycopyrrolate at the end of the study.</p> <p>In dogs, the observed TK parameters in the triple combination studies (FY14-036A, FY14-148A) showed dose proportionality for all compounds and no obvious differences between male and female dogs. After 14 days and 3 months of exposure, a clear accumulation of all compounds was observed as well as an extended t_{1/2}. In most cases both C_{max} and AUC was increased.</p> <p>Comparison of the TK parameters in the triple combination studies with those from studies on the individual active substances, taking into consideration the different ranges of doses used, indicates no pharmacokinetic interactions.</p>
3) distribution	<p>No distribution studies have been conducted on TRIXEO.</p> <p><u>850-RD-0349, 843-RD-0354, BS001265-58</u>: Plasma protein binding of the individual compounds, across a range of species shows 8-15%, 40-60% and 45-85% unbound for budesonide, formoterol and glycopyrrolate, respectively.</p> <p><u>Glycopyrrolate: Quantitively whole body autoradiography (QWBA) in rats (8370562)</u>: Following an intravenous administration of ¹⁴C glycopyrrolate to pigmented rats, radioactivity was detectable in the majority of the tissues through 4 hours postdose. The highest levels were observed at 0.25 hours post dose and were in the order liver>kidney>small intestine. By 168 hours postdose, all tissues were BLQ or not detectable, with exception of uveal tract, brown fat, and liver. The longest half-lives were calculated in the uveal tract, liver and pigmented skin. A comparison of the radioactivity concentrations in the eye showed that concentrations were greater in pigment rats than that in albino rats. Data indicated some limited binding of drug-related radioactivity to melanin-containing tissues.</p>
4) metabolism	<p>No metabolism studies have been conducted on TRIXEO.</p> <p>Budesonide is a high clearance compound with the elimination being solely dependent on metabolic clearance. Two major metabolites, formed via CYP3A4 catalysed biotransformation, have been isolated and identified as 16α-hydroxyprednisolone and 6β-hydroxybudesonide. The corticosteroid activity of each of these metabolites is less than 1% of that of the parent compound.</p>



	<p>The primary metabolism of formoterol is by direct glucuronidation and by O demethylation followed by conjugation to inactive metabolites. Secondary metabolic pathways include deformylation and sulphate conjugation (843-RD-0360, 843-RD-0370).</p> <p>In studies of glycopyrrolate in vitro, hepatocytes from nonclinical species and man showed the main metabolic pathways in most species were monooxygenation, dioxygenation and monooxygenation in combination with desaturation. No turn-over was seen in lung microsomes. CYP2D6 was found to be the predominant CYP isoform involved in the metabolism of glycopyrrolate (BE001294-70, BS001884-09).</p>
5) elimination	<p>No excretion studies have been conducted on TRISEO.</p> <p>Budesonide and formoterol have been investigated by AstraZeneca and data included in previous submissions for these compounds.</p> <p>The in vivo metabolism of glycopyrrolate has been studied in rats following intravenous and oral administration of ¹⁴C-glycopyrrolate. Unchanged glycopyrrolate accounted for the major part of drug related material in plasma and urine following intravenous administration whereas an acidic metabolite (formed by hydrolysis of glycopyrrolate) was the majority of radioactivity in plasma following oral administration, indicating presystemic metabolism/degradation of glycopyrrolate in rats. After intravenous dosing approximately 60% of radioactivity was recovered in the urine within the first 24 hours. Excretion of radioactivity in the urine was lower, 7.5% following oral dosing indicating incomplete absorption of the radioactive material from the gut (BE002211-07).</p>
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	<p>No pharmacokinetic interactions studies have been conducted with TRISEO.</p> <p>Data regarding the potential for budesonide to be involved in drug-drug interactions involving CYP enzymes and transporters is available in published literature. The results indicated that budesonide is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and did not show any inhibition towards any of the transporters tested. In addition, budesonide did not inhibit or induce any CYP enzymes with the exception of a moderate inhibition of CYP3A4 with midazolam as probe (IC50 of 4.7 µM).</p> <p>For formoterol, the CYP enzymes involved in the O-demethylation are CYP2D6 and CYP2C. Possible interaction of formoterol with other substrates metabolized by CYP enzymes was also studied. Results indicated that drug-drug interactions do not seem likely except possibly for CYP2D6; however, low concentrations</p>



	<p>of formoterol with therapeutic dosing makes any interaction unlikely (843-RD-0395).</p> <p>Glycopyrrolate showed no potential to act as a reversible or time dependent inhibitor of human CYPs at concentrations up to 30 µM. In addition, glycopyrrolate at concentrations up to 50 µM demonstrated no induction of CYP1A2, 2B6 and 3A4 mRNA expression or enzyme activity in human hepatocytes (BS001884-07, BS001884-08, BS002367-13, CYP0750-R45).</p> <p>In vitro transporter studies indicated that glycopyrrolate is a substrate of OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K and OATP1B1/1B3, but not a substrate of OAT1, OAT3, P-gp or BCRP. Additionally, glycopyrrolate was found to inhibit probe transport via OCT1, OCT2, OATP1B1, MATE1 and MATE2K when tested at concentrations up to 100 µM. The potential of drug interaction is considered to be low from comparison of IC50 and relevant plasma concentration at a therapeutic dose. Glycopyrrolate did not inhibit P-gp, BCRP, OAT1, OAT3 and OATP1B3 (BS001265-56, BS001265-54, BS001265-55, 16AZTrP2R2, BS000901-62).</p>
7) other pharmacokinetic studies	None
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	<p>Non-GLP single dose inhalation toxicity studies were conducted with a range of metered dose inhaler formulations:</p> <p>TRIXEO (BGF MDI)</p> <p>Groups of 6M+6F Sprague Dawley rats were given 2730/293/167 or 2010/375/199 µg/kg of BD/GP/FF by inhalation (FY13-150): Observations included dyspnoea 24 hour post exposure in 1M + 2F (high dose group), also tachypnoea in one of these females. Minimal linear depressions in the lungs in 2F at 3 hour necropsy and in 1F at the 24 hour necropsy were recorded.</p> <p>Groups of 1M+1F beagle dogs were given 220/14/8.0 or 474/26/14 µg/kg of BD/GP/FF by inhalation (FY13-151): Slight increases in heart rate following dosing were observed.</p> <p>Budesonide (BD MDI)</p> <p>Groups of 6M+6F Sprague Dawley rats were given 2020, 2300 or 3460 µg/kg of BD by inhalation (FY13-150): There were no significant drug related findings.</p> <p>1M+1F beagle dogs were given 363 µg/kg of BD by inhalation (FY13-151): There were no significant drug related findings.</p> <p>Formoterol fumarate (FF MDI)</p>



КОПІЯ ВІДПЕЧАТКА

	<p>Groups of 3M+3F Sprague Dawley rats were given 17, 21, 26 or 52 µg/kg of FF by inhalation (FY08-042B): Mild to moderate vascular congestion and red or white lung mottling was observed at necropsy at the two highest doses.</p> <p>Groups of 1M+1F beagle dogs were given 5, 9 (M only) or 14 µg/kg of FF by inhalation (FY08-041B): Increased body temperature (103.0°F), respiration (2x baseline) and heart rate (~2x baseline) were recorded at the high dose.</p> <p>Glycopyrrolate (GP MDI)</p> <p>Groups of 3M+3F Sprague Dawley rats were given 480 or 1010 µg/kg of GP by inhalation (FY08-042A): There were no significant drug related findings.</p> <p>1M+1F beagle dogs were given 160 µg/kg of GP by inhalation (FY08-041A): There were no significant drug related findings.</p> <p>Budesonide + Formoterol fumarate (BFF MDI)</p> <p>Groups of 6M+6F Sprague Dawley rats were given 1880/67 1960/151 or 4240/129 µg/kg of BD/FF by inhalation (FY13-150): There were no significant drug related findings.</p> <p>1M+1F beagle dogs were given 391/11 µg/kg of BD/FF by inhalation (FY13-151): Slight increases in heart rate following dosing were observed.</p> <p>Budesonide + Glycopyrrolate (BGP MDI)</p> <p>1M+1F beagle dogs were given 455/22 µg/kg of BD/GP by inhalation (FY13-151): There were no significant drug related findings.</p> <p>Glycopyrrolate + Formoterol fumarate (GFF MDI)</p> <p>Groups of 3M+3F Sprague Dawley rats were given 126/25 205/41 or 341/69 µg/kg of GP/FF by inhalation (FY08-042D): Laboured breathing and discoloured lungs at gross necropsy were observed at the high dose.</p> <p>Groups of 1M+1F beagle dogs were given 14/2.7, 79/15 or 129/17 (F only) µg/kg of GP/FF by inhalation (FY08-041D): Increased respiration (~2x baseline) and HR (~2x baseline), and erythema were observed at the high dose.</p>
2) repeated-dose toxicity	<p>All repeated dose inhalation toxicity studies included both air and placebo control groups.</p> <p>TRIXEO (BGF MDI)</p> <p>GLP 14-day Inhalation toxicity study in Rat (FY14-033): Doses of 1890/100/58, 3810/204/118 and 7910/421/244 µg/kg/day BD/GP/FF were administered by inhalation to 10M+10F Sprague-Dawley rats for 14 days and included a</p>



КОПІЯ ВІРНА
[Handwritten signature]

14-day recovery assessment (5M+5F).

Major findings were:

- Histopathological changes: adrenal glands (cortical atrophy), liver (alteration), stomach (ulceration), lymphoid tissues (decreased cellularity in thymus, spleen, lymph nodes, bone marrow), in all treated groups.
- Body weight reduction occurred in a dose responsive fashion. Recovery was seen to some degree.
- Mortality: 1M LD, 2F MD, 1M and 2F HD found dead, 3F HD euthanised, most likely due to opportunistic bacterial infections resulting from the immunosuppressive effects of high doses of budesonide.
- Decreased Eos and Lymphs, increased Mono and Neuts; increased ALT, AST, tot bili and trigs, in all treated groups.
- Organ weight changes (decreased: thymus, spleen, adrenals), in all treated groups.
- Minimal changes in respiratory tract including non-specific effects in lungs (alveolar macrophages) and larynx (squamous metaplasia).
- Evidence of recovery in all dose groups for most parameters. Decreases in circulating lymphocytes; adrenal and thymus weights; bone marrow, spleen, lymph nodes, and thymus pathology, persisted in some recovery animals.
- All findings in this study are considered characteristic of the effects of corticosteroids, and were likely in response to budesonide. A NOAEL was not defined in this study.

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Dog (FY14-036A):

Doses of 132/6.7/4.2, 260/13/8.5 and 428/22/14 µg/kg/day BD/GP/FF were administered by inhalation to 3 or 4M + 3 or 4F Beagle dogs for 14 days and included a 14-day recovery assessment (2M+2F).

Major findings were:

- Clinical obs: liquid/soft stool after repeated exposure.
- Histopathological changes: adrenal glands (cortical atrophy), liver (alteration), lymphoid tissues (decreased cellularity in thymus, lymph nodes), in all treated groups.
- Increased plasma Alb, ALP, GGT, Globulin, Total protein and triglycerides, decreased cholesterol.
- Increased neuts and monos, decreased lymphs and eos.
- Organ weight changes (decreased: thymus, adrenals; increased: liver), in all treated groups.
- Evidence of recovery in most parameters, adrenal and thymic changes reduced but persisted to some degree.
- All findings in this study are considered characteristic of the effects of corticosteroids, and were likely in response to budesonide. A NOAEL was not defined in this study.

GLP 3-month Inhalation toxicity study in Dog (FY14-148A):

Doses of 3.3/0.21/0.11, 17/1.1/0.62 and 60/3.5/2.0 µg/kg/day BD/GP/FF were administered by inhalation to 4M + 4F Beagle dogs for 3 months.



КОПІЯ ВІРНА

Major findings were:

- Raised plasma albumin, ALP and triglycerides.
 - Organ weight changes (decreased: thymus, adrenals; increased: liver).
 - Histopathological changes in the adrenals (cortical atrophy), liver (hepatocellular alterations, thymus (cortex lymphocyte decreases).
 - There were no effects attributable to the excipients.
 - Effects observed were minimal in the low dose group, comprising minimal hepatocellular and thymic changes in some animals only, characteristic of corticosteroids.
- NOAEL considered to be the low dose group of 3.3/0.21/0.11 µg/kg/day.

Budesonide (BD MDI)

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Rat (FY14-035):

Doses of 713, 2270 and 4550 µg/kg/day BD were administered by inhalation to 10M+10F Sprague-Dawley rats for 14 days and included 14-day recovery assessment (5M+5F).

Major findings were:

- Histopathological changes: adrenal glands (cortical atrophy), liver (alteration and lipidosis), stomach (ulceration), lymphoid tissues (decreased cellularity in thymus, spleen, lymph nodes, bone marrow), in all treated groups.
- Body weight reduction occurred in a dose responsive fashion. Recovery was seen to some degree.
- Mortality: 1F MD, 1M and 2F HD found dead, 2F MD and 1M HD euthanised, most likely due to opportunistic bacterial infections resulting from the immunosuppressive effects of high doses of budesonide.
- Decreased Eos, Basos, LUCs and Lymphs, increased Mono and Neuts; increased Alb, TP, ALT, AST, tot bili, Glu and trigs, in all treated groups.
- Organ weight changes (decreased: thymus, spleen, adrenals), in all treated groups.
- Minimal changes in respiratory tract including non-specific effects in lungs (alveolar macrophages) and larynx (squamous metaplasia).
- Evidence of recovery in all dose groups for most parameters. Decreases in circulating lymphocytes; adrenal, spleen and thymus weights; adrenal, liver, lung and thymus pathology, persisted in some recovery animals.
- All findings in this study are considered characteristic of the effects of corticosteroids, and were likely in response to budesonide. A NOAEL was not defined in this study.

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Dog (FY14-036B):

Doses of 141, 286 and 360 µg/kg/day BD were administered by inhalation to 3 or 4M + 3 or 4F Beagle dogs for 14 days and included 14-day recovery assessment

КОПІЯ ВІРНА



(2M+2F).

Major findings were:

- Clinical obs: liquid/soft stool after repeated exposure.
- Histopathological changes: adrenal glands (cortical atrophy), liver (alteration), lymphoid tissues (decreased cellularity in thymus, lymph nodes), in all treated groups.
- Increased plasma Alb, ALP, GGT, Globulin, Total protein, triglycerides and BUN/creatinine ratio, decreased cholesterol, chloride and creatinine.
- Increased neut.
- Organ weight changes (decreased: thymus, adrenals; increased: liver), in all treated groups.
- Evidence of recovery in most parameters, adrenal and thymic changes reduced but persisted to some degree.
- All findings in this study are considered characteristic of the effects of corticosteroids, and were likely in response to budesonide. A NOEL was not defined in this study.

GLP 3-month Inhalation toxicity study in Dog (FY14-148B):

Doses of 3.4, 31 and 104 µg/kg/day BD were administered by inhalation to 4M + 4F Beagle dogs for 3 months.

Major findings were:

- Raised plasma albumin and triglycerides.
- Organ weight changes (decreased: thymus, adrenals; increased: liver).
- Histopathological changes in the adrenals (cortical atrophy), liver (hepatocellular alterations, thymus (cortex lymphocyte decreases)).
- There were no effects attributable to the excipients.
- Effects observed were minimal in the low dose group, comprising minimal hepatocellular and thymic changes in some animals only, characteristic of corticosteroids.

NOEL considered to be the low dose group of 3.4 µg/kg/day.

Formoterol fumarate (FF MDI)

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Rat (FY09-039):

Doses of 36, 91 and 158 µg/kg/day FF were administered by inhalation to 10M+10F Sprague-Dawley rats for 14 days and included 14-day recovery assessment (5M+5F).

There were no significant findings.

- NOEL was the high dose group, 158 µg/kg/day.

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Dog (FY09-038):

Doses of 9.2, 13 and 24 µg/kg/day FF were administered by inhalation to 4M+4F Beagle dogs for 14 days and included 14-day recovery assessment (3M+3F).

Major findings were:

- Changes in cardiac parameters (increased HR) and related clinical observations, consistent with β-agonist pharmacology.



КОPIЯ ВІРНИЙ

- Histopathological findings related to the sustained increased HR (heart – papillary muscle fibrosis) and adaptive metabolic activity in the liver (hepatocellular alteration).
- Recovery was seen for all effects except the papillary muscle fibrosis.
- NOAEL considered to be the low dose, 9.2 µg/kg/day.

GLP 3-month Inhalation toxicity study in Dog (FY10-129):
Doses of 4.5, 10 and 14 µg/kg/day FF were administered by inhalation to 4M+4F Beagle dogs for 3 months.

Major findings were:

- Changes in cardiac (increased heart rate) parameters and associated clinical signs consistent with known β₂ agonist effects.
- Histopathological findings in the liver (hepatocellular alteration) and increased liver weights were considered a consequence of adaptive metabolic activity in the liver, and also characteristic of β₂ agonists.
- Increased macrophage aggregates and related findings in the lung, commonly seen on inhalation studies, was higher in the high dose group compared with the rest of the exposed groups and controls.
- There were no significant differences between the filtered air controls and the placebo control group.
- The NOAEL was the mid dose group, 10 µg/kg/day.

Glycopyrrolate (GP MDI)

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Mice (FY14-111):
Doses of 330, 640, 1380 µg/kg/day GP were administered by inhalation to 20M+20F B6C3F1 Mice for 14 days and included 14-day recovery assessment (10M+10F).

Major findings were :

- Reduced body weight at Day 6 (high dose), but similar to controls by day 14.
- Histopathologic findings limited to minimal or mild hyaline degeneration of respiratory and olfactory epithelium of caudal nose sections, primarily in the high dose females, which is a common nonspecific finding in rodents inhalation studies.
- NOAEL was the high dose group, 1380 µg/kg/day.

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Rat (FY08-076):
Doses of 48, 265 and 535 µg/kg/day GP were administered by inhalation to 8 or 10M + 8 or 10F Sprague-Dawley rats for 14 days and included 14-day recovery assessment (4 or 6M + 4 or 6F).

There were no significant findings.

- NOAEL was the high dose group, 535 µg/kg/day.

GLP 6-month Inhalation toxicity study in Rat (FY10-120):
Doses of 68, 275 and 548 µg/kg/day GP were administered

КОПІЯ ВІРНА



by inhalation to 15M+15F Sprague-Dawley rats for 6 months.

Major findings were :

- Dose dependent increased incidence in minimal laryngeal metaplasia in placebo and test article exposed animals relative to air controls.
- Minimal hyaline degeneration in the nasal turbinates, and minimal macrophage accumulation in the lungs, in all groups, including the controls.
- These findings are considered to be minor, adaptive responses commonly observed in rodent inhalation studies.
- The NOAEL was the high dose group, 548 µg/kg/day.

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Dog (FY08-077):

Doses of 17, 30 and 80 µg/kg/day GP were administered by inhalation to 3 or 4M + 3 or 4F Beagle dogs for 14 days and included 14-day recovery assessment (2M+2F).

There were no significant findings.

- NOAEL was the high dose group, 80 µg/kg/day.

GLP 3-month Inhalation toxicity study in Dog (FY10-129):

A dose of 87 µg/kg/day GP was administered by inhalation to 4M+4F Beagle dogs for 3 months.

There were no significant treatment related findings and no significant differences between the filtered air controls and the placebo control group.

- NOAEL was the high dose group, 87 µg/kg/day.

GLP 6-month Inhalation toxicity study in Dog (FY12-073):

Doses of 19, 58 and 75 µg/kg/day GP were administered by inhalation to 4M+4F Beagle dogs for 6 months.

There were no significant effect of treatment and no significant differences between filtered air controls and placebo controls.

- NOAEL was the high dose group, 75 µg/kg/day.

Budesonide + Formoterol fumarate (BFF MDI)

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Rat (FY14-034):

Doses of 465/14, 1540/45 and 3160/93 µg/kg/day BD/FF were administered by inhalation to 10M+10F Sprague-Dawley rats for 14 days and included 14-day recovery assessment (5M+5F).

Major findings were:

- Histopathological changes: adrenal glands (cortical atrophy), liver (alteration, lipidosis), stomach (ulceration), lymphoid tissues (decreased cellularity in thymus, spleen, lymph nodes, bone marrow), in all treated groups.
- Body weight reduction occurred in a dose responsive fashion. Recovery was seen to some degree.
- Mortality: 1F LD, 1M and 3F HD found dead, most likely due to opportunistic bacterial infections resulting from the

КОПІЯ ВІРНА

Handwritten signature



immunosuppressive effects of high doses of budesonide.

- Decreased Eos and Lymphs, increased Mono and Neuts; increased Alb, TP, ALT, AST, Chol and trigs, in all treated groups.
- Organ weight changes (decreased: thymus, spleen, adrenals), in all treated groups.
- Minimal changes in respiratory tract including non-specific effects in lungs (alveolar macrophages) and larynx (squamous metaplasia).
- Evidence of recovery in all dose groups for most parameters. Decreases in circulating lymphocytes; adrenal and thymus weights; adrenal, bone marrow, liver, lung, lymph nodes, and thymus pathology, persisted in some recovery animals.
- All findings in this study are considered characteristic of the effects of corticosteroids, and were likely in response to budesonide. A NOAEL was not defined in this study.

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Dog (FY14-036A):

Doses of 89/3.0, 175/6.0 and 306/10 µg/kg/day BD/FF were administered by inhalation to 3 or 4M + 3 or 4F Beagle dogs for 14 days and included 14-day recovery assessment (2M+2F).

Major findings were:

- Clinical obs: liquid/soft stool after repeated exposure.
- Histopathological changes: adrenal glands (cortical atrophy), liver (alteration), lymphoid tissues (decreased cellularity in thymus, lymph nodes), in all treated groups.
- Increased plasma ALP, Globulin, Total protein and triglycerides, decreased cholesterol.
- Increased LUCs, neuts and monos, decreased eos.
- Organ weight changes (decreased: thymus, adrenals; increased: liver), in all treated groups.
- Evidence of recovery in most parameters, adrenal and thymic changes reduced but persisted to some degree.
- All findings in this study are considered characteristic of the effects of corticosteroids, and were likely in response to budesonide. A NOAEL was not defined in this study.

GLP 3-month Inhalation toxicity study in Dog (FY14-148A):

Doses of 3.1/0.11, 14/0.48 and 70/2.3 µg/kg/day BD/FF were administered by inhalation to 4M + 4F Beagle dogs for 3 months.

Major findings were:

- Raised plasma albumin, ALP and triglycerides.
- Organ weight changes (decreased: thymus, adrenals; increased: liver).
- Histopathological changes in the adrenals (cortical atrophy), liver (hepatocellular alterations, thymus (cortex lymphocyte decreases).
- There were no effects attributable to the excipients.
- Effects observed were minimal in the low dose group, comprising minimal hepatocellular and thymic changes in some animals only, characteristic of corticosteroids.

КОПІЯ ВІД



NOAEL considered to be the low dose group of 3.1/0.11 µg/kg/day.

Budesonide + Glycopyrrolate (BGP MDI)

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Rat (FY15-040):

Doses of 641/34, 2190/118 and 4500/243 µg/kg/day BD/GP were administered by inhalation to 10M+10F Sprague-Dawley rats for 14 days and included 14-day recovery assessment (5M+5F).

Major findings were:

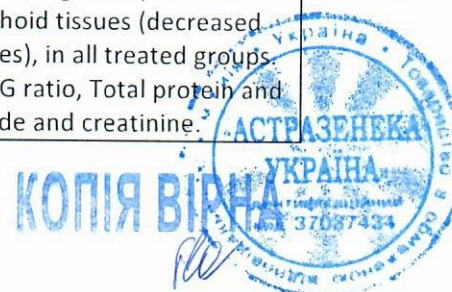
- Histopathological changes: adrenal glands (cortical atrophy), liver (alteration, lipidosis), stomach (ulceration), lymphoid tissues (decreased cellularity in thymus, spleen, lymph nodes, bone marrow), in all treated groups.
- Body weight reduction occurred in a dose responsive fashion. Recovery was seen to some degree.
- Mortality: 2F MD, 1M and 2F HD found dead and 1F HD euthanised, most likely due to opportunistic bacterial infections resulting from the immunosuppressive effects of high doses of budesonide.
- Decreased Eos, LUCs and Lymphs, increased Mono and Neuts; increased Alb, TP, A/G ratio, ALT, AST, Bili, Glu, Chol and trigs, in all treated groups.
- Organ weight changes (decreased: thymus, spleen, adrenals), in all treated groups.
- Minimal changes in respiratory tract including non-specific effects in lungs (alveolar macrophages) and larynx (squamous metaplasia).
- Evidence of recovery in all dose groups for most parameters. Decreases in circulating lymphocytes; adrenal and thymus weights; adrenal, bone marrow, larynx, liver, lung, lymph nodes, and thymus pathology, persisted in some recovery animals.
- All findings in this study are considered characteristic of the effects of corticosteroids, and were likely in response to budesonide. A NOAEL was not defined in this study.

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Dog (FY14-036B):

Doses of 169/9.3, 389/21 and 534/29 µg/kg/day BD/GP were administered by inhalation to 3 or 4M + 3 or 4F Beagle dogs for 14 days and included 14-day recovery assessment (2M+2F).

Major findings were:

- One high dose male euthanised moribund on Day 7, with findings (widespread neutrophilic and histiocytic pulmonary inflammation) consistent with opportunistic infection likely resulting from the immunosuppressive effects of a high dose of corticosteroid.
- Clinical obs: liquid/soft stool after repeated exposure.
- Histopathological changes: adrenal glands (cortical atrophy), liver (alteration), lymphoid tissues (decreased cellularity in thymus, lymph nodes), in all treated groups.
- Increased plasma Alb, GGT, A/G ratio, Total protein and Bun/creat ratio, decreased chloride and creatinine.



- Increased neutrophils and monocytes.
- Organ weight changes (decreased: thymus, adrenals; increased: liver), in all treated groups.
- Evidence of recovery in most parameters, adrenal and thymic changes reduced but persisted to some degree.
- All findings in this study are considered characteristic of the effects of corticosteroids, and were likely in response to budesonide. A NOAEL was not defined in this study.

GLP 3-month Inhalation toxicity study in Dog (FY14-148B):

Doses of 3.6/0.21, 31/1.7 and 98/5.4 µg/kg/day BD/GP were administered by inhalation to 4M + 4F Beagle dogs for 3 months.

Major findings were:

- Raised plasma albumin and triglycerides.
- Organ weight changes (decreased: thymus, adrenals; increased: liver).
- Histopathological changes in the adrenals (cortical atrophy), liver (hepatocellular alterations, thymus (cortex lymphocyte decreases)).
- There were no effects attributable to the excipients.
- Effects observed were minimal in the low dose group, comprising minimal hepatocellular and thymic changes in some animals only, characteristic of corticosteroids.

NOAEL considered to be the low dose group of 3.6/0.21 µg/kg/day.

Glycopyrrolate + Formoterol fumarate (GFF MDI)

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Rat (FY09-086):

Doses of 74/15, 234/44 and 381/71 µg/kg/day GP/FF were administered by inhalation to 10M+10F Sprague-Dawley rats for 14 days and included a 14-day recovery assessment (5M+5F).

There were no significant findings.

- NOAEL was the high dose group, 381/71 µg/kg/day.

GLP 14-day Inhalation toxicity study in Dog (FY09-087):

Doses of 17/3.4, 52/8.9 and 75/13 µg/kg/day GP/FF were administered by inhalation to 4M+4F Beagle dogs for 14 days and included a 14-day recovery assessment (2M+2F).

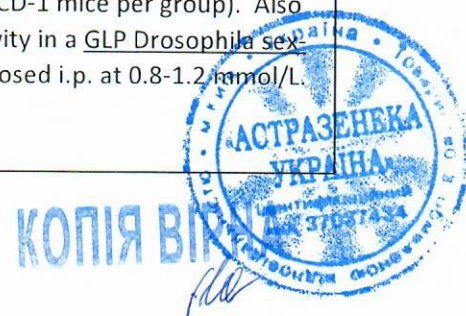
Major findings were:

- Changes in cardiac parameters (increased HR), respiratory parameters (increase rate and volumes), and related clinical observations, consistent with β-agonist pharmacology.
- Histopathological findings related to the sustained increased HR (heart – papillary muscle fibrosis) and adaptive metabolic activity in the liver (swollen cytoplasm).
- Recovery was seen for all effects except the papillary muscle fibrosis.
- NOAEL was the low dose group, 17/3.4 µg/kg/day.

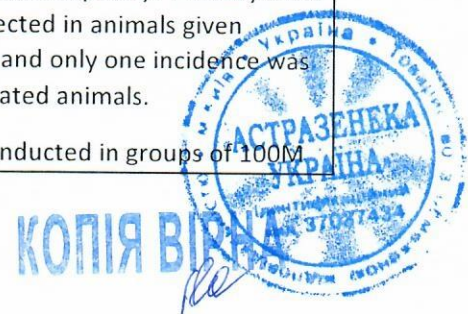


КОПІЯ ВІДНІ

	<p><u>GLP 3-month Inhalation toxicity study in Dog (FY10-129):</u> Doses of 18/4.5, 43/10 and 61/14 µg/kg/day GP/FF were administered by inhalation to 4M+4F Beagle dogs for 3 months.</p> <p>Major findings were:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Changes in cardiac (increased heart rate) parameters and associated clinical signs consistent with known β₂ agonist effects. - Histopathological findings in the liver (swollen cytoplasm) and increased liver weights were considered a consequence of adaptive metabolic activity in the liver, and also characteristic of β₂ agonists. - Increased macrophage aggregates and related findings in the lung, commonly seen on inhalation studies, was higher in the high dose group compared with other exposed groups and controls. - There were no significant differences between the filtered air controls and the placebo control group. - NOAEL was the mid dose group, 43/10 µg/kg/day.
<p>3) genotoxicity: <i>in vitro</i></p>	<p>No genotoxicity studies have been conducted with the combination of budesonide, formoterol fumarate and glycopyrrolate, since each active substance has been investigated individually.</p> <p>Budesonide has been evaluated in a battery of GLP genotoxicity tests, including bacterial reverse mutation in Salmonella (T1198; T1599), mammalian gene mutation in mouse lymphoma cells (T1627), unscheduled DNA repair in rat hepatocytes (T1688) and chromosome aberration in human peripheral blood lymphocytes (T1626).</p> <p>Formoterol fumarate has been evaluated in a battery of GLP genotoxicity tests, including bacterial reverse mutation in Salmonella (T2388; T2389), mammalian gene mutation in mouse lymphoma cells (T2397) and chromosome aberration in human peripheral blood lymphocytes (T2510).</p> <p>Glycopyrrolate has been evaluated in a battery of GLP genotoxicity tests, including bacterial reverse mutation in Salmonella (AD91RW.502ICH.BTL) and mammalian gene mutation in human TK6 cells (AD91RW.361ICH.BTL).</p> <p>Based on the results from the above studies, it is concluded that budesonide, formoterol fumarate and glycopyrrolate are not genotoxic.</p>
<p><i>in vivo</i> (including additional toxicokinetics assessment)</p>	<p>Budesonide showed no mutagenic activity in a <u>GLP Mouse bone marrow micronucleus study (T1208)</u>, orally dosed at 12.5 and 100 mg/kg (4M+4F CD-1 mice per group). Also there was no mutagenic activity in a <u>GLP Drosophila sex linked lethal study (T1654)</u>, dosed i.p. at 0.8-1.2 nmol/L.</p>



	<p>Formoterol fumarate showed no mutagenic activity in a <u>GLP Rat bone marrow micronucleus study (T2513)</u>, dosed by inhalation at 19.8 and 39.4 mg/kg (5M+5F Wistar rats per group)</p> <p>Glycopyrrolate showed no mutagenic activity in a <u>GLP Rat bone marrow micronucleus study (AD91RW.125M012ICH.BTL)</u>, orally dosed at 500, 1000 and 2000 mg/kg (5M Sprague-Dawley rats per group).</p>
4) carcinogenicity:	<p>No carcinogenicity studies have been conducted with the combination of budesonide, formoterol fumarate and glycopyrrolate, since each active substance has been investigated individually.</p> <p>None of the compounds has demonstrated carcinogenic potential besides the known class effects in animals. Thus, the combination is not expected to pose a potential carcinogenic risk.</p>
long-term studies	<p>Budesonide</p> <p><u>GLP Oral (drinking water) Carcinogenicity Study in Mice (T1535)</u>: Budesonide was administered in the drinking water for 91 weeks to groups of 50M+50F CD-1 mice at dose levels of 10, 50 and 200 µg/kg/day. A statistically significant dose-related decrease in survival was noted for the males only. All other evaluation criteria were comparable in all groups. No carcinogenic effect was detected.</p> <p><u>GLP Oral (drinking water) Carcinogenicity Studies in Rats</u>: three carcinogenicity studies of 104 weeks duration in rats were conducted.</p> <p>The first study (T1557) was conducted in groups of 50M+50F Sprague-Dawley rats at doses of 10, 25 and 50 µg/kg/day. There were statistically significant increases in astrocytomas in males at 50 µg/kg/day, and primary hepatocellular neoplasms in males at 25 and 50 µg/kg/day, compared to the concurrent control. Because the incidences of brain tumours in control Sprague-Dawley animals tended to be variable, two additional studies were conducted.</p> <p>The 2nd study (T1996) was conducted in groups of 75M Fischer-344 rats, which have a low and less variable incidence of glioma than Sprague-Dawley rats, and compared budesonide (50 µg/kg/day) with equimolar doses of prednisolone and triamcinolone. Only brain and spinal cord were examined microscopically. Primary brain tumour (glioma) was not detected in animals given budesonide or prednisolone, and only one incidence was seen in the triamcinolone-treated animals.</p> <p>The 3rd study (T1997) was conducted in groups of 100M</p>



Sprague-Dawley rats in the same laboratory as the 1st study, and also included equimolar prednisolone and triamcinolone for comparison with budesonide at 50 µg/kg/day. Both the brain and liver were evaluated microscopically. Budesonide and reference compounds did not induce increase in central nervous system tumours in male Sprague-Dawley rats. However all three compounds were weakly tumorigenic in male rat liver. The liver effect is attributable to the pharmacologic effect of glucocorticoids.

Formoterol fumarate

GLP Oral (gavage) Carcinogenicity Study in Mice (85133):

Formoterol fumarate was administered by oral gavage for 104 weeks to three groups of 60M+60F CD-1 mice at dose levels of 0.1, 0.5 and 2.5 mg/kg/day. Survival was not affected by treatment. Body weight gains were significantly increased at 2.5 mg/kg in both sexes while food consumption was increased in males only. Heart weight relative to brain weight was significantly increased in the high dose males while a trend of reduced uterine weights was seen in females. A dose-related increase in the incidence of uterine leiomyomas as observed in all treated female groups. The incidences were 0 and 6.7% in the two control groups, versus 11.7%, 18.3% and 21.7% in the low, mid and high dose, respectively. An increased incidence of haemangioma in females and hepatocellular tumours in males was not considered to be treatment related.

GLP Inhalation Carcinogenicity Study in Rat

(91055/91056): Formoterol fumarate was administered by inhalation for 104 weeks to three groups of 50M+50F Wistar rats at dose levels of 4.7, 22 and 130 µg/kg/day. Terminal survival was not affected by treatment. Electrocardiography recordings showed a rapid, dose-related tachycardia, which achieved maximum (up to 40%) at 10 min after exposure; the mean increases were 6%, 25%, 26% in males and 7%, 14%, and 29% in females at low, mid and high dose, respectively. Increases in absolute and relative heart weights were seen in the high dose animals and increases in relative heart weight were seen in mid-dose animals. Microscopic examination of the heart revealed increased, but not dose-related, incidence in the treated groups of myonecrosis/ fibrosis. These effects are consistent with the well-known chronotropic effects of β₂-agonists. An incidence of mesovarian leiomyoma was noted in a high dose female (not statistically significant, compared to zero incidence in the controls or the low and mid dose groups) was considered to be treatment-related. No other neoplastic effects were observed in the treated groups.



	<p>Increases in uterine or mesovarian leiomyoma incidences are consistent with the known pharmacological effects of β2-agonists in rodents but have no clinical relevance.</p> <p>Glycopyrrolate</p> <p><u>GLP Inhalation Carcinogenicity Study in Mice (FY14-128):</u> Glycopyrrolate was administered by inhalation for 104 weeks to three groups of 60M+60F B6C3F1 mice at dose levels of 341, 703 and 1440 μg/kg/day. Mortality rate was not affected by treatment. Treatment related depression in body weight gain for the Mid and High dose groups, was observed relative to both control groups. No proliferative (i.e., hyperplastic, preneoplastic, or neoplastic) changes that were associated with treatment with glycopyrrolate. Limited non-neoplastic effects within the nasal cavity and glandular stomach were considered to be test article related.</p> <p><u>GLP Inhalation Carcinogenicity Study in Rats (FY12-072):</u> Glycopyrrolate was administered by inhalation to three groups of 60M+60F Sprague Dawley rats at dose levels of 159, 317 and 652 μg/kg/day. The study was terminated early, over weeks 81-82, due to low survival, particularly in the air control female group. Body weight gain was suppressed in all dose groups relative to control groups. No proliferative (i.e., hyperplastic, pre-neoplastic, or neoplastic) changes were observed. Limited non-neoplastic effects within the larynx and nose were associated with treatment.</p>
short-term studies or mid-term studies	No short or medium term carcinogenicity studies were conducted as long term studies were conducted in two species.
additional studies	There are no additional studies to those described above
5) reproductive and developmental toxicity:	<p>No reproductive and developmental toxicity studies have been conducted with the combination of budesonide, formoterol fumarate and glycopyrrolate, since each active substance has been investigated individually.</p> <p>Each of the compounds has demonstrated some potential for effects on reproduction and development, either at substantial multiples of the therapeutic dose/exposure, or as a consequence of the known sensitivity of test species to corticosteroids. The combination is not expected to pose a potential reproductive or developmental risk in therapeutic use.</p>
effect on fertility and early embryonic development	<p>Budesonide</p> <p><u>GLP Fertility and peri- and post-natal development study in rats (77060):</u> Budesonide was administered s.c. at doses of 5, 20 and 80 μg/kg/day to groups of 30 female Sprague Dawley rats for 8 weeks (2 weeks before mating, thru</p>



gestation, until 3 weeks post partum), and to groups of 15 males for 11 weeks (9 weeks before mating and during mating). There was no effect on mating performance. Conception rate was slightly decreased in the high dose group. At doses $\geq 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, maternal weight gain was decreased along with decreases in pre- and post-natal survival at birth and during lactation. The low dose, $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, was the NOEL for both maternal and fetal effects.

Formoterol fumarate

GLP Fertility and General Reproductive Performance study in rats (ARA192): Formoterol fumarate was administered orally at doses of 0.2, 3 and 15 mg/kg/day to groups of 32 female Sprague Dawley rats from 2 weeks before mating, thru to gestation D19 or to weaning, and to groups of 16 males for 25 weeks (9 weeks before first mating period and continuing up to 2 weeks after a second mating period). Dose-related increases in body weight gain and food consumption occurred in males and females. Clinical signs were observed in mid and high dose groups. Reduction in male fertility in high dose group, reduction in testes and epididymides weights. Failure to mate in high dose males. Increased pregnancy duration in high dose females. Reduced fetal and litter weights, slightly increased placental weight and incidence of fetal abnormalities observed in 15 mg/kg/day. At 3 mg/kg/day, placental weight was slightly increased but the malformation rate was comparable to the controls. In dams allowed to deliver, litter size and weight were reduced in mid and high dose groups due to reduced implantation, and increased implantation loss and fetal loss. In untreated females mated with high dose-treated males (2nd mating), implantation and fetal survival were reduced. The NOAEL for effect on fertility/mating performance was 3 mg/kg/day and the NOAEL for fetal development was 0.2 mg/kg/day.

Glycopyrrolate

GLP Fertility and early embryonic development study in rats (14-764): Glycopyrrolate was administered s.c. at 0.1, 1 and 10 mg/kg/day to groups of 25 female Sprague Dawley rats from 2 weeks before mating, thru to gestation D6, and to groups of 25 males from 4 weeks prior to mating period and continuing for approx. 7 weeks. Clinical observations included: alopecia at injections site (10mg/kg), reduction in body weight and body weight gain in $\geq 0.1\text{mg}/\text{kg}$ (males) and $\geq 1\text{mg}/\text{kg}$ (females). Mating performance, litter viability, male fertility parameters and reproductive organ weights, were unaffected by treatment. Organ to body weight ratio for testes was increased in high dose males. Reduced terminal body



	<p>weights in all male groups and females at 10 mg/mg/kg but no ovary or gravid uterus weight changes (in relation to body weight). The NOAEL for fertility and reproductive function is considered to be 10 mg/kg for males and females.</p>
<p>embryotoxicity</p>	<p>Budesonide</p> <p><u>GLP Embryofetal toxicity study in rats (77/ABA6/358):</u> Budesonide was administered by inhalation at estimated doses of 24, 64 and 340 µg/kg/day to groups of 20 female Wistar rats from D6-D15 of gestation. Doses of 24 and 64 µg/kg/day were associated with decreased maternal bodyweight during treatment but had no effects upon fetal growth or development. At 340 µg/kg/day reductions in maternal bodyweight were greater and were accompanied by a slight but significant depression in fetal weight; fetal development was not affected. Maternal effects were seen at all doses, the NOEL for fetal abnormalities was 340 µg/kg/day.</p> <p>In a separate <u>GLP Embryofoetal toxicity study in rats (76061):</u> Budesonide was administered s.c. at 20,100 and 500 µg/kg/day to groups of 20 female Sprague Dawley rats from D6-D15 of gestation. Teratogenic effect was detected at 100 and 500 µg/kg/day. The low dose, 20 µg/kg/day, was the NOEL for maternal and fetal effects.</p> <p>In a <u>GLP Embryofoetal toxicity study in rabbits (76058):</u> Budesonide was administered s.c. at 5, 25 and 125 µg/kg/day to groups of 15 female New Zealand White rabbits from D6-D18 of gestation. Teratogenic effect was seen at 25 and 125 µg/kg/day. Skeletal effects were observed at 25ug/kg/day. The low dose, 5 µg/kg/day, was the NOEL.</p> <p>Formoterol fumarate</p> <p><u>GLP Embryofetal toxicity study in rats (92064):</u> Formoterol fumarate was administered by inhalation at 0.004, 0.086 and 1.2 mg/kg/day to groups of 23 female Sprague Dawley rats from D6-D15 of gestation. Increased maternal body weight and tachycardia were observed. Mean placental weights were significantly increased in all dose groups compared to control. There were no significant effects on litter parameters or major and minor fetal defects. Increased skeletal variants in mid and high dose groups were not considered to be treatment-related. The high dose, 1.2 mg/kg/day, was considered the NOAEL.</p> <p>Following a dose range finding study (93025), in the pivotal <u>GLP Embryofetal toxicity study in rabbits (ARA193):</u> Formoterol fumarate was administered orally at 0.2, 3.5 and 60 mg/kg/day to groups of 16 female New Zealand White rabbits from D6-D18 of gestation. Maternal weight</p>



КОPIЯ ВІРНА

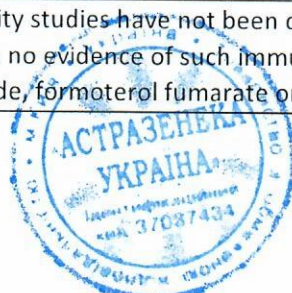
	<p>gain increased at all levels. At high dose, increases in placental weight and fetal subcapsular liver cysts were observed. The mid-dose, 3.5 mg/kg/day was considered the NOAEL</p> <p>Glycopyrrolate</p> <p>Following a dose range finding study (14-760), in the pivotal <u>GLP Embryofetal toxicity study in rats (14-762)</u>: Glycopyrrolate was administered s.c. to groups of 23 female Sprague Dawley rats at 0.1, 1 and 10 mg/kg/day from D6-D17 of gestation. Transient reduction in maternal food consumption and body weight gain at all dose levels, persisting in the high dose group, but no effect on uterus weights. Litter and implantation parameters were generally similar across groups, but, litter size was 6% higher and fetal weights were lower in the high dose group. No significant treatment-related fetal abnormalities were observed. The NOAEL for maternal and developmental toxicity was 1 mg/kg.</p> <p>Following a dose range finding study (14-761), in the pivotal <u>GLP Embryofetal toxicity study in rabbits (14-763)</u>: Glycopyrrolate was administered s.c. to groups of 23 female New Zealand White rabbits at 0.1, 1 and 10 mg/kg/day from D6-D18 of gestation. Scant faeces, reduced food consumption and reduced weight gain were seen in the 1 and 10 mg/kg treated groups. Signs of abortion were noted in a few rabbits however incidence was not significantly different between groups. Uterine weights and litter sized reduced in treated groups, associated with lower corpora lutea counts. Fetal viability unaffected by treatment, but, fetal weights lower at 10 mg/kg. No treatment related fetal abnormalities were detected. The NOAEL for maternal toxicity was 0.1 mg/kg, while, the NOAEL for developmental toxicity was 1 mg/kg.</p>
prenatal and postnatal toxicity	<p>Budesonide</p> <p><u>GLP Peri- and post-natal study in rats (77077)</u>: Budesonide was administered s.c. at 5,20 and 80 µg/kg/day to groups of 20 female Sprague Dawley rats from gestation day 15 to lactation day 21. Decreased maternal body weight gain during gestation in mid dose group with more pronounced effects in high dose group. Fetal survival and growth reduced in mid-dose group at birth and during lactation. Effects were more pronounced in high dose group. The NOEL for maternal or fetal adverse effects was at 5 µg/kg/day.</p> <p>Formoterol fumarate</p> <p><u>GLP Pre- and post natal study in rats (93081)</u>: Formoterol fumarate was administered orally at 0.21, 0.84 and 3.4 mg/kg/day to groups of 30 female Sprague Dawley rats</p>



КОПІЯ ВІРНА

Handwritten signature

	<p>from gestation D6 to lactation D21. Dose-related increase in maternal body weight gain during gestation and lactation and increased food consumption. Litter loss was slightly higher in mid and high dose groups. Fetal loss more common in neonatal period. Litter weights/pup weights reduced at birth but similar at 3 weeks postpartum. There were no differences in the developmental parameters and no differences in sexual function or fertility between groups were seen in the F1 generation. The NOAEL for peri-natal development (F1 females) was 0.21 mg/kg/day. The NOAEL for post-natal development (F1 males and females) was 3.4 mg/kg/day.</p> <p>Glycopyrrolate</p> <p><u>GLP Pre- and post natal study in rats (14-765):</u> Glycopyrrolate was administered s.c. at 0.1, 1 and 10 mg/kg/day to groups of 24 female Sprague Dawley rats from gestation D6 to lactation D21. Initial laboured breathing observed in 1 and 10 mg/kg groups on first 2 days of dosing but resolved. Alopecia and scabs at injection site. Food consumption reduced initially at 1 and 10 mg/kg, persisting for duration of study at 10 mg/kg along with reduction in body weight gain. Litter and implantation parameters generally unaffected by treatment, but increased fetal loss in PND 4-7 at 10 mg/kg; however overall survival rates similar to control. Minimal fetal body weight reductions observed in 1 and 10 mg/kg groups at different PND stages. No significant developmental effects in treatment groups. No effects on mating performance or fertility for F1 or developmental landmarks for F2. The NOAEL for maternal toxicity was 0.1 mg/kg, whilst the NOAEL for reproductive toxicity of the F0 generation was 10 mg/kg. The reproductive NOAEL was also 10 mg/kg for male and females of the F1 generation, while for developmental toxicity, the NOAEL was 1 mg/kg.</p>
studies in which the drug is administered in the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed	No juvenile toxicity studies are included in this submission as the indication is for treatment of COPD in adults.
6) local tolerance	No specific local tolerance studies have been conducted. However, in the toxicity studies performed with the triple combination and other related pMDI formulations, there was no evidence of any irritation or microscopic findings indicative of local irritancy in the respiratory tract considered to be of relevance to the proposed clinical use.
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody production)	Antigenicity studies have not been conducted because there was no evidence of such immunological effects of budesonide, formoterol fumarate or glycopyrrolate in



КОПІЯ ВІРНА

[Handwritten signature]

	repeat dose toxicity studies or in clinical trials.
immunotoxicity	Specific immunotoxicity studies have not been conducted because the design of the general toxicity studies was considered sufficient to assess the immunotoxic potential of budesonide, formoterol fumarate and glycopyrrolate.
mechanistic study	Mechanistic studies have not been conducted, as the principle nonclinical findings observed are widely recognised as being related to the primary pharmacological activities of budesonide, formoterol fumarate and glycopyrrolate.
drug dependence	Dependence studies have not been conducted because there was no conclusive evidence of any adverse effects on the central and peripheral nervous systems in safety pharmacology and repeat dose toxicity studies, or in clinical trials.
toxicity of metabolites	No specific studies were conducted with budesonide, formoterol fumarate or glycopyrrolate metabolites, as all major metabolites identified in humans are known to be present in rats and/or dogs.
toxicity of impurities	No specific studies with impurities are included in this MAA. Specification limits for all named organic impurities have been based on qualification in the toxicology studies or have been set in accordance with the qualification thresholds defined in ICH guidelines.
other	<p>Excipients – in addition to the vehicle control groups in all pivotal toxicity studies, a range of studies have been conducted with the excipients DSPC + Calcium chloride alone:</p> <p>GLP 14 Day inhalation toxicity study in rats (666586) GLP 14 Day inhalation toxicity study in dogs (666591)</p> <p>There were no significant effects considered related to inhalation of DSPC + Calcium chloride in these studies.</p> <p>DSPC was evaluated in the following GLP genotoxicity studies: bacterial reverse mutation (0745-2140), chromosome aberration (0745-3110) and in vivo mouse micronucleus (0745-1521). No positive effects were observed.</p> <p>A suite of studies with repeated intra-peritoneal administration of DSPC was conducted for the evaluation of reproductive toxicity of DSPC:</p> <p>GLP Fertility and early embryonic development study in rats (15-803). GLP Embryofetal toxicity study in rats (15-802), and dose range finding study (15-783). GLP Embryofetal toxicity study in rabbits (15-801) and dose range finding study (15-784).</p>



КОПІЯ ВІРНА

Handwritten signature

	<p>GLP Peri- and post-natal study in rats (15-804).</p> <p>There were no significant effects on any reproductive or developmental parameter in these studies, considered to be related to treatment with DSPC.</p>
<p>5. Conclusions on non-clinical study</p>	<p>Budesonide, glycopyrrolate and formoterol exert largely complementary beneficial activity in COPD by attenuating inflammation and bronchoconstriction. Safety pharmacology evaluations indicate only the expected effects of a β_2-agonist and muscarinic antagonist. Pharmacokinetic analyses indicate that the absorption, distribution, metabolism and elimination of budesonide, glycopyrrolate or formoterol are unlikely to be significantly altered when given as a combination, thus, minimizing any concern for potential drug-drug interaction. Following inhalation of the combination of budesonide, glycopyrrolate and formoterol, the toxicity profiles observed were consistent with those of glucocorticoids. Due to the ratio of the components little evidence of β_2-agonist effects and no evidence of any effects due to glycopyrrolate were seen. No unexpected toxicities from the excipients or from the combination were observed. The safety of the excipients is further supported by the absence of chronic toxicity or carcinogenicity when administered together. These results, together with the complete nonclinical data on budesonide, glycopyrrolate and formoterol individually, including genetic toxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity studies, provide the nonclinical support for the clinical use of TRIXEO.</p>
<p>Applicant (Marketing Authorization Holder)</p>	<p>Paul Stephen Giffen</p> <hr/> <p>(signature)</p> <p>See appended signature page</p> <hr/> <p>(full name)</p>



SIGNATURE PAGE

This is a representation of an electronic record that was signed electronically and this page is the manifestation of the electronic signature

Document Name: annex-29		
Document Title:	BREZTRI: Ukraine Annex 29 - June 2022	
Document ID:	Doc ID-004871059	
Version Label:	4.0 CURRENT LATEST APPROVED	
Server Date (dd-MMM-yyyy HH:mm 'UTC'Z)	Signed by	Meaning of Signature
23-Sep-2022 14:55 UTC	Paul Giffen	Author Approval

Notes: (1) Document details as stored in ANGEL, an AstraZeneca document management system.

КОПІЯ ВІРНІ

lll



	Додаток 29 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)
--	--

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	ТРИКСЕО АЕРОСФЕРА, інгаляція під тиском, суспензія, 5/7,2/160 мкг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>ТРИКСЕО — це інгаляційний лікарський засіб з фіксованою комбінацією глюкокортикоїду (будесонід), β_2-агоністом тривалої дії (формотеролу fumarat) та антагоністу мускаринових рецепторів тривалої дії (глікопіроній). Усі діючі речовини є ліцензованими препаратами в багатьох країнах у вигляді інгаляційних лікарських форм окремо та в різних комбінаціях.</p> <p>Доклінічні дослідження первинної фармакодинаміки з застосуванням лікарського засобу ТРИКСЕО не проводилися, широкий досвід застосування цих діючих речовин у клінічній практиці окремо та у різних комбінаціях замінює будь-які подібні дані.</p> <p>Будесонід</p> <p>Будесонід — це сильнодіючий глюкокортикоїд з протизапальними властивостями, слабкою мінералокортикоїдною активністю та спеціальними кінетичними властивостями. Запалення виступає важливою складовою у патогенезі ХОЗЛ, кортикостероїди мають широкий діапазон інгібіторної активності проти багатьох типів клітин (наприклад, опасистих клітин, еозинофілів, нейтрофілів, макрофагів і лімфоцитів) та медіаторів (наприклад, гістаміну, ейкозаноїдів, лейкотрієнів і цитокінів), що беруть участь в алергічному та неалергічному опосередкованому запаленні. Ця протизапальна дія кортикостероїдів може сприяти їхній ефективності. Унікальний механізм оборотної етерифікації будесоніду жирними кислотами продовжує його утримання у дихальних шляхах, покращує його селективність для дихальних шляхів та сприяє тривалій дії у дихальних шляхах/легенях.</p> <p>Формотерол</p> <p>Формотерол — це сильнодіючий, селективний та ефективний агоніст β_2-адренорецепторів зі швидким початком та тривалою дією при вдиханні. Він є майже повним агоністом β_2-адренорецепторів. Завдяки високій β_2-селективності формотерол має більшу бронходилатувальну, ніж серцево-судинну дію.</p>

**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**



	<p>Попри розвиток толерантності до цієї дії за екстремально високих доз, бронхопротекторні властивості формотеролу при регулярному застосуванні зберігаються.</p> <p>Первинним фармакологічним ефектом формотеролу є розслаблення гладенької мускулатури дихальних шляхів. Інгаляційний формотерол спричиняє бронходилатацію у нижчих дозах, ніж пероральний формотерол на тваринних моделях астми. Формотерол ефективніший <i>in vivo</i>, ніж сальбутамол, незалежно від шляху введення, а в ізольованій трахеї формотерол є більш потужним релаксантом проти скорочень, спричинених бронхоконстрикторними стимуляторами. Формотерол має швидший початок дії, ніж у сальметеролу, і більшу тривалість дії, ніж у сальбутамолу. Крім бронхорелаксуючої дії, формотерол, як і інші β_2-агоністи, може посилювати мукоциліарний транспорт.</p> <p>Глікопіролат</p> <p>Глікопіролат, потужний антагоніст мускаринових рецепторів, застосовується внутрішньовенно під час анестезії для зменшення секреції, а при інгаляційному введенні був схвалений для лікування ХОЗЛ (СІБРІ®). Хоча глікопіролат не є виключно селективним для будь-якого з підтипів мускаринових рецепторів, він має меншу афінність до M2 у порівнянні з підтипами M1/M3. Це може забезпечити терапевтичну перевагу та уникнути потенційної нестачі інгібування пресинаптичних M2 (інгібіторних) ауторецепторів. Відмінності в періоді напіввиведення та кінетиці рецепторів між тіотропієм і глікопіролатом можуть, принаймні частково, пояснювати граничні відносні відмінності в афінності з M2-рецепторами.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Специфічна вторинна фармакодинаміка лікарського засобу ТРИКСЕО не вивчалася у доклінічних дослідженнях через великий клінічний досвід комбінованого застосування стероїдів та агоністів β_2-адренорецепторів тривалої дії, а також агоністів β_2-адренорецепторів тривалої дії та антагоністів мускаринових рецепторів (включно з поєднанням цих властивостей в одній молекулі). Більшість властивостей вторинної фармакодинаміки цієї трьохкомпонентної комбінації зумовлені формотеролом та глікопіролатом.</p> <p>Згідно з опублікованими даними, тахікардія, позитивна інотропія та тремор скелетних м'язів є найбільш вираженими вторинними фармакодинамічними ефектами щодо формотеролу, як і інших агоністів β_2-адренорецепторів. Так само тахікардія пов'язана з глікопіролатом, як і з іншими антагоністами мускаринових рецепторів.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Окремих досліджень фармакології безпеки для лікарського засобу ТРИКСЕО не проводилося. Дані фармакології безпеки щодо функцій нервової системи, серцево-судинної та дихальної систем були отримані з токсикологічних досліджень при багатократному інгаляційному введенні трьох окремих лікарських засобів та їх комбінацій.</p>



Handwritten signature

	Будесонід не мав очевидного впливу на функції цих трьох систем органів. На функцію нервової системи не вплинула жодна з цих 3 складових лікарських засобів, при застосуванні в монотерапії чи у комбінації, у жодного з видів. Як формотерол, так і глікопіролат були пов'язані з тахікардією у собак, при застосуванні в монотерапії чи у комбінації. Жодних побічних ефектів на електрокардіограмі (ЕКГ) зареєстровано не було. Жоден із трьох досліджуваних лікарських засобів окремо не вплинув на показники дихання у собак. Були сигнали збільшення дихального об'єму та/або хвилинного об'єму у дослідженнях застосування формотеролу+глікопіролату або трьохкомпонентної комбінації.
4) фармакодинамічні взаємодії	Досліджень фармакодинамічної взаємодії з застосуванням лікарського засобу ТРИКСЕО не проводилося. Фармакодинамічні взаємодії діючих речовин добре вивчені і є широкий досвід застосування цих речовин окремо або у комбінації.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	<p>VP16-137, VAL-RPT-963, VAL-RPT-1073, VP15-044, VP15-046, VAL-RPT-985, VAL-RPT-1077, VP17-092, VP17-080:</p> <p>Аналіз плазми (щурів, собак, мишей та кроликів) проводився за допомогою рідинної хроматографії/тандемної мас-спектрометрії (LC-MS/MS). Методи було розроблено та валідовано компанією «Медтокс Лабораторіз» (Medtox Laboratories) (США) або Лавеським інститутом респіраторних досліджень (США).</p>
2) всмоктування	<p>Спеціальні дослідження всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарського засобу ТРИКСЕО не проводилися, оскільки кожна з окремих діючих речовин раніше в повному обсязі була досліджена на підтримку вже наявних схвалених лікарських засобів. Загальні фармакокінетичні/токсикокінетичні (ФК/ТК) параметри оцінювалися у щурів та собак під час (або паралельно) досліджень токсичності застосування комбінованих лікарських засобів з фіксованими дозами та кожної діючої речовини окремо. Усі зразки плазми було проаналізовано з використанням валідованих біоаналітичних методів.</p> <p>У дослідженні трьохкомпонентної комбінації у щурів (FY14-033) було недостатньо даних для проведення повного фармакокінетичного аналізу, а через невелику кількість зразків були представлені лише дані спостережуваних C_{max} і t_{max}. Однак дані було проаналізовано для спостережуваних C_{max} і t_{max}, гендерної кореляції та накопичення протягом усього дослідження. Загалом дані показали варіабельність у кожній групі впливу та між статтю для всіх аналітів, але була досягнута приблизна пропорційність дози щодо C_{max}, і наприкінці дослідження спостерігалось деяке накопичення формотеролу та глікопіролату.</p> <p>У собак спостережувані ТК параметри у дослідженнях застосування трьохкомпонентної комбінації (FY14-036A, FY14-148A) показали пропорційність дозі для всіх сполук та відсутність очевидних відмінностей між самцями та самицями собак.</p>



**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

Handwritten signature

	<p>Після 14 днів та 3 місяців впливу спостерігалось чітке накопичення всіх сполук, а також подовження $t_{1/2}$. У більшості випадків спостерігалось збільшення як C_{max}, так і AUC.</p> <p>Порівняння ТК параметрів у дослідженнях застосування трьохкомпонентної комбінації з параметрами досліджень окремих діючих речовин, з урахуванням різних діапазонів застосовуваних доз, вказує на відсутність фармакокінетичних взаємодій.</p>
3) розподіл	<p>Дослідження розподілу з застосуванням лікарського засобу ТРИКСЕО не проводилися.</p> <p>850-RD-0349, 843-RD-0354, BS001265-58: Зв'язування окремих сполук з білками плазми в різних видах показує концентрацію незв'язаного будесоніду, формотеролу і глікопіролату на рівні 8–15 %, 40–60 % та 45–85 %, відповідно.</p> <p><u>Глікопіролат: Кількісна авторадіографія всього тіла(QWBA) у щурів (8370562):</u> Після внутрішньовенного введення ^{14}C глікопіролату пігментованим щурам радіоактивність виявлялася в більшості тканин через 4 години після введення дози. Найвищі рівні спостерігалися через 0,25 години після введення дози та були у такому порядку: печінка > нирки > тонка кишка. До 168 годин після введення дози у всіх тканинах спостерігався рівень нижче межі кількісного визначення (BLQ) або ізотоп взагалі не виявлявся, за винятком увеального тракту, бурого жиру та печінки. Найтриваліші періоди напіввиведення були розраховані в увеальному таркті, печінці та пігментованій шкірі. Порівняння об'ємної радіоактивності в очах показало, що концентрації були вищими у пігментних щурів, ніж у білих щурів. Дані вказують на деяке обмежене зв'язування міченої речовини з меланін-вмісними тканинами.</p>
4) метаболізм	<p>Дослідження метаболізму з застосуванням лікарського засобу ТРИКСЕО не проводилися.</p> <p>Будесонід є сполукою з високим кліренсом, виведення якої залежить виключно від метаболічного кліренсу. Два основні метаболіти, що утворюються в результаті біотрансформації, яка каталізується CYP3A4, були виділені та ідентифіковані як 16α-гідроксипреднізолон і 6β-гідроксибудесонід. Кортикостероїдна активність кожного з цих метаболітів становить менше ніж 1 % від активності вихідної речовини.</p> <p>Основний метаболізм формотеролу здійснюється шляхом прямого глюкуронування та O-деметилування з подальшою кон'югацією з неактивними метаболітами. Вторинні метаболічні шляхи охоплюють деформілювання та кон'югацію із сульфатами (843-RD-0360, 843-RD-0370).</p> <p>У дослідженнях глікопіролату <i>in vitro</i> на гепатоцитах доклінічних видів та людини було показано, що основними шляхами метаболізму у більшості видів є монооксигенація, диоксигенація та монооксигенація у поєднанні з десатурацією.</p>



**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

Handwritten signature

	У мікросомах легень метаболізм не спостерігався. Було виявлено, що CYP2D6 є переважною ізоформою CYP, яка бере участь у метаболізмі глікопіролату (BE001294-70, BS001884-09).
5) виведення	<p>Дослідження виведення з застосуванням лікарського засобу ТРИКСЕО не проводилися.</p> <p>Будесонід та формотерол досліджувалися компанією Астразенка і дані щодо цих речовин були включені до попередніх заявок.</p> <p>Метаболізм глікопіролату <i>in vivo</i> був вивчений на щурах після внутрішньовенного та перорального введення 14С-глікопіролату. Глікопіролат у незміненому вигляді становив більшу частину похідних препарату в плазмі та сечі після внутрішньовенного введення, у той час як кислий метаболіт (що утворюється в результаті гідролізу глікопіролату) становив більшу частину радіоактивного матеріалу в плазмі після перорального введення, що вказує на пресистемний метаболізм/розпад глікопіролату у щурів. Після внутрішньовенного введення приблизно 60 % радіоактивного матеріалу було виведено із сечею протягом перших 24 годин. Виведення радіоактивного матеріалу з сечею було нижчим, рівень у 7,5 % після перорального застосування вказує на неповне всмоктування радіоактивного матеріалу з кишківника (BE002211-07).</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Дослідження фармакокінетичних взаємодій з застосуванням лікарського засобу ТРИКСЕО не проводилося.</p> <p>В опублікованій літературі є дані про можливу участь будесоніду у взаємодії між лікарськими засобами за участю ферментів CYP та транспортерів. Результати показали, що будесонід є субстратом Р-глікопротеїну (Р-gp) і не виявляв інгібіторної дії щодо будь-якого з досліджуваних транспортерів. Крім того, будесонід не інгібував і не індукував ферменти CYP, за винятком помірної інгібування CYP3A4 з мідазоламом як модельним лікарським засобом (IC50 4,7 мкМ).</p> <p>Для формотеролу ферментами CYP, що беруть участь в О-деметилуванні, є ферменти CYP2D6 та CYP2C. Також було вивчено можливу взаємодію формотеролу з іншими субстратами, що метаболізуються ферментами CYP. Результати показали, що взаємодія між лікарськими засобами є малоюмовірною, за винятком ферменту CYP2D6; однак низькі концентрації формотеролу при застосуванні терапевтичних доз роблять будь-яку взаємодію малоюмовірною (843-RD-0395).</p> <p>Для глікопіролату не була показана здатність діяти як оборотний або залежний від часу інгібітор ферментів CYP людини у концентраціях до 30 мкМ. Крім того, глікопіролат у концентраціях до 50 мкМ не продемонстрував індукції експресії мРНК CYP1A2, 2B6 та 3A4 або ферментативної активності у гепатоцитах людини (BS001884-07, BS001884-08, BS002367-13, CYP0750-R45).</p>



ПЕРЕКЛА
ВІРНО

Handwritten signature

	<p>Дослідження транспортерів <i>in vitro</i> показали, що глікопіролат є субстратом OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K та OATP1B1/1B3, але не є субстратом OAT1, OAT3, P-gp або BCRP. Крім того, було виявлено, що глікопіролат пригнічує транспорт моделі через OCT1, OCT2, OATP1B1, MATE1 та MATE2K при дослідженні в концентраціях до 100 мкМ. Потенціал взаємодії з лікарськими засобами вважається низьким при порівнянні IC50 та відповідної концентрації у плазмі за терапевтичної дози. Глікопіролат не пригнічував P-gp, BCRP, OAT1, OAT3 та OATP1B3 (BS001265-56, BS001265-54, BS001265-55, 16AZTrP2R2, BS000901-62).</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	Немає
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Дослідження токсичності одноразової дози інгаляційних препаратів проводили не за правилами GLP з використанням низки лікарських засобів у формі аерозольних дозуючих інгаляторів:</p> <p>ТРИКСЕО (ДІ BGF)</p> <p>Групам щурів лінії Спраг-Доулі по 6 самців + 6 самиць вводили 2730/293/167 або 2010/375/199 мкг/кг БД/ГП/ФФ шляхом інгаляції (FY13-150): Спостереження включали задишку через 24 години після застосування у групі 1 самця + 2 самиць (група високої дози), а також тахіпное у однієї з цих самиць. Були зареєстровані мінімальні лінійні депресії в легенях у 2 самиць при аутопсії через 3 години та у 1 самиці при аутопсії через 24 години.</p> <p>Групам собак породи бігль у групах по 1 самцю + 1 самиці вводили 220/14/8,0 або 474/26/14 мкг/кг БД/ГП/ФФ шляхом інгаляції (FY13-151): Спостерігалось незначне збільшення частоти серцевих скорочень після введення.</p> <p>Будесонід (ДІ БД)</p> <p>Групам щурів лінії Спраг-Доулі по 6 самців + 6 самиць вводили 2020, 2300 або 3460 мкг/кг БД шляхом інгаляції (FY13-150): Значущих даних, пов'язаних з лікарським засобом, зареєстровано не було.</p> <p>Собакам породи бігль по 1 самцю + 1 самиці вводили 363 мкг/кг БД шляхом інгаляції (FY13-151): Значущих даних, пов'язаних з лікарським засобом, зареєстровано не було.</p> <p>Формотеролу фумарат (ДІ ФФ)</p> <p>Групам щурів лінії Спраг-Доулі по 3 самці + 3 самиці вводили 17, 21, 26 або 52 мкг/кг ФФ шляхом інгаляції (FY08-042B): При аутопсії за двох найвищих доз спостерігалася легке або помірне повнокрів'я судин та плямисті ураження легень червоного або білого кольору.</p> <p>Групам собак породи бігль по 1 самцю + 1 самиці вводили 5, 9 (тільки самцям) або 14 мкг/кг ФФ шляхом інгаляції (FY08-041B): За високої дози реєструвалися підвищена температура тіла (103,0 °F) (39,44 °C), частота дихання (у 2 рази більше від вихідного рівня) та частота серцевих скорочень (~ у 2 рази більше від вихідного рівня).</p>



**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

Handwritten signature

	<p>Глікопіролат (ДІ ГП)</p> <p>Групам щурів лінії Спраг-Доулі по 3 самці + 3 самиці вводили 480 або 1010 мкг/кг ГП шляхом інгаляції (FY08-042A): Значущих даних, пов'язаних з лікарським засобом, зареєстровано не було.</p> <p>Собакам породи бігль у групах по 1 самцю + 1 самиці вводили 160 мкг/кг ГП шляхом інгаляції (FY08-041A): Значущих даних, пов'язаних з лікарським засобом, зареєстровано не було.</p> <p>Будесонід + формотеролу фумарат (ДІ BFF)</p> <p>Групам щурів лінії Спраг-Доулі по 6 самців + 6 самиць вводили 1880/67 1960/151 або 4240/129 мкг/кг БД/ФФ шляхом інгаляції (FY13-150): Значущих даних, пов'язаних з лікарським засобом, зареєстровано не було.</p> <p>Собакам породи бігль у групах по 1 самцю + 1 самиці вводили 391/11 мкг/кг БД/ФФ шляхом інгаляції (FY13-151): Спостерігалось незначне збільшення частоти серцевих скорочень після введення.</p> <p>Будесонід + глікопіролат (ДІ BGP)</p> <p>Собакам породи бігль у групах по 1 самцю + 1 самиці вводили 455/22 мкг/кг БД/ГП шляхом інгаляції (FY13-151): Значущих даних, пов'язаних з лікарським засобом, зареєстровано не було.</p> <p>Глікопіролат + формотеролу фумарат (ДІ GFF)</p> <p>Групам щурів лінії Спраг-Доулі по 3 самці + 3 самиці вводили 126/25 205/41 або 341/69 мкг/кг ГП/ФФ шляхом інгаляції (FY08-042D): При високій дозі спостерігалися ускладнене дихання та знебарвлення легень при макроскопічній аутопсії.</p> <p>Групам собак породи бігль по 1 самцю + 1 самиці вводили 14/2,7, 79/15 або 129/17 (тільки самицям) мкг/кг ГП/ФФ шляхом інгаляції (FY08-041D): При високій дозі спостерігалось прискорене дихання (~у 2 рази більше від вихідного рівня) та ЧСС (~у 2 рази більше від вихідного рівня), а також еритема.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Усі дослідження токсичності повторних інгаляційних доз включали групи застосування інгаляторів та плацебо.</p> <p>ТРИКСЕО (ДІ BGF)</p> <p><u>14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у щурів за вимогами GLP (FY14-033):</u> Дози 1890/100/58, 3810/204/118 та 7910/421/244 мкг/кг/добу БД/ГП/ФФ вводилися шляхом інгаляції щурам лінії Спраг-Доулі у групах по 10 самців + 10 самиць протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (5 самців + 5 самиць).</p> <p>Основними результатами були:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Гістопатологічні зміни: надниркові залози (атрофія кори надниркових залоз), печінка (зміни), шлунок (виразка), лімфоїдні тканини (зниження насиченості клітинами в тимусі, селезінці, лімфатичних вузлах, кістковому мозку), у всіх групах лікування. - Зниження маси тіла відбувалося дозозалежним чином. Відновлення було помічено до певної міри.



Handwritten signature

- Смертність: 1 самець у групі низької дози, 2 самиці у групі помірної дози та 1 самець і 2 самиці у групі високої дози були знайдені мертвими, 3 самиці у групі високої дози були піддані евтаназії, найімовірніше через опортуністичні бактеріальні інфекції, спричинені імуносупресивною дією високих доз будесоніду.

- У всіх групах лікування відзначалося зниження рівня еозинофілів та лімфоцитів, підвищення рівня моноцитів та нейтрофілів; підвищення рівнів АЛТ, АСТ, загального білірубину та тригліцеридів.

- Зміни маси органа (зменшення: тимуса, селезінки, надниркових залоз) у всіх групах лікування.

- Мінімальні зміни у дихальних шляхах, включно з неспецифічними ефектами у легенях (альвеолярні макрофаги) та гортані (плоскоклітинна метаплазія).

- Ознаки відновлення у всіх дозових групах для більшості показників. Зниження кількості циркулюючих лімфоцитів; маси надниркових залоз та тимуса; патології кісткового мозку, селезінки, лімфатичних вузлів і тимуса зберігалися у деяких тварин з групи відновлення.

- Усі результати у цьому дослідженні вважаються характерними для дії кортикостероїдів та, ймовірно, були реакцією на будесонід. NOAEL у цьому дослідженні не було визначено.

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY14-036A): Дози 132/6,7/4,2, 260/13/8,5 та 428/22/14 мкг/кг/добу БД/ГП/ФФ вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 3 або 4 самці + 3 або 4 самиці протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (2 самці + 2 самиці).

Основними результатами були:

- Клінічні спостереження: рідкий/м'який кал після багаторазового застосування.

- Гістопатологічні зміни: надниркові залози (атрофія кори надниркових залоз), печінка (зміни), лімфоїдні тканини (зниження насиченості клітинами в тимусі, лімфатичних вузлах), у всіх групах лікування.

- Підвищення у плазмі крові рівнів альбуміну, ЛФ, ГГТ, глобуліну, загального білка та тригліцеридів, зниження рівня холестерину.

- Підвищення рівня нейтрофілів та моноцитів, зниження рівня лімфоцитів та еозинофілів.

- Зміни маси органа (зменшення: тимуса, надниркових залоз; збільшення: печінки) у всіх групах лікування.

- Ознаки відновлення у більшості показників, зменшення змін надниркових залоз та тимуса, але збереження до певної міри.

- Усі результати у цьому дослідженні вважаються характерними для дії кортикостероїдів та, ймовірно, були реакцією на будесонід. NOAEL у цьому дослідженні не було визначено.

3-місячне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY14-148A): Дози 3,3/0,21/0,11, 17/1,1/0,62 та 60/3,5/2,0 мкг/кг/добу БД/ГП/ФФ вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 4 самці + 4 самиці протягом 3 місяців.

Основними результатами були:

- Підвищення у плазмі крові рівнів альбуміну, ЛФ та тригліцеридів.

- Зміни маси органа (зменшення: тимуса, надниркових залоз; збільшення: печінки).

- Гістопатологічні зміни у надниркових залозах (атрофія кори надниркових залоз), у печінці (гепатоцелюлярне ураження, тимусі (зменшення лімфоцитів у корі).

- Ефекти, пов'язані з допоміжними речовинами, не спостерігалися.

- У групі низьких доз ефекти, що спостерігалися, були мінімальними і включали мінімальні гепатоцелюлярні зміни та зміни тимуса тільки у деяких тварин, характерні для кортикостероїдів.



ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

[Handwritten signature]

NOAEL вважалася у групі з низькою дозою на рівні 3,3/0,21/0,11 мкг/кг/добу.

Будесонід (Ді БД)

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у щурів за вимогами GLP (FY14-035): Дози 713, 2270 та 4550 мкг/кг/добу БД вводилися шляхом інгаляції щурам лінії Спраг-Доулі у групах по 10 самців + 10 самиць протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (5 самців + 5 самиць).

Основними результатами були:

- Гістопатологічні зміни: надниркові залози (атрофія кори надниркових залоз), печінка (зміни та ліпідоз), шлунок (виразка), лімфоїдні тканини (зниження насиченості клітинами в тимусі, селезінці, лімфатичних вузлах, кістковому мозку), у всіх групах лікування.
- Зниження маси тіла відбувалося дозозалежним чином. Відновлення було помічено до певної міри.
- Смертність: 1 самиця у групі помірної дози, 1 самець і 2 самиці у групі високої дози були знайдені мертвими, 2 самиці у групі помірної дози та 1 самець у групі високої дози були піддані евтаназії, найімовірніше через опортуністичні бактеріальні інфекції, спричинені імуносупресивною дією високих доз будесоніду.
- У всіх групах лікування відзначалося зниження рівня еозинофілів, базофілів, великих непофарбованих клітин (LUC) та лімфоцитів, підвищення рівня моноцитів та нейтрофілів; підвищення рівнів альбуміну, загального білка, АЛТ, АСТ, загального білірубіну, глюкози та тригліцеридів.
- Зміни маси органа (зменшення: тимуса, селезінки, надниркових залоз) у всіх групах лікування.
- Мінімальні зміни у дихальних шляхах, включно з неспецифічними ефектами у легенях (альвеолярні макрофаги) та гортані (плоскоклітинна метаплазія).
- Ознаки відновлення у всіх дозових групах для більшості показників. Зниження кількості циркулюючих лімфоцитів; маси надниркових залоз, селезінки та тимуса; патології надниркових залоз, печінки, легень і тимуса зберігалися у деяких тварин з групи відновлення.
- Усі результати у цьому дослідженні вважаються характерними для дії кортикостероїдів та, ймовірно, були реакцією на будесонід. NOAEL у цьому дослідженні не було визначено.

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY14-036B): Дози 141, 286 та 360 мкг/кг/добу БД вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 3 або 4 самці + 3 або 4 самиці протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (2 самці + 2 самиці).

Основними результатами були:

- Клінічні спостереження: рідкий/м'який кал після багаторазового застосування.
- Гістопатологічні зміни: надниркові залози (атрофія кори надниркових залоз), печінка (зміни), лімфоїдні тканини (зниження насиченості клітинами в тимусі, лімфатичних вузлах), у всіх групах лікування.
- Підвищення у плазмі крові рівнів альбуміну, ЛФ, ГГТ, глобуліну загального білка, тригліцеридів та співвідношення сечовини/креатиніну, зниження рівня холестерину, хлориду та креатиніну.



**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

- Підвищення рівня нейтрофілів.
- Зміни маси органа (зменшення: тимуса, надниркових залоз; збільшення: печінки) у всіх групах лікування.
- Ознаки відновлення у більшості показників, зменшення змін надниркових залоз та тимуса, але збереження до певної міри.
- Усі результати у цьому дослідженні вважаються характерними для дії кортикостероїдів та, ймовірно, були реакцією на будесонід. NOAEL у цьому дослідженні не було визначено.

3-місячне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY14-148B): Дози 3,4, 31 та 104 мкг/кг/добу БД вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 4 самці + 4 самиці протягом 3 місяців.

Основними результатами були:

- Підвищення у плазмі крові рівнів альбуміну та тригліцеридів.
- Зміни маси органа (зменшення: тимуса, надниркових залоз; збільшення: печінки).
- Гістопатологічні зміни у надниркових залозах (атрофія кори надниркових залоз), у печінці (гепатоцелюлярне ураження, тимусі (зменшення лімфоцитів у корі).
- Ефекти, пов'язані з допоміжними речовинами, не спостерігалися.
- У групі низьких доз ефекти, що спостерігалися, були мінімальними і включали мінімальні гепатоцелюлярні зміни та зміни тимуса тільки у деяких тварин, характерні для кортикостероїдів. NOAEL вважалася у групі з низькою дозою на рівні 3,4 мкг/кг/добу.

Формотеролу фумарат (ДІ ФФ)

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у щурів за вимогами GLP (FY09-039): Дози 36, 91 та 158 мкг/кг/добу ФФ вводилися шляхом інгаляції щурам лінії Спраг-Доулі у групах по 10 самців + 10 самиць протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (5 самців + 5 самиць).

Значущих даних зареєстровано не було.

- NOAEL була у групі з високою дозою на рівні 158 мкг/кг/добу.

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY09-038): Дози 9,2, 13 та 24 мкг/кг/добу ФФ вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 4 самці + 4 самиці протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (3 самці + 3 самиці).

Основними результатами були:

- Зміни серцевих показників (підвищення ЧСС) та відповідних клінічних спостережень, що відповідають фармакології β -агоністів.
- Гістопатологічні знахідки, пов'язані зі стійким підвищенням ЧСС (фіброз папілярних м'язів серця) та адаптивною метаболічною активністю в печінці (гепатоцелюлярні зміни).
- Відновлення спостерігалось для всіх ефектів, окрім фіброзу папілярних м'язів.
- NOAEL вважалася низькою дозою на рівні 9,2 мкг/кг/добу.

3-місячне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY10-129): Дози 4,5, 10 та 14 мкг/кг/добу ФФ вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 4 самці + 4 самиці протягом 3 місяців.

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



Основними результатами були:

- Зміни серцевих показників (підвищена частота серцевих скорочень) та пов'язані з ними клінічні ознаки відповідали відомим ефектам β -агоністів.
- Гістопатологічні знахідки у печінці (гепатоцелюлярні зміни) та збільшення маси печінки вважалися наслідком адаптивної метаболічної активності в печінці, а також характерними для β -агоністів.
- Збільшення скупчень макрофагів і відповідні знахідки в легенях, які зазвичай спостерігаються при дослідженнях інгаляційного застосування, були вищими в групі з високою дозою в порівнянні з іншими групами, що зазнали впливу, і контролем.
- Значних відмінностей між контрольною групою фільтрованого повітря та контрольною групою плацебо не було.
- NOAEL була у групі з середньою дозою на рівні 10 мкг/кг/добу.

Глікопіролат (ДІ ГП)

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у мишей за вимогами GLP (FY14-111): Дози 330, 640, 1380 мкг/кг/добу ГП вводилися шляхом інгаляції мишам лінії B6C3F1 у групах по 20 самців + 20 самиць протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (10 самців + 10 самиць).

Основними результатами були:

- Зниження маси тіла станом на День 6 (висока доза), але подібно до групи контролю до дня 14.
- Гістопатологічні знахідки обмежуються мінімальною або легкою гіаліновою дегенерацією респіраторного та нюхового епітелію каудальних відділів носа, переважно у самок, які отримали високу дозу, що є звичайною неспецифічною знахідкою в дослідженнях інгаляційного застосування у гризунів.
- NOAEL була у групі з високою дозою на рівні 1380 мкг/кг/добу.

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у щурів за вимогами GLP (FY08-076): Дози 48, 265 та 535 мкг/кг/добу ГП вводилися шляхом інгаляції щурам лінії Спраг-Доулі у групах по 8 або 10 самців + 8 або 10 самиць протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (4 або 6 самців + 4 або 6 самиць).

Значущих даних зареєстровано не було.

- NOAEL була у групі з високою дозою на рівні 535 мкг/кг/добу.

6-місячне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у щурів за вимогами GLP (FY10-120): Дози 68, 275 та 548 мкг/кг/добу ГП вводилися шляхом інгаляції щурам лінії Спраг-Доулі у групах по 15 самців + 15 самиць протягом 6 місяців.

Основними результатами були:

- Дозозалежне збільшення кількості випадків мінімальної метаплазії гортані у тварин, які отримували плацебо та досліджуваний препарат у порівнянні з контрольною групою введення повітря.
- Мінімальна гіалінова дегенерація в носових раковинах та мінімальне накопичення макрофагів у легенях у всіх групах, включно з контрольною групою.
- Ці результати вважаються незначними, адаптивними реакціями, які зазвичай спостерігаються в дослідженнях інгаляційного застосування у гризунів.

ПЕРЕКЛАД
ВІРНО



- NOAEL була у групі з високою дозою на рівні 548 мкг/кг/добу.

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY08-077): Дози 17, 30 та 80 мкг/кг/добу ГП вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 3 або 4 самці + 3 або 4 самиці протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (2 самці + 2 самиці).

Значущих даних зареєстровано не було.

- NOAEL була у групі з високою дозою на рівні 80 мкг/кг/добу.

3-місячне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY10-129): Доза 87 мкг/кг/добу ГП вводилася шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 4 самці + 4 самиці протягом 3 місяців.

Значних результатів, пов'язаних з лікуванням, та значних відмінностей між контрольною групою фільтрованого повітря та контрольною групою плацебо не було.

- NOAEL була у групі з високою дозою на рівні 87 мкг/кг/добу.

6-місячне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY12-073): Дози 19, 58 та 75 мкг/кг/добу ГП вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 4 самці + 4 самиці протягом 6 місяців.

Значного впливу лікування та значних відмінностей між контрольною групою фільтрованого повітря та контрольною групою плацебо не було.

- NOAEL була у групі з високою дозою на рівні 75 мкг/кг/добу.

Будесонід + формотеролу фумарат (ДІ ВФФ)

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у щурів за вимогами GLP (FY14-034): Дози 465/14, 1540/45 та 3160/93 мкг/кг/добу БД/ФФ вводилися шляхом інгаляції щурам лінії Спраг-Доулі у групах по 10 самців + 10 самиць протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (5 самців + 5 самиць).

Основними результатами були:

- Гістопатологічні зміни: надниркові залози (атрофія кори надниркових залоз), печінка (зміни, ліпідоз), шлунок (виразка), лімфоїдні тканини (зниження насиченості клітинами в тимусі, селезінці, лімфатичних вузлах, кістковому мозку), у всіх групах лікування.
- Зниження маси тіла відбувалося дозозалежним чином. Відновлення було помічено до певної міри.
- Смертність: 1 самиця у групі низької дози, 1 самець та 3 самиці у групі високої дози були знайдені мертвими, найімовірніше через опортуністичні бактеріальні інфекції, спричинені імуносупресивною дією високих доз будесоніду.
- У всіх групах лікування відзначалося зниження рівня еозинофілів та лімфоцитів, підвищення рівня моноцитів та нейтрофілів; підвищення рівнів альбуміну, загального білка, АЛТ, АСТ, холестерину та тригліцеридів.
- Зміни маси органа (зменшення: тимуса, селезінки, надниркових залоз) у всіх групах лікування.
- Мінімальні зміни у дихальних шляхах, включно з неспецифічними ефектами у легенях (альвеолярні макрофаги) та гортані (плоскоклітинна метаплазія).
- Ознаки відновлення у всіх дозових групах для більшості показників. Зниження кількості циркулюючих лімфоцитів; маси надниркових залоз та тимуса; патології надниркових залоз, кісткового мозку, печінки, легень, лімфатичних вузлів і тимуса зберігалися у деяких тварин з групи відновлення.



- Усі результати у цьому дослідженні вважаються характерними для дії кортикостероїдів та, ймовірно, були реакцією на будесонід. NOAEL у цьому дослідженні не було визначено.

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY14-036A): Дози 89/3,0, 175/6,0 та 306/10 мкг/кг/добу БД/ФФ вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 3 або 4 самці + 3 або 4 самиці протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (2 самці + 2 самиці).

Основними результатами були:

- Клінічні спостереження: рідкий/м'який кал після багаторазового застосування.
- Гістопатологічні зміни: надниркові залози (атрофія кори надниркових залоз), печінка (зміни), лімфоїдні тканини (зниження насиченості клітинами в тимусі, лімфатичних вузлах), у всіх групах лікування.
- Підвищення у плазмі крові рівнів ЛФ, глобуліну, загального білка та тригліцеридів, зниження рівня холестерину.
- Підвищення рівнів великих непофарбованих клітин (LUC), нейтрофілів та моноцитів, зниження рівня еозинофілів.
- Зміни маси органа (зменшення: тимуса, надниркових залоз; збільшення: печінки) у всіх групах лікування.
- Ознаки відновлення у більшості показників, зменшення змін надниркових залоз та тимуса, але збереження до певної міри.
- Усі результати у цьому дослідженні вважаються характерними для дії кортикостероїдів та, ймовірно, були реакцією на будесонід. NOAEL у цьому дослідженні не було визначено.

3-місячне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY14-148A): Дози 3,1/0,11, 14/0,48 та 70/2,3 мкг/кг/добу БД/ФФ вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 4 самці + 4 самиці протягом 3 місяців.

Основними результатами були:

- Підвищення у плазмі крові рівнів альбуміну, ЛФ та тригліцеридів.
- Зміни маси органа (зменшення: тимуса, надниркових залоз; збільшення: печінки).
- Гістопатологічні зміни у надниркових залозах (атрофія кори надниркових залоз), у печінці (гепатоцелюлярне ураження, тимусі (зменшення лімфоцитів у корі).
- Ефекти, пов'язані з допоміжними речовинами, не спостерігалися.
- У групі низьких доз ефекти, що спостерігалися, були мінімальними і включали мінімальні гепатоцелюлярні зміни та зміни тимуса тільки у деяких тварин, характерні для кортикостероїдів. NOAEL вважалася у групі з низькою дозою на рівні 3,1/0,11 мкг/кг/добу.

Будесонід + Глікопіролат (ДІ BGP)

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у щурів за вимогами GLP (FY15-040): Дози 641/34, 2190/118 та 4500/243 мкг/кг/добу БД/ГП вводилися шляхом інгаляції щурам лінії Спраг-Доулі у групах по 10 самців + 10 самиць протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (5 самців + 5 самиць).

Основними результатами були:

- Гістопатологічні зміни: надниркові залози (атрофія кори надниркових залоз), печінка (зміни, ліпідоз), шлунок (виразка), лімфоїдні тканини (зниження насиченості клітинами в тимусі, селезінці, лімфатичних вузлах, кістковому мозку), у всіх групах лікування.



ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

Handwritten signature

- Зниження маси тіла відбувалося дозозалежним чином. Відновлення було помічено до певної міри.
- Смертність: 2 самиці у групі помірної дози, 1 самець і 2 самиці у групі високої дози були знайдені мертвими та 1 самицю у групі високої дози було піддано евтаназії, найімовірніше через опортуністичні бактеріальні інфекції, спричинені імуносупресивною дією високих доз будесоніду.
- У всіх групах лікування відзначалося зниження рівня еозинофілів, великих непофарбованих клітин (LUC) та лімфоцитів, підвищення рівня моноцитів та нейтрофілів; підвищення рівнів альбуміну, загального білка, співвідношення альбуміну/глобуліну, АЛТ, АСТ, білірубіну, глюкози, холестерину та тригліцеридів.
- Зміни маси органа (зменшення: тимуса, селезінки, надниркових залоз) у всіх групах лікування.
- Мінімальні зміни у дихальних шляхах, включно з неспецифічними ефектами у легенях (альвеолярні макрофаги) та гортані (плоскоклітинна метаплазія).
- Ознаки відновлення у всіх дозових групах для більшості показників. Зниження кількості циркулюючих лімфоцитів; маси надниркових залоз та тимуса; патології надниркових залоз, кісткового мозку, гортані, печінки, легень, лімфатичних вузлів і тимуса зберегалися у деяких тварин з групи відновлення.
- Усі результати у цьому дослідженні вважаються характерними для дії кортикостероїдів та, ймовірно, були реакцією на будесонід. NOAEL у цьому дослідженні не було визначено.

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY14-036B): Дози 169/9,3, 389/21 та 534/29 мкг/кг/добу БД/ГП вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 3 або 4 самці + 3 або 4 самиці протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (2 самці + 2 самиці).

Основними результатами були:

- Одного самця у групі застосування високої дози було піддано евтаназії в агонії у День 7 з результатами (широко поширене нейтрофільне та гістіоцитарне запалення легень), що відповідають опортуністичній інфекції, ймовірно, спричиненій імуносупресивною дією високої дози кортикостероїдів.
- Клінічні спостереження: рідкий/м'який кал після багаторазового застосування.
- Гістопатологічні зміни: надниркові залози (атрофія кори надниркових залоз), печінка (зміни), лімфоїдні тканини (зниження насиченості клітинами в тимусі, лімфатичних вузлах), у всіх групах лікування.
- Підвищення у плазмі крові рівнів альбуміну, ГГТ, співвідношення альбумін/глобулін, загального білка та співвідношення сечовини/креатиніну, зниження рівня хлориду та креатиніну.
- Підвищення рівня нейтрофілів та моноцитів.
- Зміни маси органа (зменшення: тимуса, надниркових залоз; збільшення: печінки) у всіх групах лікування.
- Ознаки відновлення у більшості показників, зменшення змін надниркових залоз та тимуса, але збереження до певної міри.
- Усі результати у цьому дослідженні вважаються характерними для дії кортикостероїдів та, ймовірно, були реакцією на будесонід. NOAEL у цьому дослідженні не було визначено.

3-місячне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY14-148B): Дози 3,6/0,21, 31/1,7 та 98/5,4 мкг/кг/добу БД/ГП вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 4 самці + 4 самиці протягом 3 місяців.



Основними результатами були:

- Підвищення у плазмі крові рівнів альбуміну та тригліцеридів.
- Зміни маси органа (зменшення: тимуса, надниркових залоз; збільшення: печінки).
- Гістопатологічні зміни у надниркових залозах (атрофія кори надниркових залоз), у печінці (гепатоцелюлярне ураження, тимусі (зменшення лімфоцитів у корі).
- Ефекти, пов'язані з допоміжними речовинами, не спостерігалися.
- У групі низьких доз ефекти, що спостерігалися, були мінімальними і включали мінімальні гепатоцелюлярні зміни та зміни тимуса тільки у деяких тварин, характерні для кортикостероїдів. NOAEL вважалася у групі з низькою дозою на рівні 3,6/0,21 мкг/кг/добу.

Глікопіролат + формотеролу фумарат (ДІ GFF)

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у щурів за вимогами GLP (FY09-086): Дози 74/15, 234/44 та 381/71 мкг/кг/добу ГП/ФФ вводилися шляхом інгаляції щурам лінії Спраг-Доулі у групах по 10 самців + 10 самиць протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (5 самців + 5 самиць).

Значущих даних зареєстровано не було.

- NOAEL була у групі з високою дозою на рівні 381/71 мкг/кг/добу.

14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY09-087): Дози 17/3,4, 52/8,9 та 75/13 мкг/кг/добу ГП/ФФ вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 4 самці + 4 самиці протягом 14 днів та включали оцінку відновлення протягом 14 днів (2 самці + 2 самиці).

Основними результатами були:

- Зміни серцевих показників (підвищення ЧСС), показників дихання (підвищення частоти дихання та збільшення об'ємів) та відповідних клінічних спостережень, що відповідають фармакології β-агоністів.
- Гістопатологічні знахідки, пов'язані зі стійким підвищенням ЧСС (фіброз папілярних м'язів серця) та адаптивною метаболічною активністю в печінці (набряк цитоплазми).
- Відновлення спостерігалось для всіх ефектів, окрім фіброзу папілярних м'язів.
- NOAEL була у групі з низькою дозою на рівні 17/3,4 мкг/кг/добу.

3-місячне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (FY10-129): Дози 18/4,5, 43/10 та 61/14 мкг/кг/добу ГП/ФФ вводилися шляхом інгаляції собакам породи бігль у групах по 4 самці + 4 самиці протягом 3 місяців.

Основними результатами були:

- Зміни серцевих показників (підвищена частота серцевих скорочень) та пов'язані з ними клінічні ознаки відповідали відомим ефектам β2-агоністів.
- Гістопатологічні знахідки у печінці (набряк цитоплазми) та збільшення маси печінки вважалися наслідком адаптивної метаболічної активності в печінці, а також характерними для β2-агоністів.



	<p>- Збільшення скупчень макрофагів і відповідні знахідки в легенях, які зазвичай спостерігаються при дослідженнях інгаляційного застосування, були вищими в групі з високою дозою в порівнянні з іншими групами, що зазнали впливу, і контролем.</p> <p>- Значних відмінностей між контрольною групою фільтрованого повітря та контрольною групою плацебо не було.</p> <p>- NOAEL була у групі з середньою дозою на рівні 43/10 мг/кг/добу.</p>
<p>3) генотоксичність: <i>In vitro</i></p>	<p>Дослідження генотоксичності комбінації будесоніду, формотеролу fumarату та глікопіролату не проводилися, оскільки кожна діюча речовина досліджувалася окремо.</p> <p>Будесонід було оцінено в серії тестів на генотоксичність за вимогами GLP, зокрема тести на зворотну мутацію в бактеріях <i>Salmonella</i> (T1198; T1599), мутацію гена ссавців у клітинах лімфоми мишей (T1627), незаплановану репарацію ДНК у гепатоцитах щурів (T1688) та хромосомні аберації в периферичних кров'яних лімфоцитах людини (T1626).</p> <p>Формотеролу fumarат було оцінено в серії тестів на генотоксичність за вимогами GLP, зокрема тести на зворотну мутацію в бактеріях <i>Salmonella</i> (T2388; T2389), мутацію гена ссавців у клітинах лімфоми мишей (T2397) та хромосомні аберації в лімфоцитах периферичної крові людини (T2510).</p> <p>Глікопіролат було оцінено в серії тестів на генотоксичність за вимогами GLP, зокрема тести на зворотну мутацію в бактеріях <i>Salmonella</i> (AD91RW.5021CH.BTL) та мутацію гена ссавців у клітинах ТК6 людини (AD91RW.3611CH.BTL).</p> <p>На підставі результатів наведених вище досліджень зроблено висновок, що будесонід, формотеролу fumarат та глікопіролат не є генотоксичними.</p>
<p><i>In vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Будесонід не проявляв мутагенної активності у <u>мікроядерному тесті кісткового мозку мишей за вимогами GLP (T1208)</u> при пероральному введенні в дозах 12,5 та 100 мг/кг (по 4 самці + 4 самиці мишей CD-1 у групі). Також не було виявлено мутагенної активності у <u>дослідженні зчеплених зі статтю рецесивних мутацій у дрозофіл за вимогами GLP (T1654)</u> при внутрішньоочеревинному введенні в дозах 0,8–1,2 ммоль/л.</p> <p>Формотеролу fumarат не проявляв мутагенної активності у <u>мікроядерному тесті кісткового мозку щурів за вимогами GLP (T2513)</u> при введенні інгаляційним шляхом у дозах 19,8 та 39,4 мг/кг (по 5 самців + 5 самиць щурів лінії Wistar у групі)</p> <p>Глікопіролат не проявляв мутагенної активності у <u>мікроядерному тесті кісткового мозку щурів за вимогами GLP (AD91RW.125M0121CH.BTL)</u> при пероральному введенні в дозах 500, 1000 та 2000 мг/кг (по 5 самців щурів лінії Sprag-Доулі у групі).</p>



4) канцерогенність:	<p>Дослідження канцерогенності комбінації будесоніду, формотеролу fumarату та глікопіролату не проводилися, оскільки кожна діюча речовина досліджувалася окремо.</p> <p>Жодна зі сполук не продемонструвала канцерогенний потенціал, крім відомих клас-специфічних ефектів у тварин. Отже, очікується, що ця комбінація не становить потенційного канцерогенного ризику.</p>
довгострокові дослідження	<p>Будесонід</p> <p><u>Дослідження канцерогенності при пероральному введенні (питна вода) на мишах за вимогами GLP (T1535):</u> Будесонід вводили з питною водою протягом 91 тижня групам мишей CD-1 по 50 самців + 50 самиць при рівнях доз 10, 50 та 200 мкг/кг/доба. Статистично значуще дозозалежне зменшення виживання відзначалося тільки у самців. Усі інші критерії оцінки були співставними в усіх групах. Канцерогенної дії не виявилось.</p> <p><u>Дослідження канцерогенності при пероральному введенні (питна вода) на щурах за вимогами GLP:</u> було проведено три дослідження канцерогенності тривалістю 104 тижні на щурах.</p> <p><u>Перше дослідження (T1557)</u> було проведено на щурах лінії Спраг-Доулі в групах по 50 самців + 50 самиць в дозах 10, 25 і 50 мкг/кг/доба. Спостерігалось статистично значуще збільшення кількості астроцитом у самців при дозі 50 мкг/кг/доба та первинних гепатоцелюлярних новоутворень у самців при дозах 25 і 50 мкг/кг/доба у порівнянні з паралельною контрольною групою. Оскільки частота пухлин головного мозку у контрольних тварин Спраг — Доулі мала тенденцію бути варіабельною, було проведено два додаткових дослідження.</p> <p><u>Друге дослідження (T1996)</u> було проведено на щурах лінії Фішер-344 у групах по 75 самців, у яких частота гліоми є нижчою і менш варіабельною, ніж у щурів Спраг — Доулі: порівнювався будесонід (50 мкг/кг/доба) з еквімолярними дозами преднізолону і тріамцінолону. Під мікроскопом досліджували тільки головний і спинний мозок. У тварин, які отримували будесонід або преднізолон, була виявлено первинну пухлину головного мозку (гліома); у тварин, які отримували тріамцінолон спостерігався тільки один випадок гліоми.</p> <p><u>Третє дослідження (T1997)</u> було проведено на щурах лінії Спраг-Доулі у групах по 100 самців, в тій же лабораторії, що і перше дослідження. Воно також включало еквімолярні преднізолон і тріамцінолон для порівняння з будесонідом у дозі 50 мкг/кг/доба. І мозок, і печінка досліджувалися під мікроскопом. Будесонід і контрольні сполуки не призвели до збільшення випадків пухлин центральної нервової системи у самців щурів Спраг — Доулі. Однак всі три сполуки були слабо онкогенними в печінці самців щурів. Ефект на печінку пояснюється фармакологічною дією глюкокортикоїдів.</p>



Handwritten signature

Формотеролу фумарат

Дослідження канцерогенності при пероральному (череззондовому) введенні на мишах за вимогами GLP (85133): Формотеролу фумарат вводили через шлунковий зонд протягом 104 тижнів трьома групами мишей CD-1 по 60 самців + 60 самок при рівнях доз 0,1, 0,5 та 2,5 мг/кг/доба. Лікування не впливало на виживання. Набір маси тіла значно збільшувався при дозі 2,5 мг/кг в особин обох статей, тоді як споживання їжі збільшувалося лише у самців. Маса серця щодо маси головного мозку значно збільшувалася у самців групи високої дози, водночас у самок спостерігалася тенденція до зниження маси матки. Спостерігалася дозозалежне збільшення частоти лейоміоми матки у всіх групах самок, які отримували лікування. Частота випадків становила 0 та 6,7 % у двох контрольних групах у порівнянні з 11,7%, 18,3% та 21,7% у групах з низькою, середньою та високою дозами, відповідно. Підвищена частота виникнення гемангіоми у самок та гепатоцелюлярних пухлин у самців не вважалася пов'язаною з лікуванням.

Дослідження канцерогенності на щурах при інгаляційному введенні за вимогами GLP (91055/91056): Формотеролу фумарат вводили шляхом інгаляції протягом 104 тижнів трьома групами щурів лінії Wistar по 50 самців + 50 самок при рівнях доз 4,7, 22 та 130 мг/кг/доба. Лікування не впливало на термінальне виживання. Записи електрокардіографії показали швидку, дозозалежну тахікардію, яка досягла максимуму (до 40 %) через 10 хв після введення; середнє збільшення становило 6 %, 25 %, 26 % у самців та 7 %, 14 % і 29 % у самок при низькій, середній та високій дозі, відповідно. Збільшення абсолютної та відносної маси серця спостерігалася у тварин, які отримували високі дози, а збільшення відносної маси серця спостерігалася у тварин, які отримували середні дози. Мікроскопічне дослідження виявило підвищену, але не дозозалежну частоту міонекрозу/фіброзу у групах лікування. Ці ефекти відповідають добре відомим хронотропним ефектам β -агоністів. У самок, яким вводили високі дози, була відзначена частота випадків лейоміоми мезоваріуму (статистично не значуща в порівнянні з нульовою частотою в контрольній групі або в групах з низькою та середньою дозою), яка вважалася пов'язаною з лікуванням. Інших неопластичних ефектів у групах лікування не спостерігалася.

Збільшення кількості випадків лейоміоми матки або мезоваріуму узгоджується з відомими фармакологічними ефектами β -агоністів у гризунів, але не має клінічного значення.

Глікопіролат

Дослідження канцерогенності при інгаляційному введенні лікарських засобів у мишей за вимогами GLP (FY14-128): Глікопіролат вводили шляхом інгаляції протягом 104 тижнів трьома групами мишей B6C3F1 по 60 самців + 60 самок при рівнях доз 341, 703 та 1440 мг/кг/доба. Лікування не впливало на показник смертності.



Handwritten signature or initials.

	<p>У групах застосування середньої та високої дози спостерігалось пригнічення набору маси тіла, пов'язане з лікуванням, у порівнянні з обома контрольними групами. Проліферативних (тобто гіперпластичних, передпухлинних чи неопластичних) змін, пов'язаних із лікуванням глікопіролатом, не спостерігалось. Обмежені непухлинні ефекти у носовій порожнині та залозистому шлунку вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p><u>Дослідження канцерогенності при інгаляційному введенні лікарських засобів у щурів за вимогами GLP (FY12-072):</u> Глікопіролат вводили шляхом інгаляції трьом групам щурів лінії Спраг-Доулі по 60 самців + 60 самиць при рівнях доз 159, 317 та 652 мг/кг/доба. Дослідження було припинено достроково, через 81–82 тижні, через низьке виживання, особливо у контрольній групі самиць з введенням повітря. Набір маси тіла був пригнічений у всіх дозових групах у порівнянні з контрольними групами. Проліферативних (тобто гіперпластичних, передпухлинних чи неопластичних) змін не спостерігалось. Обмежені непухлинні ефекти у гортані та носовій порожнині були пов'язані з лікуванням.</p>
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	<p>Короткострокові або середньострокові дослідження канцерогенності не проводилися, оскільки довгострокові дослідження проводилися на двох видах тварин.</p>
<p>додаткові дослідження</p>	<p>Додаткових досліджень, за винятком тих, що описані вище, не проводилося</p>
<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p>	<p>Дослідження репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства комбінації будесоніду, формотеролу fumarату та глікопіролату не проводилися, оскільки кожна діюча речовина досліджувалася окремо.</p> <p>Кожна зі сполук продемонструвала певний потенціал впливу на репродуктивну систему та розвиток потомства при суттєвому збільшенні терапевтичної дози/експозиції або як наслідок відомої чутливості досліджуваних видів до кортикостероїдів. Очікується, що комбінація не представлятиме потенційного ризику для репродуктивної функції або розвитку при застосуванні в терапевтичній дозі.</p>
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>Будесонід</p> <p><u>Дослідження фертильності, пери- і постнатального розвитку на щурах за вимогами GLP (77060):</u> Будесонід вводили підшкірно у дозах 5, 20 та 80 мкг/кг/доба групам щурів лінії Спраг-Доулі по 30 самиць протягом 8 тижнів (за 2 тижні до спарювання, під час вагітності, до 3 тижнів після пологів) та групам по 15 самців протягом 11 тижнів (за 9 тижнів до спарювання і під час спарювання). На спарювання не впливало застосування будесоніду. Частота зачаття була трохи меншою в групі високої дози. При дозах ≥ 20 мкг/кг/доба приріст маси тіла матері знижувався разом зі зменшенням пре- та постнатального виживання при народженні та під час лактації. Низька доза, 5 мкг/кг/доба, була NOEL як для впливу на матір, так і на плід.</p>



Формотеролу фумарат

Дослідження фертильності та загальної репродуктивної функції на щурах за вимогами GLP (ARA192): Формотеролу фумарат вводили перорально в дозах 0,2, 3 та 15 мг/кг/доба групам щурів лінії Спраг-Доулі по 32 самиці за 2 тижні до спарювання, під час вагітності до дня 19 або до відлучення потомства від матері та групам по 16 самців протягом 25 тижнів (за 9 тижнів до першого періоду спарювання та впродовж до 2 тижнів після другого періоду спарювання). Дозозалежне збільшення набору маси тіла та споживання їжі спостерігалось у самців та самиць. Клінічні ознаки спостерігалися у групах застосування середньої та високої доз. Спостерігалось зниження фертильності самців у групі застосування високих доз, зниження маси яєчок та придатків яєчка. У самців групи застосування високих доз спостерігалась нездатність до спарювання. У самиць групи застосування високих доз спостерігалась збільшена тривалість вагітності. При дозі 15 мг/кг/доба спостерігалось зниження маси плода та потомства, незначне збільшення маси плаценти та частоти випадків внутрішньоутробних аномалій. При дозі 3 мг/кг/доба спостерігалось незначне збільшення маси плаценти, але частота вад розвитку була порівнянною з частотою у контрольних групах. У самиць, допущених до пологів, розмір та маса потомства були меншими у групах застосування середніх та високих доз через зниження імплантації та збільшення імплантаційних втрат та загибелі плода. У самиць, які не отримували лікування, спарених з самцями, яким вводили високі дози (2 спарювання), частота імплантації та виживання плода були знижені. NOAEL для впливу на фертильність/здатність до спарювання становила 3 мг/кг/доба, а NOAEL для розвитку плода становила 0,2 мг/кг/доба.

Глікопіролат

Дослідження фертильності та раннього ембріонального розвитку на щурах за вимогами GLP (14-764): Глікопіролат вводили підшкірно у дозах 0,1, 1 та 10 мг/кг/доба групам щурів лінії Спраг-Доулі по 25 самиць за 2 тижні до спарювання, під час вагітності до дня 6 та групам по 25 самців за 4 тижні до періоду спарювання та протягом приблизно 7 тижнів. Клінічні спостереження включали: алопецію в місці ін'єкції (10 мг/кг), зниження маси тіла та набір маси тіла на $\geq 0,1$ мкг/кг (самці) та ≥ 1 мг/кг (самиці). Лікування не впливало на здатність до спарювання, життєздатність потомства, показники фертильності у самців та масу репродуктивних органів. Співвідношення маси органів до маси тіла для яєчок було збільшено у самців, яким вводили високі дози. Спостерігалось зниження термінальної маси тіла у всіх групах самців та самиць при дозах 10 мг/кг, але без зміни маси яєчників та вагітної матки (стосовно маси тіла). NOAEL для фертильності та репродуктивної функції вважається на рівні 10 мг/кг для самців та самиць.



**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

Handwritten signature

ембріотоксичність

Будесонід

Дослідження ембріофетальної токсичності на щурах за вимогами GLP (77/АВА6/358): Будесонід вводили шляхом інгаляції у розрахункових дозах 24, 64 та 340 мкг/кг/доба групам щурів лінії Wistar по 20 самиць, починаючи з дня 6–15 вагітності. Застосування доз 24 та 64 мкг/кг/доба було пов'язане зі зменшенням маси тіла матері під час лікування, але не впливало на ріст або розвиток плода. При дозі 340 мкг/кг/доба зниження маси тіла матері було більшим і супроводжувалося невеликим, але значущим пригніченням набору маси плода; вплив на розвиток плода не спостерігався. Вплив на материнський організм спостерігався у всіх дозах, NOEL для внутрішньоутробних аномалій становила 340 мкг/кг/доба.

У окремому дослідженні ембріотоксичності на щурах за вимогами GLP (76061): будесонід вводили підшкірно у дозах 20, 100 та 500 мкг/кг/доба групам щурів лінії Спраг-Доулі по 20 самиць, починаючи з дня 6–15 вагітності. Тератогенний ефект спостерігався при дозах 100 та 500 мкг/кг/доба. Низька доза, 20 мкг/кг/доба, була NOEL для впливу на матір та плід.

У дослідженні ембріотоксичності на кроликах за вимогами GLP (76058): будесонід вводили підшкірно у дозах 5, 25 та 125 мкг/кг/доба групам Новозеландських білих кроликів по 15 самиць, починаючи з дня 6–18 вагітності. Тератогенний ефект спостерігався при дозах 25 та 125 мкг/кг/доба. Вплив на скелет спостерігався при дозі 25 мкг/кг/добу. Низька доза, 5 мкг/кг/доба, становила NOEL.

Формотеролу фумарат

Дослідження ембріофетальної токсичності на щурах за вимогами GLP (92064): формотеролу фумарат вводили шляхом інгаляції у дозах 0,004, 0,086 та 1,2 мг/кг/доба групам щурів лінії Спраг-Доулі по 23 самиці, починаючи з дня 6–15 вагітності. Спостерігалось збільшення маси тіла матері та тахікардія. Середня маса плаценти була значно збільшена у всіх дозових групах у порівнянні з контрольними групами. Значного впливу на показники потомства або серйозні та незначні вади плода не спостерігалось. Збільшення частоти варіантів розвитку скелета у групах застосування середніх та високих доз не вважалось пов'язаним з лікуванням. Висока доза, 1,2 мг/кг/доба, вважалась NOAEL.

Після дослідження підбору діапазону доз (93025) в основному дослідженні ембріотоксичності на кроликах за вимогами GLP (ARA193): формотеролу фумарат вводили перорально у дозах 0,2, 3,5 та 60 мг/кг/доба групам Новозеландських білих кроликів по 16 самиць, починаючи з дня 6–18 вагітності. Збільшення набору маси тіла матері спостерігалось на всіх рівнях доз. При високій дозі спостерігалось збільшення маси плаценти та частоти утворення підкапсульних кіст печінки у плодів. Середня доза, 3,5 мг/кг/доба, вважалась NOAEL.



ПЕРЕКЛАД
ВІРНО

fla

	<p>Глікопіролат</p> <p>Після дослідження підбору діапазону доз (14-760) в основному <u>дослідженні ембріотоксичності на щурах за вимогами GLP (14-762)</u>: Глікопіролат вводили підшкірно групам щурів лінії Спраг-Доулі по 23 самиці у дозах 0,1, 1 та 10 мг/кг/доба, починаючи з дня 6–17 вагітності. Спостерігалось тимчасове зниження споживання їжі матір'ю та набору маси тіла на всіх рівнях доз, що зберігалось у групі застосування високої дози, але не впливало на масу матки. Показники потомства та імплантації загалом були подібними між групами, але розмір потомства був на 6 % більший, а маса плода менша у групі застосування високої дози. Значущих внутрішньоутробних аномалій, пов'язаних з лікуванням, не спостерігалось. NOAEL для материнської токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства становила 1 мг/кг/доба.</p> <p>Після дослідження підбору діапазону доз (14-761) в основному <u>дослідженні ембріотоксичності на кроликах за вимогами GLP (14-763)</u>: Глікопіролат вводили підшкірно групам Новозеландських білих кроликів по 23 самиці у дозах 0,1, 1 та 10 мг/кг/доба, починаючи з дня 6–18 вагітності. У групах, яким вводили дози 1 та 10 мг/кг, спостерігалась дуже незначна кількість калу, зменшення споживання їжі та зменшення набору маси. Ознаки викиднів відзначалися у декількох кроликів, однак частота виникнення суттєво не відрізнялася між групами. У групах лікування спостерігалось зниження маси матки та розміру потомства, що пов'язано зі зниженням кількості жовтих тіл. На життєздатність плода лікування не вплинуло, але маса плода була нижчою при дозі 10 мг/кг. Внутрішньоутробних аномалій, пов'язаних з лікуванням, не спостерігалось. NOAEL для материнської токсичності становила 0,1 мг/кг, а NOAEL для токсичного впливу на розвиток потомства становила 1 мг/кг.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>Будесонід</p> <p><u>Дослідження пери- і постнатального розвитку на щурах за вимогами GLP (77077)</u>: будесонід вводили підшкірно у дозах 5, 20 та 80 мкг/кг/доба групам щурів лінії Спраг-Доулі по 20 самиць, починаючи з дня 15 вагітності до дня 21 лактації. Спостерігалось зниження приросту маси тіла матір'ю під час вагітності у групі середніх з більш вираженим ефектом у групі високих доз. У групі середніх доз спостерігалось зниження виживання плода та росту при народженні та під час лактації. Ефекти були більш виражені у групі високих доз. NOEL для негативного впливу на організм матері або плід становила 5 мкг/кг/доба.</p> <p>Формотеролу фумарат</p> <p><u>Дослідження внутрішньоутробного та постнатального розвитку щурів за вимогами GLP (93081)</u>: формотеролу фумарат вводили перорально у дозах 0,21, 0,84 та 3,4 мг/кг/доба групам щурів лінії Спраг-Доулі по 30 самиць, починаючи з дня 6 вагітності до дня 21 лактації. Спостерігалось дозозалежне збільшення набору маси тіла матері під час вагітності та лактації, а також збільшення споживання їжі. Показник втрати потомства був дещо більшим у групах середніх та високих доз. Загибель плода частіше відбувалася у неонатальний період. Маса потомства при народженні була меншою, але подібною через 3 тижні після народження.</p>



	<p>У поколінні F1 не було виявлено відмінностей у показниках розвитку та відмінностей у статевій функції або фертильності між групами. NOAEL для перинатального розвитку (самиці покоління F1) становила 0,21 мг/кг/доба. NOAEL для постнатального розвитку (самці та самиці покоління F1) становила 3,4 мг/кг/доба.</p> <p>Глікопіролат</p> <p><u>Дослідження внутрішньоутробного та постнатального розвитку щурів за вимогами GLP (14-765):</u> глікопіролат вводили підшкірно у дозах 0,1, 1 та 10 мг/кг/доба групам щурів лінії Спраг-Доулі по 24 самиці, починаючи з дня 6 вагітності до дня 21 лактації. Початкове ускладнене дихання спостерігалось у групах застосування доз 1 та 10 мг/кг у перші 2 дні після введення, але потім зникало. Алопеція та струпи у місці ін'єкції. Споживання їжі спочатку знижувалося при дозах 1 та 10 мг/кг, зберігаючись протягом усього дослідження при дозі 10 мг/кг поряд зі зниженням набору маси тіла. Лікування загалом не впливало на показники потомства та імплантації, але при дозі 10 мг/кг збільшувалася кількість випадків загибелі плода з 4 по 7 постнатальні дні, однак загальний показник виживання був подібний до контрольної групи. Мінімальне зниження маси тіла плода спостерігалось у групах 1 та 10 мг/кг на різних стадіях у постнатальні дні. Значного впливу на розвиток плода у групах лікування не спостерігалось. Не спостерігалось впливу на здатність до спарювання або фертильність для покоління F1 або етапи розвитку для покоління F2. NOAEL для материнської токсичності становила 0,1 мг/кг, а NOAEL для репродуктивної токсичності покоління F0 становила 10 мг/кг. NOAEL для репродуктивної токсичності становила також 10 мг/кг для самців та самиць покоління F1, а для токсичного впливу на розвиток потомства NOAEL становила 1 мг/кг.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	До цієї заявки не включено дослідження токсичності для нестатевозрілих тварин, оскільки препарат показаний для лікування ХОЗЛ у дорослих.
б) місцева переносимість	Спеціальних досліджень місцевої переносимості не проводилося. Однак у дослідженнях токсичності, проведених з застосуванням трьохкомпонентної комбінації та інших препаратів rMDI, не було ознак подразнення або даних мікроскопічного дослідження, які вказують на місцеве подразнення у дихальних шляхах, яке вважалося б відповідним до запропонованого клінічного застосування.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження антигенних властивостей не проводилися, оскільки не було одержано даних щодо імунологічних ефектів будесоніду, формотеролу фумарату або глікопіролату в дослідженнях токсичності повторних доз або в клінічних дослідженнях.



**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

Handwritten signature

імунотоксичність	Цільові дослідження імунотоксичності не проводилися, оскільки вважалося, що плану досліджень загальної токсичності достатньо для оцінки імунотоксичного потенціалу будесоніду, формотеролу fumarату та глікопіролату.
дослідження механізмів дії	Дослідження механізмів дії не проводилися, оскільки вважається, що основні одержані доклінічні дані, зумовлені первинною фармакологічною активністю будесоніду, формотеролу fumarату та глікопіролату.
лікарська залежність	Дослідження залежності не проводилися, оскільки не існувало переконливих доказів щодо наявності будь-якої побічної дії на центральну та периферичну нервову систему в межах фармакологічних досліджень безпечності та токсичності за повторних введень або клінічних випробувань.
токсичність метаболітів	Не проводилися цільові дослідження метаболітів будесоніду, формотеролу fumarату або глікопіролату, оскільки відомо, що всі основні метаболіти, які визначаються в людини, наявні в щурів та/або собак.
токсичність домішок	Жодних цільових досліджень домішок не було внесено до цієї Заяви про державну реєстрацію лікарського засобу. Межі для всіх перелічених органічних домішок, визначені у специфікації, базуються на межах кваліфікації в токсикологічних дослідженнях або встановлені відповідно до меж кваліфікації домішок, визначених у методичних рекомендаціях ICH.
інше	<p>Допоміжні речовини — на додаток до контрольних груп, яким вводили носій, в усіх основних дослідженнях токсичності, було проведено низку досліджень з використанням лише допоміжних речовин DSPC + кальцію хлориду:</p> <p>14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у щурів за вимогами GLP (666586) 14-денне дослідження токсичності при інгаляційному введенні лікарських засобів у собак за вимогами GLP (666591)</p> <p>У цих дослідженнях не спостерігалось значного впливу, пов'язаного з інгаляційним введенням DSPC + кальцію хлориду.</p> <p>DSPC оцінювали у таких дослідженнях генотоксичності за вимогами GLP: зворотна мутація в бактеріях (0745-2140), хромосомні аберації (0745-3110) та мікроядерний тест <i>in vivo</i> у мишей (0745-1521). Позитивних ефектів не спостерігалось.</p> <p>Для оцінки репродуктивної токсичності DSPC було проведено комплекс досліджень повторного інтраперитонеального введення DSPC:</p> <p>Дослідження фертильності та раннього ембріонального розвитку на щурах за вимогами GLP (15-803): Дослідження ембріофетальної токсичності на щурах за вимогами GLP (15-802) та дослідження підбору діапазону доз (15-783). Дослідження ембріотоксичності на кроликах за вимогами GLP (15-801) та дослідження підбору діапазону доз (15-784). Дослідження пери- і постнатального розвитку на щурах за вимогами GLP (15-804).</p>



**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

Handwritten signature

	У цих дослідженнях не було виявлено значного впливу на показники репродуктивної функції або розвитку, який би вважався пов'язаним із застосуванням DSPC.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Будесонід, глікопіролат і формотерол значною мірою забезпечують взаємодоповнюючу корисну активність при ХОЗЛ, послаблюючи запалення та бронхоконстрикцію. Оцінки фармакології безпеки вказують лише на очікувані ефекти β-агоніста та антагоніста мускаринових рецепторів. Фармакокінетичні аналізи показують, що всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення будесоніду, глікопіролату або формотеролу навряд чи будуть сильно змінені при їх комбінованому застосуванні, що мінімізує будь-які занепокоєння щодо потенційної взаємодії з іншими лікарськими засобами. Після інгаляції комбінації будесоніду, глікопіролату і формотеролу профілі токсичності, що спостерігалися, відповідали таким для глюкокортикоїдів. Через співвідношення компонентів було отримано мало доказів ефектів β-агоністів і не було доказів будь-яких ефектів, спричинених глікопіролатом. Неочікуваної токсичності допоміжних речовин або їхньої комбінації не спостерігалось. Безпека допоміжних речовин додатково підтверджується відсутністю хронічної токсичності або канцерогенності при сумісному застосуванні. Ці результати разом з повними доклінічними даними про будесонід, глікопіролат і формотерол окремо, включно з дослідженнями генетичної токсичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності, забезпечують підтвердження доклінічними даними клінічного застосування лікарського засобу ТРИКСЕО.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>/підпис/ Пол Стівен Гіффен (Paul Stephen Giffen)</p> <p>(підпис)</p> <p>Дивіться додану сторінку підпису</p> <p>(ПІБ)</p>



**ПЕРЕКЛАД
ВІРНО**

Handwritten signature

СТОРІНКА ДЛЯ ПІДПИСІВ

Ця відтворення електронного запису, підписаного електронним підписом, а ця сторінка —
представлення електронного підпису

Назва документа: додаток-29 (annex-29)		
Заголовок документа:	БРЕЗТРИ: Україна Додаток-29 — червень 2022 р. (BREZTRI: Ukraine Annex 29 – June 2022)	
ІН документа:	ІН документа 004871059	
Версія:	НАЙНОВІША ПОТОЧНА ЗАТВЕРДЖЕНА ВЕРСІЯ 4.0	
Дата на сервері (дд.мм.рррр гг:хх часова зона UTC)	За підписом	Значення підпису
23.09.2022 14:55 UTC	Пол Гіффен (Paul Giffen)	Авторське затвердження

Примітки: (1) Деталі документа відповідають інформації, що зберігається в системі управління документацією ANGEL компанії АстраЗенека.

