

## Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ВІЗИН® КОМФОРТ
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.  Референтний лікарський засіб: Візин Іксин, краплі очні, розчин 0,5 мг/мл (Johnson&Johnson GmbH, Germany/Джонсон і Джонсон ГмбХ, Німеччина. Номер реєстраційного посвідчення 6341712.00.00).
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні      якщо ні, обґрунтувати
<b>2. Фармакологія:</b>	
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
<b>3. Фармакокінетика:</b>	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
<b>4. Токсикологія:</b>	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Досліджуваний лікарський засіб Тетризолін, 0,05 %, краплі очні (виробництва Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія) та зареєстрований референтний лікарський засіб Візин® Visine® Classic 0,05 %, краплі очні (виробництва Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія).</p> <p>План досліджень включав такі положення.</p> <p>Тварини: миші обох статей (10 самців та 10 самок у кожній групі; загальна кількість – 180 тварин, 20 з них – контрольна група), нелінійні, початкова середня маса тіла 21–24 г.</p>



	<p>Шлях введення: інстиляції в око за допомогою капілярної трубки.</p> <p>Частота введення: 1 раз на добу шляхом повторних субкон'юнктивальних інстиляцій протягом 4 годин з інтервалами по 30 хвилин до досягнення необхідної дози. Введені дози становили 2,5, 5,0, 7,5 та 10,0 мг/кг.</p> <p>Тварин розподілили у групи випадковим чином методом рандомізації. Для дослідження кожної дози препарату використовували групи по 10 тварин різної статі. Крім того, використовували подібні за кількістю контрольні групи тварин кожної статі, яким таким самим шляхом вводили еквівалентну кількість води для ін'єкцій.</p> <p>Період спостереження становив 14 днів.</p> <p>Зареєстровані показники: летальність, час загибелі тварин, симптоми отруєння, щоденне спостереження за загальним станом і поведінкою, маса тіла, споживання корму та води, аутопсія та макроскопічний опис загиблих та всіх виживших тварин наприкінці дослідження (евтаназію проводили шляхом передозування ефіру), визначення масових коефіцієнтів внутрішніх органів.</p> <p><u>Результати:</u> Під час дослідження гострої токсичності на гризунах при інстиляції в око половинну летальну дозу (LD<sub>50</sub>) досліджуваного та референтного препаратів не визначено.</p> <p>Клінічна картина інтоксикації при застосуванні двох препаратів була однаковою. Препарати спричинили основні побічні ефекти з боку органів зору – сльозотеча та птоз.</p> <p>Стан тварин, виживших після введення препаратів, нормалізувався протягом 1 доби. Надалі він не відрізнявся від такого в контрольній групі. При аутопсії тварин через 14 днів після одноразового введення обох препаратів не виявлено залишкових ефектів, пов'язаних із перенесеною інтоксикацією.</p> <p>Проведені дослідження свідчать про відсутність відмінностей між генеричним препаратом і зареєстрованим референтним препаратом щодо гострої токсичності.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб Тетризолін, 0,05 %, краплі очні (виробництва Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія) та зареєстрований референтний лікарський засіб Візин® Класичний 0,05 %, краплі очні (виробництва Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія).</p> <p>Дизайн досліджень включав такі положення.</p> <p>Тварини: щури обох статей (15 самців та 15 самок у кожній групі; загальна кількість – 150 тварин, 30 з них – контрольна група), нелінійні, початкова середня маса тіла 216 ± 4,2 г.</p> <p>Шлях введення: інстиляції в око за допомогою капілярної трубки.</p> <p>Дози:</p>



Доза 1 – 0,0125 мг/кг або об'єм 25 мкл (максимальна терапевтична доза для людини, враховуючи коефіцієнт конверсії дози для щурів 5.9).

Доза 2 – 0,125 мг/кг або 250 мкл (перевищує у ~ 60 разів максимальну добову дозу).

Частота введення: 3 рази на добу протягом 30 днів.

Після завершення введення тварини всіх груп були вбиті шляхом передозування ефіру та направлені на аутопсію та патоморфологічне дослідження.

Реєстрація показників

Загальний стан оцінювали під час щоденного обстеження тварин. Зважування, вимірювання ректальної температури та споживання води і корму проводили раз на тиждень та після експерименту. Фізіологічні дослідження проводили до, під час та наприкінці дослідження. Гематологічні та біохімічні аналізи проводили через 30 днів після початку дослідження. Макроскопічне та гістологічне дослідження внутрішніх органів проводили посмертно після закінчення експерименту.

Результати

У результаті проведених досліджень з порівняння підгострої токсичності досліджуваного лікарського засобу Тетризолін 0,05 %, краплі очні (виробництва Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія) порівняно із зареєстрованим референтним лікарським засобом Візин® Класичний 0,05 %, краплі очні (виробництва Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія) після інстиляції в очі аутбредним щурам були встановлені наведені нижче результати.

Експериментальні тварини однаково добре перенесли введення досліджуваного та референтного лікарського засобу: не спостерігалось летальності протягом усього дослідження. Протягом усього дослідження у піддослідних тварин не було зафіксовано клінічних ознак інтоксикації. Дія цих засобів у досліджуваних дозах не характеризується зміною рухової активності. Інстиляція в очі цих лікарських засобів не впливає на систолічний артеріальний тиск і суттєво не змінює частоту серцевих скорочень. Досліджувані лікарські засоби в обох дозах не чинили значного впливу на показники аналізу сечі.

Виявлено вплив цих лікарських засобів на органи зору, що призводить до сльозотечі безпосередньо після введення. Протягом 30-денного спостереження у тварин контрольної та експериментальної груп не спостерігалось набряку або гіперемії слизових оболонок.

При аналізі даних щодо маси тіла піддослідних тварин не встановлено впливу досліджуваних лікарських засобів на збільшення маси тіла тварин у всіх групах.

У цьому дослідженні не виявлено суттєвого впливу досліджуваних лікарських засобів на гематологічні показники.



	<p>При біохімічному аналізі крові не виявлено відхилень у тварин, які отримували лікарські засоби, порівняно з контрольними.</p> <p>Таким чином, на підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що досліджуваний лікарський засіб Тетризолін 0,05 %, краплі очні, виробництва Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія, має такі самі загальні токсичні властивості, що і зареєстрований референтний лікарський засіб Візин® Класичний 0,05 %, краплі очні, виробництва Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія, і є еквівалентним щодо токсичності.</p>
3) Генотоксичність:	
<i>in vitro</i>	
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) Канцерогенність:	
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
б) місцева переносимість	<p><b>Дослідження можливої місцевої подразнювальної дії</b></p> <p>В експерименті на шиншилових кролях з інтактними очима визначали місцеву подразнювальну дію лікарського засобу Тетризолін 0,05 %, краплі очні (виробництва Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія), та зареєстрованого референтного лікарського засобу Візин® Класичний 0,05 %, краплі очні (виробництва Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія), шляхом інстиляції цих препаратів у кон'юнктивальну порожнину. Подразнювальний ефект оцінювали візуально за можливою появою, тяжкістю та тривалістю гіперемії та набряку кон'юнктиви, блефароспазму, слезотечі та впливу на роги́вку.</p>



Було сформовано три групи кролів по 10 тварин обох статей у кожній групі. Тваринам першої групи щодня закапували препарат Тетризолін 0,05 % по 1 краплі 3 рази на добу (150 мкл або 0,075 мг тетризоліну) протягом 10 днів. Тваринам другої групи, відповідно, закапували препарат Візін® Класичний по 1 краплі 3 рази на добу (150 мкл або 0,075 мг тетризоліну) протягом 10 днів. Ця доза (~0,03 мг/кг) у 14 разів перевищувала максимальну добову терапевтичну дозу 0,0021 мг/кг маси тіла людини. Третю групу кролів використовували як контроль. Тваринам цієї групи закапували в око стерильний ізотонічний розчин хлориду натрію по 1 краплі 3 рази на добу протягом 10 днів.

Виявлено, що після щоденного триразового введення препаратів у кон'юнктивальний мішок кролів протягом 10 днів слизова оболонка кон'юнктиви та склери у тварин експериментальних груп не відрізнялася у межах групи та від слизової оболонки очей тварин контрольної групи. Змін у стані зіниці не виявлено. Препарати не спричиняли у кролів набряку повік, помутніння рогівки, сльозотечі, токсикодермії та кон'юнктивіту.

Після інстиляції препаратів Тетризолін і Візін® Класичний у кон'юнктивальний мішок кролів на 8–9-й день у деяких тварин (по 2 у кожній експериментальній групі) з'явилася помірна гіперемія кон'юнктиви. Усі явища подразнення зникли через 1–2 години після третьої інстиляції препаратів. Інстиляція крапель досліджуваних препаратів спричинила слабо виражену транзиторну гіперемію кон'юнктиви очного яблука та незначний блефароспазм у разі тривалого застосування. Сльозотечі, набряку кон'юнктиви та змін рогівки не спостерігалось. Більше того, при гістологічному дослідженні ділянок кон'юнктиви та рогівки закапаних краплями очей кролів не виявлено патологічних змін запального або будь-якого іншого характеру. Через 6 годин після відміни препаратів усі ознаки подразнення зникли.

Після завершення дослідження візуальне обстеження не виявило відмінностей між очима тварин контрольної та експериментальної груп щодо стану повік, рогівки, райдужки та кришталика. Спостереження свідчать про відсутність місцевої подразнювальної дії досліджуваних препаратів.

Встановлено, що після повторної інстиляції в очі дорослим кролям лікарські засоби Тетризолін і Візін® Класичний не чинять резорбтивно-токсичної та місцевопозрадної дії.

Біомікроскопічні дослідження продемонстрували, що щоденні 3-разові інстиляції очних крапель Тетризолін і Візін® Класичний протягом 10 днів не спричиняють токсичних та алергічних реакцій з боку тканин очей кролів.

Гістологічні дослідження підтвердили, що патологічних змін рогівки не було виявлено після інстиляції препарату протягом 10 днів. Також не виявлено патологічних змін фіброзної капсули



та внутрішніх оболонок очей кролів. Не були порушені епісклери та склери, а також характер структури їх колагену.

Кут передньої камери був відкритим, а трабекула незміненою.

Також не виявлено патологічних змін райдужної оболонки, малюнок і забарвлення райдужної оболонки та ширина зіниці були однаковими в очах тварин експериментальних і контрольної груп.

Не виявлено будь-яких патологічних змін судинної оболонки, сітківки та зорового нерву.

Таким чином, встановлено, що тривалі інстиляції очних крапель Тетризолін та Візин® Класичний добре переносяться тканинами очей кролів і не спричиняє токсико-алергічних реакцій. Досліджуваний лікарський засіб Тетризолін 0,05 % і зареєстрований референтний лікарський засіб Візин® Класичний 0,05 %, краплі очні, є еквівалентними за токсичністю щодо місцевої подразнювальної дії.

#### **Дослідження короткострокової переносимості**

Мета даного GLP-дослідження полягала в оцінці подразнення очей при застосуванні досліджуваних препаратів (досліджуваний препарат 1: Візин AR з 0,01 % BVU3, досліджуваний препарат 2: Візин AR) після чотирьох інстиляцій в очі кролів.

У нижній кон'юнктивальний мішок обох очей кожної тварини закапували 0,1 мл відповідного досліджуваного препарату. Після інстиляції приблизно 1 секунду утримували закритими повіки. Введення проводили кожній групі тварин 4 рази з інтервалом у 2 години в день 1. Реєстрували макроскопічні ознаки, а потім проводили обстеження за допомогою щілинної лампи приблизно через 30 хвилин після кожного інтервалу між введенням препаратів. Фарбування флюоресцеїном при дослідженні за допомогою щілинної лампи проводили після 4-го введення досліджуваного препарату.

Результати: У дослідних та контрольних групах не було виявлено будь-яких змін при макроскопічному дослідженні або дослідженні за допомогою щілинної лампи.

Висновок: виходячи з відсутності будь-яких відмінностей між дослідною групою та контрольною групою, у якій не застосовували препарати, досліджуваний препарат 1 і досліджуваний препарат 2 виявилися неподразнюючими речовинами.

7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-



лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-

5. Висновки щодо доклінічного вивчення

Експериментальні дослідження гострої та підгострої токсичності досліджуваного лікарського засобу Тетризолін 0,05 %, краплі очні (виробництва Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія), були проведені в порівнянні з зареєстрованим референтним лікарським засобом Візин® Класичний 0,05 %, краплі очні (виробництва Janssen Pharmaceutica NV, Бельгія).

За результатами токсикометрії одноразової (гострої) дії не визначено LD<sub>50</sub>. За даними спостереження за піддослідними тваринами протягом 14 днів після одноразового введення, а також за даними аутопсії не виявлено суттєвих відмінностей від тварин контрольної групи. Подібність обох досліджуваних препаратів щодо показників гострої токсичності, однаковий характер інтоксикації та відсутність макро- та мікроскопічно виявлених ознак ураження внутрішніх органів при застосуванні обох досліджуваних препаратів дають підстави для висновку, що склад препаратів є еквівалентним щодо токсичності за показниками гострої токсичності.

Результати досліджень підгострої токсичності генеричного препарату, що включали інстиляції в очі щурів обох статей тетризоліну дозами 0,0125 та 0,125 мг/кг 1 раз на добу протягом 30 днів порівняно з референтним препаратом, показали, що препарати не впливають на споживання корму тваринами, не чинять значного впливу на гематологічні та біохімічні показники та не змінюють активність тварин. При патоморфологічному дослідженні не виявлено будь-яких змін внутрішніх органів, що свідчать про побічні ефекти препаратів. Згідно з результатами морфологічних та гістологічних досліджень, інстиляція в очі щурів характеризується доброю переносимістю та безпекою цих препаратів у досліджуваних дозах.

Величину змін фізіологічних показників, спричинених застосуванням досліджуваного лікарського засобу, порівнювали з подібними змінами після застосування референтного лікарського засобу.

У всіх дослідженнях ступінь зміни показників, спричиненої обома лікарськими засобами, була практично однаковою: в жодному випадку не спостерігалось значних відмінностей між препаратами. Це дає підстави припустити, що в умовах експерименту середньої тривалості на щурах обидва препарати у дозах 0,0125 та 0,125 мг/кг є майже еквівалентними щодо токсичності.

У дослідженні місцевої токсичності було встановлено, що після щоденного триразового введення препаратів у кон'юнктивальний



	мішок кролів протягом 10 днів слизова оболонка кон'юнктиви та склер у кролів експериментальних груп не відрізнялась у межах групи та від очей тварин контрольної групи.
--	---

**Представник Заявника МакНіл Продакс Лімітед, Англія  
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна**

**Спеціаліст відділу реєстрації  
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна  
Косянчук М.В.**





### Звіт про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВІЗИН® КОМФОРТ
2. Заявник	МакНіл Продактс Лімітед, Англія
3. Виробник	Янссен Фармацевтика НВ, Бельгія Синерджи Хелс Еде Б. В., Нідерланди
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.  Референтний лікарський засіб: Візин Іксин, краплі очні, розчин 0,5 мг/мл (Johnson&Johnson GmbH, Germany/Джонсон і Джонсон ГмбХ, Німеччина. Номер реєстраційного посвідчення 6341712.00.00).
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № СО-161103095739-VCCT. Одноцентрове рандомізоване контрольоване дослідження з метою оцінки ефективності двох безрецептурних препаратів очних крапель за участю здорових дорослих з почервонінням очей.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Дата першого включення: 28 червня 2017 р. Дата завершення останнім досліджуваним: 21 липня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 120 пацієнтів. Фактична: Загалом 120 пацієнтів було рандомізовано для отримання кожним з них двох з трьох препаратів подвійно сліпим методом: 41 рандомізовано у групу закапування препарату очних крапель Оригінальний RQ42 в одне око та препарату очних крапель AR RQ42 в друге око; 38 рандомізовано у групу закапування препарату Оригінальний RQ42 в одне око та препарату очних крапель Візин Оригінальний (Visine Original) в друге око; 41 рандомізовано в групу закапування препарату AR RQ42 в одне око та препарату Візин Оригінальний в друге око. Загалом, дані 120 пацієнтів було включено в аналіз усіх досліджуваних, які отримали лікування (ITT), та аналіз безпеки.



10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження було продемонструвати терапевтичну еквівалентність двох досліджуваних безрецептурних (ОТС) препаратів очних крапель для зменшення почервоніння очей та наявного на ринку ОТС препарату очних крапель для зменшення почервоніння при застосуванні здоровим дорослим пацієнтам з почервонінням очей.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове подвійно сліпе збалансоване дослідження з неповною блоковою рандомізацією у трьох групах
12. Основні критерії включення	Здорові досліджувані віком від 18 років, які відповідали критеріям включення, що включали двостороннє легке або помірне почервоніння очей, застосування місцевих судинозвужувальних засобів в анамнезі або бажання застосовувати місцеві судинозвужувальні засоби для зменшення почервоніння протягом попередніх 6 місяців та стан очей у межах норми.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Оригінальний PQ42, краплі очні: тетрагідрозолін 0,05 %; гліцерин 0,40 %, 1–2 краплі у відповідне око кожні 4,5 години (загалом три дози), місцеве застосування. AR PQ42, краплі очні: тетрагідрозолін 0,05 %; гліцерин 0,20 %, гіпромелоза 0,2 %, поліетиленгліколь 400 1,0 %, 1–2 краплі у відповідне око кожні 4,5 години (загалом три дози), місцеве застосування.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Візин Оригінальний (Visine Original), краплі очні: тетрагідрозолін 0,05 %, 1–2 краплі у відповідне око кожні 4,5 години (загалом три дози), місцеве застосування.
15. Супутня терапія	Загалом 101 (84,2 %) пацієнт повідомив про застосування одного або декількох супутніх лікарських засобів. Найчастіше повідомлялося про такі супутні лікарські засоби: полівітаміни (20,8 %), метформін (15,0 %), аспірин (12,5 %), лізиноприл (10,8 %), вітамін D3 (10,8 %), симвастатин (8,3 %), амлодипін (7,5 %), аторвастатин (6,7 %), гідрохлоротіазид (5,8 %), ібупрофен (5,8 %), левотироксин (5,8 %), вітамін D (5,8 %) та вітамін C (5,0 %).
16. Критерії оцінки ефективності	Клініцисти оцінювали почервоніння очей за 5-бальною шкалою від 0 = відсутність до



	<p>4 = надзвичайно тяжке, допускаючи прирощення на 0,5. Пацієнти оцінювали комфортний стан очей за шкалою від 0 (дуже некомфортно) до 10 (дуже комфортно), а також заповнювали анкету пацієнта.</p> <p>Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна почервоніння від вихідного рівня через 60 секунд після першого закапування препарату.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- зміна почервоніння від вихідного рівня через 30 секунд після першого закапування;</li> <li>- зміна почервоніння від вихідного рівня через 2 хвилини після першого закапування;</li> <li>- зміна комфортного стану очей від вихідного рівня приблизно через 60 секунд після першого закапування;</li> <li>- зміна комфортного стану очей від вихідного рівня приблизно через 10 годин після першого закапування;</li> <li>- зміна комфортного стану очей від вихідного рівня приблизно через 12 годин після першого закапування;</li> <li>- дані анкети пацієнта в кожен момент збору даних.</li> </ul> <p>Анкета пацієнта оцінювала сенсорні переваги споживача і включала п'ять запитань на вихідному рівні та сім запитань через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування препарату.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Обстеження органів зору було виконано на вихідному рівні, а також приблизно через 24 години після першого закапування препарату. Безпеку контролювали та оцінювали шляхом реєстрації, оцінки та аналізу побічних явищ.</p>
18. Статистичні методи	<p>Аналізи ефективності ґрунтувалися на даних вибірки пацієнтів, які отримали лікування, та включали дані всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.</p> <p>Підсумкові статистичні дані були надані для кінцевих точок ефективності за групою лікування.</p> <p>Зміну почервоніння від вихідного рівня через 60 секунд після першого закапування очних крапель аналізували за допомогою аналізу змішаного ефекту коваріаційної моделі. Модель аналізу включала лікування як фактор та ступінь почервоніння на вихідному рівні як коваріату.</p> <p>Внутрішньосуб'єктну кореляцію обчислювали шляхом включення суб'єкта як випадковий ефект.</p>



Обчислювали скориговане середнє значення для кожного препарату та різницю між препаратами. Розраховували 95 % довірчий інтервал (ДІ) для середніх значень різниці.

95 % ДІ для різниці між досліджуваним препаратом і референтним препаратом (досліджуваний препарат - референтний препарат) порівнювали із попередньо визначеним інтервалом еквівалентності (-0,22, 0,44).

Показник оцінки почервоніння також аналізували при аналізі відповіді на лікування. Пацієнта, який відповів на лікування, визначали як пацієнта, у якого показник оцінки через 60 секунд після першого закапування очей був меншим, ніж на вихідному рівні. Розділену на дві частини відповідь аналізували за допомогою узагальненої лінійної моделі. Модель аналізу включала лікування як фактор. Внутрішньосуб'єкту кореляцію обчислювали за методом узагальненого оціночного рівняння.

Для кожного препарату розраховували скориговану частку пацієнтів, які відповіли на лікування, співвідношення шансів (досліджувані препарати/референтний препарат) та 95 % ДІ для співвідношення шансів.

95 % ДІ для співвідношення шансів (досліджуваний препарат/референтний препарат) порівнювали із попередньо визначеним інтервалом еквівалентності (0,80, 1,25).

Зміну почервоніння від вихідного рівня через 60 секунд після першого закапування підсумовували за лікуванням та кожною з таких підгруп: стать, вікова група (18–64 роки,  $\geq 65$  років) і раса (європеїдна, неєвропеїдна). Підсумок статистичних даних було надано у кожній підгрупі.

Зміну почервоніння очей від вихідного рівня в інші моменти часу аналізували у такий самий спосіб, як і для аналізу первинної кінцевої точки.

Зміна комфортного стану очей від вихідного рівня в кожен момент часу оцінки після вихідного рівня аналізували окремо у такий самий спосіб, як і для аналізу первинної кінцевої точки.

Дані анкети пацієнта було узагальнено з використанням таблиць частоти на основі категорії вихідної відповіді, а також комбінованих двох найбільш частих категорій у кожен момент збору



даних. Зведені статистичні дані також були надані в кожен момент збору даних.

Аналіз безпеки ґрунтувався на даних вибірки для аналізу безпеки, яка включала усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.

Побічні ефекти були узагальнені за допомогою кодування Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) таким чином:

- кількість та відсоток пацієнтів, у яких спостерігаються побічні ефекти, що виникли під час лікування;
- найбільш часті побічні ефекти, що виникли під час лікування ( $\geq 5\%$  в одній або декількох послідовностях лікування);
- кількість та відсоток пацієнтів з побічними ефектами, що виникли під час лікування, за ступенем тяжкості;
- кількість та відсоток пацієнтів, які припинили дослідження через побічні ефекти;
- кількість та відсоток пацієнтів, у яких спостерігалися серйозні побічні ефекти;
- кількість та відсоток пацієнтів, у яких спостерігалися пов'язані з лікуванням побічні ефекти (зв'язок із досліджуваним препаратом позначено як можливий, ймовірний або дуже ймовірний). Побічні ефекти з невідомим зв'язком із лікуванням враховувались як пов'язані з лікуванням;
- кількість та відсоток пацієнтів з пов'язаними з лікуванням побічними ефектами за ступенем тяжкості.

Дані пацієнтів враховували лише один раз для кожного класу системи органів та терміну переважного використання.

Побічними явищами, що виникли під час лікування, були такі, дата та час початку яких співпадали з датою та часом введення досліджуваного препарату або виникали після цього.

Кількість пацієнтів з побічними ефектами, що виникли під час лікування, також підсумовували за статтю, віковою групою (18–64 роки,  $\geq 65$  років) та расою (європеїдна, неєвропеїдна).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Вік пацієнтів знаходився у діапазоні від 20 до 89 років, а середній вік становив 56,4 року. Загалом



	<p>62,5 % пацієнтів належали до жіночої статі, 92,5 % належали до європеїдної раси, а 90,8 % пацієнтів не належали до іспаномовної та латиноамериканської етнічних груп. Не спостерігалось клінічно значущих відмінностей між послідовностями лікування за будь-якою з демографічних характеристик.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>На вихідному рівні середній показник почервоніння очей становив 1,64 у групі, яка згодом отримувала препарат Візин Оригінальний, 1,66 у групі, яка згодом отримувала препарат Оригінальний PQ42, і 1,76 у групі, яка згодом отримувала препарат AR PQ42.</p> <p>За результатами рекомендованого FDA аналізу первинної кінцевої точки, через 60 секунд після першого закапування очних крапель, скориговане середнє значення зміни від вихідного рівня показника почервоніння очей становила 0,31 в очах, в які закапували препарат Візин Оригінальний, 0,27 в очах, в які закапували препарат Оригінальний PQ42 та 0,32 в очах, в які закапували AR PQ42. 95 % ДІ для середньої різниці між препаратами Оригінальний PQ42 та Візин Оригінальний становив (-0,140, 0,055), а 95 % ДІ для середньої різниці між препаратами AR PQ42 та Візин Оригінальний – (-0,086, 0,107 ). Обидва 95 % ДІ знаходились у межах попередньо визначеного інтервалу еквівалентності (-0,22, 0,44). Результати аналізу в підгрупах за статтю, віковою групою (18–64 роки, ≥ 65 років) та расою (європеїдна, неєвропеїдна) були однорідними із загальними результатами у підгрупах достатнього розміру.</p> <p>Як додатковий метод оцінки еквівалентності також був проведений аналіз даних пацієнтів, які відповіли на лікування, щодо первинної кінцевої точки, показника оцінки почервоніння очей через 60 секунд. За результатами даного аналізу, 95 % ДІ для співвідношення шансів при застосуванні препаратів очних крапель Оригінальний PQ42 та Візин Оригінальний становив (0,539, 1,411), а 95 % ДІ для співвідношення шансів при застосуванні препаратів очних крапель AR PQ42 та Візин Оригінальний становив (0,552, 1,368). Жоден з 95 % ДІ не знаходився у межах попередньо визначеного інтервалу еквівалентності (0,80, 1,25). Важливо</p>



зазначити, що це дослідження не було достатньо потужним для такої оцінки.

Для первинної кінцевої точки (середнє значення зміни почервоніння очей від вихідного рівня через 60 секунд) межа еквівалентності була встановлена відповідно до метааналізу історичних даних щодо препарату Візин Оригінальний/Класичний. Розмір вибірки визначали, виходячи з цієї межі еквівалентності.

Через 30 секунд після першого закапування очних крапель, скориговане середнє значення зміни від вихідного рівня показника почервоніння очей становило 0,10 для очей, у які закапували препарат Візин Оригінальний, 0,09 для очей, у які закапували препарат Оригінальний PQ42, та 0,11 для очей, у які закапували препарат AR PQ42. Через 2 хвилини після першого закапування очних крапель скориговане середнє значення зміни від вихідного рівня показника почервоніння очей становило 0,88 для очей, у які закапували препарат Візин Оригінальний, 0,80 для очей, у які закапували препарат Оригінальний PQ42, і 0,83 для очей, у які закапували препарат AR PQ42 .

На вихідному рівні середній показник комфортного стану очей становив 6,0 в очах, у які згодом закапували препарат Візин Оригінальний, 5,9 в очах, у які згодом закапували препарат Оригінальний PQ42, і 5,8 в очах, у які згодом закапували препарат AR PQ42. Через 60 секунд після першого закапування очних крапель скориговане середнє значення зміни від вихідного рівня комфортного стану очей становила -1,4 для очей, у які закапували препарат Візин Оригінальний, -1,1 для очей, у які закапували препарат Оригінальний PQ42, та -1,2 для очей, у які закапували препарат AR PQ42. Через 10 годин після першого закапування очних крапель скориговане середнє значення зміни від вихідного рівня комфортного стану очей становила -1,4 для очей, у які закапували препарат Візин Оригінальний, -1,7 для очей, у які закапували препарат Оригінальний PQ42, та -1,6 для очей, у які закапували препарат AR PQ42. Через 12 годин після першого закапування очних крапель скориговане середнє значення зміни від вихідного рівня комфортного стану очей становила -1,4 для очей, у які закапували препарат



Візин Оригінальний, -1,5 для очей, у які закапували препарат оригінальний PQ42, і -1,6 для очей, у які закапували препарат AR PQ42.

Згідно з результатами анкети пацієнта, спостерігалось помітне покращення порівняно з вихідним рівнем відчуття пацієнтами зволоження очей при застосуванні всіх препаратів. Не спостерігалось клінічно важливих відмінностей між препаратами у відповідях на твердження «Відчувається зволоження моїх очей» на вихідному рівні та через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування. На вихідному рівні, перед застосуванням препарату, відсоток пацієнтів, які цілком або певною мірою погодились, становив 39,2 % щодо препарату Візин Оригінальний, 44,3 % щодо препарату Оригінальний PQ42 та 36,6 % щодо препарату AR PQ42. Через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування відсоток пацієнтів, які цілком або певною мірою погодились з цим твердженням, становив щонайменше 73,4 % щодо препарату Візин Оригінальний, 75,9 % щодо препарату Оригінальний PQ42 та 70,7 % щодо препарату AR PQ42.

Щонайменше 64 % пацієнтів відчували освіження очей через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування всіх препаратів. Не спостерігалось клінічно важливих відмінностей між препаратами у відповідях на твердження «Відчувається освіження моїх очей» через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування. Через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування відсоток пацієнтів, які цілком або певною мірою погодились із твердженням «Відчувається освіження моїх очей», становив щонайменше 65,8 % щодо препарату Візин Оригінальний, 67,1 % щодо препарату Оригінальний PQ42 та 64,6 % щодо препарату AR PQ42.

При застосуванні всіх препаратів спостерігалось покращення порівняно з вихідним рівнем у відчутті пацієнтів, що зовнішній вигляд очей надає їм впевненості при наблизенні до оточуючих. Покращення було більшим при застосуванні двох препаратів PQ42. Не спостерігалось клінічно важливих відмінностей між препаратами у відповідях на твердження «Зовнішній вигляд моїх



очей надає мені впевненості при наближенні до оточуючих» на вихідному рівні та через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування. На вихідному рівні перед застосуванням препарату відсоток пацієнтів, які цілком або певною мірою погодились, становив 68,4 % щодо препарату Візин Оригінальний, 62,0 % щодо препарату Оригінальний PQ42 та 57,3 % щодо препарату AR PQ42. Через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування відсоток пацієнтів, які цілком або певною мірою погодились з цим твердженням, становив щонайменше 70,9 % щодо препарату Візин Оригінальний, 70,9 % щодо препарату Оригінальний PQ42 та 68,3 % щодо препарату AR PQ42.

В окремі моменти часу при застосуванні двох препаратів PQ42 спостерігалось покращення порівняно з вихідним рівнем у відчутті пацієнтів, що зовнішній вигляд їх очей свідчить, як вони насправді почуваються. Не спостерігалось клінічно важливих відмінностей між препаратами у відповідях на твердження «Зовнішній вигляд моїх очей може показати, як я почуваюсь» на вихідному рівні та через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування. На вихідному рівні перед застосуванням препарату кількість пацієнтів, які цілком або певною мірою погодились, становила 70,9 % щодо препарату Візин Оригінальний, 69,6 % щодо препарату Оригінальний PQ42 та 63,4 % щодо препарату AR PQ42. Через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування відсоток пацієнтів, які цілком або певною мірою погодились з цим твердженням, становив щонайменше 67,1 % щодо препарату Візин Оригінальний, 68,4 % щодо препарату Оригінальний PQ42 та 64,6 % щодо препарату AR PQ42.

При застосуванні всіх препаратів спостерігалось покращення порівняно з вихідним рівнем у відчутті пацієнтів, що їх очі виглядають здоровими. Не спостерігалось клінічно важливих відмінностей між препаратами у відповідях на твердження «Мої очі виглядають здоровими» на вихідному рівні та через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування. На вихідному рівні перед застосуванням препаратів відсоток пацієнтів, які цілком або певною мірою погодились, становив



75,9 % щодо препарату Візин Оригінальний, 73,4 % щодо препарату Оригінальний PQ42 та 70,7 % щодо препарату AR PQ42. Через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування відсоток пацієнтів, які цілком або певною мірою погодились з цим твердженням, становив щонайменше 77,2 % щодо препарату Візин Оригінальний, 74,7 % щодо препарату Оригінальний PQ42 та 75,6 % щодо препарату AR PQ42.

Понад 60 % пацієнтів відчували прохолоду з боку очей через 2 хвилини після першого закапування всіх препаратів. Не спостерігалось клінічно важливих відмінностей між препаратами у відповідях на твердження «Мої очі відчувають прохолоду» через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування. Через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування відсоток пацієнтів, які цілком або певною мірою погодились із твердженням «Мої очі відчувають прохолоду», становив щонайменше 49,4 % щодо препарату Візин Оригінальний, 50,6 % щодо препарату Оригінальний PQ42 та 46,3 % щодо препарату AR PQ42.

При застосуванні всіх препаратів спостерігалось покращення порівняно з вихідним рівнем у відчутті пацієнтів, що їх очі виглядають сяючими. Не спостерігалось клінічно важливих відмінностей між препаратами у відповідях на твердження «Мої очі виглядають сяючими» на вихідному рівні та через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування. На вихідному рівні перед закапуванням препарату для твердження «Мої очі виглядають сяючими» відсоток пацієнтів, які цілком або певною мірою погодились, становив 27,8 % щодо препарату Візин Оригінальний, 26,6 % щодо препарату Оригінальний PQ42 та 29,3 % щодо препарату AR PQ42. Через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування відсоток пацієнтів, які цілком або певною мірою погодились з цим твердженням, становив щонайменше 40,5 % щодо препарату Візин Оригінальний, 35,4 % щодо препарату Оригінальний PQ42 та 35,4 % щодо препарату AR PQ42.

Був проведений post-hoc аналіз зміни від вихідного рівня відповідей на п'ять запитань анкети пацієнта, які включали відповіді на вихідному рівні, а також



через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин. Значення Р визначали на основі парного t-критерію.

Щодо запитання «Відчувається зволоження моїх очей», застосування усіх трьох препаратів очних крапель було пов'язано зі статистично значущим ( $p < 0,001$ ) покращенням через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування порівняно з вихідним рівнем.

Щодо запитання «Зовнішній вигляд моїх очей надає мені впевненості при наближенні до оточуючих», застосування препарату AR PQ42 було пов'язано зі статистично значущим ( $p < 0,044$ ) покращенням через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування порівняно з вихідним рівнем, а застосування препарату Оригінальний PQ42 було пов'язано зі статистично значущим ( $p = 0,002$ ) покращенням через 10 годин після першого закапування порівняно з вихідним рівнем.

Щодо запитання «Зовнішній вигляд моїх очей може показати, як я насправді почуваюсь», застосування препарату AR PQ42 було пов'язано зі статистично значущим ( $p < 0,038$ ) покращенням через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування порівняно з вихідним рівнем.

Щодо запитання «Мої очі виглядають здоровими», застосування препарату очних крапель Візин Оригінальний було пов'язано зі статистично значущим ( $p < 0,016$ ) покращенням порівняно з вихідним рівнем через 2 хвилини та 12 годин після першого закапування, препарату Оригінальний PQ42 – зі статистично значущим ( $p < 0,034$ ) покращенням порівняно з вихідним рівнем через 10 і 12 годин після першого закапування, а препарату AR PQ42 – зі статистично значущим ( $p = 0,023$ ) покращенням порівняно з вихідним рівнем через 12 годин після першого закапування.

Щодо запитання «Мої очі виглядають сяючими», застосування препаратів очних крапель Візин Оригінальний та Оригінальний PQ42 було пов'язано зі статистично значущим ( $p < 0,042$ ) покращенням порівняно з вихідним рівнем через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування, а застосування препарату PQ42 – зі статистично значущим ( $p < 0,049$ ) покращенням через 2 хвилини та 10 годин після першого закапування порівняно з вихідним рівнем.



21. Результати безпеки	Усі досліджувані препарати добре переносилися, будь-яких проблем щодо безпеки не виявлено. Побічних явищ не зареєстровано.
22. Висновок (заклучення)	<p>У даному дослідженні продемонстровано, що препарати Оригінальний PQ42, краплі очні та AR PQ42, краплі очні, забезпечують терапевтично еквівалентне зменшення почервоніння очей порівняно з препаратом Візин Оригінальний, краплі очні, при застосуванні здоровим дорослим пацієнтам з почервонінням очей.</p> <p><u>Первинна кінцева точка</u></p> <p>- За результатами рекомендованого FDA статистично потужного аналізу первинної кінцевої точки, зміни почервоніння очей від вихідного рівня через 60 секунд після початкового застосування очних крапель, 95 % ДІ середньої різниці між препаратами Оригінальний PQ42, краплі очні, та Візин Оригінальний, краплі очні, становив (-0,140, 0,055), а 95 % ДІ для середньої різниці між препаратами AR PQ42, краплі очні, та Візин Оригінальний, краплі очні, становив (-0,086, 0,077). Обидва 95 % ДІ знаходились у межах попередньо визначеного інтервалу еквівалентності (-0,22, 0,44).</p> <p>- За результатами додаткового, недостатньо потужного, аналізу первинної кінцевої точки за даними пацієнтів, які відповіли на лікування, 95 % ДІ для співвідношення шансів при застосуванні препаратів Original PQ42 та Візин Оригінальний становив (0,539, 1,411), а 95 % ДІ для співвідношення шансів при застосуванні препаратів AR PQ42 та Візин Оригінальний становив (0,552, 1,368). Жоден з цих 95 % ДІ не знаходився у межах попередньо визначеного інтервалу еквівалентності (0,80, 1,25).</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки</u></p> <p>- Через 30 секунд після першого закапування очних крапель спостерігалось статистично значуще (<math>p = 0,009</math>) зменшення від вихідного рівня ступеня почервоніння очей, у які закапували препарат AR PQ42, краплі очні. Через 2 хвилини після першого закапування очних крапель спостерігалось статистично значуще (<math>p &lt; 0,001</math>) зменшення від вихідного рівня ступеня почервоніння очей, у які закапували очні краплі Візин Оригінальний, Original PQ42 та AR PQ42.</p>



- Через 60 секунд, 10 годин та 12 годин після першого закапування очних крапель спостерігалось статистично значуще покращення ( $p < 0,001$ ) порівняно з вихідним рівнем комфортного стану очей, у які закапували очні краплі Візин Оригінальний, Original PQ42 та AR PQ24.

- Результати за анкетною пацієнта свідчили про покращення від вихідного рівня у відповідях щодо більшості сенсорних оцінок при застосуванні всіх препаратів, а також про відсутність клінічно важливих відмінностей між препаратами у відповідях на вихідному рівні та через 2 хвилини, 10 годин і 12 годин після першого закапування. Для всіх препаратів найбільше покращення порівняно з вихідним рівнем спостерігалось щодо твердження «Відчувається зволоження моїх очей», яке тривало протягом 12 годин. Через 2 хвилини після лікування у всіх групах понад 70 % пацієнтів цілком або певною мірою погодились із твердженнями «Відчувається зволоження моїх очей», «Відчувається освіження моїх очей», «Мої очі виглядають здоровими», «Зовнішній вигляд моїх очей може показати, як я насправді почуваюсь» та «Зовнішній вигляд моїх очей надає мені впевненості при наближенні до оточуючих».

- Post-hoc аналіз зміни від вихідного рівня відповідей на п'ять запитань анкети пацієнта, отриманих на вихідному рівні та у період спостереження, свідчив, що мало місце статистично значуще ( $p < 0,049$ ) покращення від вихідного рівня до принаймні одного моменту періоду спостереження для всіх трьох препаратів очних крапель щодо тверджень «Відчувається зволоження моїх очей», «Мої очі виглядають здоровими» та «Мої очі виглядають сяючими». Спостерігалось статистично значуще ( $p < 0,044$ ) покращення від вихідного рівня до принаймні одного моменту періоду спостереження при застосуванні препаратів Оригінальний PQ42 та AR PQ42 щодо твердження «Зовнішній вигляд моїх очей надає мені впевненості при наближенні до оточуючих». Спостерігалось статистично значуще ( $p < 0,038$ ) покращення від вихідного рівня принаймні до одного моменту періоду спостереження при застосуванні препарату AR PQ42 щодо твердження «Зовнішній вигляд моїх очей може показати, як я насправді почуваюсь».



	<p><u>Безпека</u> - Усі досліджувані препарати переносилися добре. Побічних явищ не зареєстровано.</p>
--	--

**Представник Заявника МакНіл Продакс Лімітед, Англія  
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна**

**Спеціаліст відділу реєстрації  
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна  
Косянчук М.В.**

  
\_\_\_\_\_  
(Підпис)



## Звіт про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВІЗИН® КОМФОРТ
2. Заявник	МакНіл Продактс Лімітед, Англія
3. Виробник	Янссен Фармацевтика НВ, Бельгія Синерджи Хелс Еде Б. В., Нідерланди
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.  Референтний лікарський засіб: Візин Іксин, краплі очні, розчин 0,5 мг/мл (Johnson&Johnson GmbH, Germany/Джонсон і Джонсон ГмбХ, Німеччина. Номер реєстраційного посвідчення 6341712.00.00).
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № 541-4. Пілотне дослідження: подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з порівняння препарату Візин®, краплі очні, щодо початку і тривалості дії при гіперемії кон'юнктиви.
6. Фаза клінічного випробування	Дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	Дата першого включення: 3 лютого 1987 р. Дата завершення останнім досліджуваним: 3 лютого 1987 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США (1 центр)
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 6 пацієнтів. Фактична: 6 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження розроблено з метою порівняння початку та тривалості дії препарату Візин® і плацебо при гіперемії кон'юнктиви у пілотному дослідженні. За результатами даного пілотного дослідження слід внести відповідні зміни в план протоколу та дизайн перед остаточним оформленням протоколу заключного клінічного випробування.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження.
12. Основні критерії включення	Діагноз: здорові добровольці. Критерії включення: - чоловіки та жінки;



	- вік від 18 до 70 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат Візин® (Visine®), краплі очні. Доза: 2 краплі 0,05 % розчину тетрагідрозоліну гідрохлориду. Спосіб застосування: місцеве застосування в очі.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо. Доза: 2 краплі. Спосіб застосування: місцеве застосування в очі.
15. Супутня терапія	Дані відсутні.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ступінь гіперемії кон'юнктиви, спричиненої подразненням очей досліджуваного хлорованою водою.</p> <p>Ступінь гіперемії оцінювали за допомогою офтальмоскопічного дослідження. Дослідник визначав інтенсивність запалення за 5-бальною шкалою (0 = відсутність, 1 = незначне запалення кон'юнктиви – характеризується слабким почервонінням (більше, ніж на вихідному рівні), 2 = являє собою помірне почервоніння кон'юнктиви та/або більш виражені судини склери, 3 = являє собою інтенсивне почервоніння кон'юнктиви та/або рясне, інтенсивне збільшення судин склери, 4 = являє собою значне (м'ясисте) почервоніння з набряком).</p> <p>Оцінку суб'єктивного відчуття печіння, свербіжу, подразнення та затьмарення зору проводили за 4-бальною шкалою (0 = відсутність, 1 = легке, 2 = помірне, 3 = тяжке).</p> <p>Загальну оцінку лікаря загального покращення досліджуваного за 4-бальною шкалою визначали на основі фотографій.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища.
18. Статистичні методи	<p>Для аналізу даних використовували відповідні параметричні та непараметричні статистичні методи.</p> <p>Якщо у досліджуваного у кожен момент оцінки виявляли різницю в 0,5 бала між оком, у яке закапували препарат, та оком, у яке закапували плацебо, це вважалося значною різницею та демонстрацією переваги лікування. Крім того, ця різниця щодо тривалості ефекту вважалася дійсною, якщо на момент наступних двох оцінок показники для обох очей були такими самими.</p>



19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідження були включені шість добровольців (4 – жіночої статі, 2 – чоловічої статі) віком в середньому від 20 до 45 років, 3 європейської та 3 негроїдної раси.
20. Результати ефективності	<p>Початок дії препарату за різними клінічними показниками майже у всіх пацієнтів становив 1–5 хвилин. Суб'єктивні відповіді мають невелике значення, оскільки половина досліджуваних не могли розрізнити будь-які відмінності між оком, яке лікували очним деконгестантом, та оком з плацебо. Ці досліджувані також не могли відчутти введення подразника в око, оскільки більшість їхніх оцінок становили нуль протягом усього періоду дослідження. У тих самих досліджуваних спостерігались показники гіперемії від середньої до інтенсивної за різними методами клінічної оцінки.</p> <p>Трое досліджуваних належали до негроїдної раси, і, на думку дослідника, темна пігментація шкіри та ділянок навколо очей впливала на якість фотографічної диференціації ступеня гіперемії. Вважається, що це пов'язано з тим, що автоматична швидкість затвора камери функціонує на чорній шкірі інакше, ніж у світлошкірих осіб.</p> <p>Щодо тривалості дії, на основі об'єктивної клінічної оцінки продемонстровано, що тривалість дії препарату Візин® становить приблизно 6 годин при використанні «п» 6. У разі використання «п» 6 для об'єктивної оцінки та оцінки за допомогою щілинної лампи з «п» 3 для фотографічної оцінки тривалість дії препарату Візин® становить приблизно 6,5 годин.</p>
21. Результати безпеки	Дані відсутні.
22. Висновок (заключення)	У пілотному дослідженні з використанням 60 ррп (0,006 %) хлорованої води для індукції гіперемії кон'юнктиви початок дії препарату Візин® порівняно з плацебо за об'єктивними клінічними показниками майже у всіх досліджуваних становив від 1 до 5 хвилин, а тривалість дії – 6 годин, що підтверджує заявлену для лікарського засобу.

**Представник Заявника МакНіл Продакс Лімітед, Англія**  
**ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна**  
**Спеціаліст відділу реєстрації**  
**ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна**  
**Косянчук М.В.**

\_\_\_\_\_  
 (Підпис)







## Звіт про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВІЗИН® КОМФОРТ
2. Заявник	МакНіл Продактс Лімітед, Англія
3. Виробник	Янссен Фармацевтика НВ, Бельгія Синерджи Хелс Еде Б. В., Нідерланди
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.  Референтний лікарський засіб: Візин Іксин, краплі очні, розчин 0,5 мг/мл (Johnson&Johnson GmbH, Germany/Джонсон і Джонсон ГмбХ, Німеччина. Номер реєстраційного посвідчення 6341712.00.00).
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № 541-3. Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з порівняння застосування препарату Візин®, краплі очні, та препарату ОсуСлеар®, краплі очні, при гіперемії кон'юнктиви.
6. Фаза клінічного випробування	Дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	Дата першого включення: 7 березня 1987 р. Дата завершення останнім досліджуваним: 8 квітня 1987 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США (1 центр).
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнтів (по 20 у кожній групі). Фактична: 56 пацієнтів (дані 4 пацієнтів було виключено з оцінки ефективності через недостатній ступінь гіперемії на вихідному рівні).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це дослідження розроблено з метою порівняння початку та тривалості дії препаратів очних крапель Візин® та ОсуСлеар® один з одним та з плацебо щодо зменшення спричиненої хлорованою водою гіперемії кон'юнктиви. Особливий акцент був зроблений на порівнянні між препаратами ОсуСлеар® та Візин® протягом 6-годинного інтервалу, затвердженої FDA тривалості дії препарату ОсуСлеар®.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване та контрольоване за препаратом порівняння дослідження у паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Здорові досліджувані.



	<p>Критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- досліджувані віком від 18 до 70 років;</li> <li>- чоловіки та жінки;</li> <li>- усі досліджувані повинні підписати письмову інформовану згоду.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат Візин® (Visine®), краплі очні, розчин, що містить 0,05 % тетрагідрозоліну гідрохлорид.          Доза: 1–2 краплі.          Спосіб застосування: місцеве застосування в очі.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>1. Препарат ОсуСlear®, краплі очні, розчин, що містить 0,025 % оксиметазоліну гідрохлорид.          Доза: 1–2 краплі.          Спосіб застосування: місцеве застосування в очі.          2. Плацебо.          Спосіб застосування: місцеве застосування в очі.</p>
15. Супутня терапія	Дані відсутні.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Різниця у ступені гіперемії кон'юнктиви.          Класифікацію гіперемії проводили за 5-бальною шкалою (0 = відсутність почервоніння, 1 = незначне запалення кон'юнктиви, що характеризується слабким почервонінням, 2 = помірне почервоніння кон'юнктиви та/або більш виражені судини склери, 3 = інтенсивне почервоніння кон'юнктиви та/або рясне, інтенсивне збільшення судин склери, 4 = значне (м'ясисте) почервоніння з набряком) при загальному огляді очей, обстеженні за допомогою щілинної лампи та фотографій.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища.
18. Статистичні методи	<p>Аналіз даних у кожен момент обстеження проводився шляхом дисперсійного аналізу, лінійна модель якого містила терміни «око», «лікування», «взаємозв'язок ока та ефектів лікування», «дизайн» і «сгруповані у рамках дизайну досліджувані», де дизайн представляв шість груп досліджуваних, визначених за комбінаціями трьох препаратів (Візин®/плацебо, ОсуСlear®/плацебо та Візин®/ОсуСlear®) та дві можливості правого/лівого ока. Реєструвалися лінійні контрасти порівняння препарату Візин® з плацебо, препарату ОсуСlear® з плацебо та препаратів Візин® і ОсуСlear®.          Весь статистичний аналіз проводився за допомогою SAS як реалізовано на IBM 3081 або на PC SAS версії 6.2.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідження були включені 60 здорових добровольців (26 – жіночої статі, 34 – чоловічої статі) віком від 18 до 68 років (жінки



	32,3 ± 12,6 року; чоловіки 26,6 ± 9,0 років). Усі досліджувані належали до європеїдної раси.
20. Результати ефективності	<p>При застосуванні препарату Візин® продемонстровано значно більше покращення (різниця від вихідного рівня) порівняно з плацебо на момент першого спостереження, через 1 хвилину, протягом 7-годинного спостереження за результатами загального огляду та обстеження за допомогою щілинної лампи та протягом 6-годинного обстеження за допомогою фотографування.</p> <p>При застосуванні препарату OcuClear® продемонстровано значно більше покращення порівняно з плацебо за результатами всіх трьох методів підрахунку балів у будь-який момент спостереження протягом 10-годинного обстеження.</p> <p>За результатами всіх трьох методів оцінки, при застосуванні препарату Візин® через 1 хвилину продемонстровано значно більше покращення, ніж при застосуванні препарату OcuClear®.</p> <p>При застосуванні препарату OcuClear® продемонстровано значно більше покращення порівняно з препаратом Візин® у будь-який інший момент за результатами обстеження за допомогою щілинних ламп; у будь-який інший момент, крім 6 годин, за результатами загального огляду; у всі інші моменти, крім 4 та 5 годин, коли відповідь визначали за фотографіями.</p>
21. Результати безпеки	Жоден з досліджуваних не припинив дослідження через надмірне подразнення або побічні явища.
22. Висновок (заключення)	<p>Препарат Візин® забезпечує більш швидкий початок дії, ніж препарат OcuClear® (значно ефективніший через 1 хвилину після закапування).</p> <p>Препарат OcuClear® ефективніший, ніж препарат Візин® у всі інші моменти і забезпечує більшу тривалість дії, ніж препарат Візин® (від 10 до 10,5 годин порівняно з приблизно 7 годин).</p>

**Представник Заявника МакНіл Продакс Лімітед, Англія**  
**ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна**

**Спеціаліст відділу реєстрації**  
**ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна**  
**Косянчук М.В.**





## Звіт про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВІЗИН® КОМФОРТ
2. Заявник	МакНіл Продактс Лімітед, Англія
3. Виробник	Янссен Фармацевтика НВ, Бельгія Синерджи Хелс Еде Б. В., Нідерланди
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.  Референтний лікарський засіб: Візин Іксин, краплі очні, розчин 0,5 мг/мл (Johnson&Johnson GmbH, Germany/Джонсон і Джонсон ГмбХ, Німеччина. Номер реєстраційного посвідчення 6341712.00.00).
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № 541-3. Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з порівняння застосування препарату Візин®, краплі очні, та препарату ОсуСлеар®, краплі очні, при гіперемії кон'юнктиви.
6. Фаза клінічного випробування	Дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	Дата першого включення: 7 березня 1987 р. Дата завершення останнім досліджуваним: 8 квітня 1987 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США (1 центр).
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнтів (по 20 у кожній групі). Фактична: 56 пацієнтів (дані 4 пацієнтів було виключено з оцінки ефективності через недостатній ступінь гіперемії на вихідному рівні).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це дослідження розроблено з метою порівняння початку та тривалості дії препаратів очних крапель Візин® та ОсуСлеар® один з одним та з плацебо щодо зменшення спричиненої хлорованою водою гіперемії кон'юнктиви. Особливий акцент був зроблений на порівнянні між препаратами ОсуСлеар® та Візин® протягом 6-годинного інтервалу, затвердженої FDA тривалості дії препарату ОсуСлеар®.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване та контрольоване за препаратом порівняння дослідження у паралельних групах.
12. Основні критерії включення	Здорові досліджувані.



	<p>Критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- досліджувані віком від 18 до 70 років;</li> <li>- чоловіки та жінки;</li> <li>- усі досліджувані повинні підписати письмову інформовану згоду.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат Візин® (Visine®), краплі очні, розчин, що містить 0,05 % тетрагідрозоліну гідрохлорид.          Доза: 1–2 краплі.          Спосіб застосування: місцеве застосування в очі.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>1. Препарат ОсуСlear®, краплі очні, розчин, що містить 0,025 % оксиметазоліну гідрохлорид.          Доза: 1–2 краплі.          Спосіб застосування: місцеве застосування в очі.          2. Плацебо.          Спосіб застосування: місцеве застосування в очі.</p>
15. Супутня терапія	Дані відсутні.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Різниця у ступені гіперемії кон'юнктиви.          Класифікацію гіперемії проводили за 5-бальною шкалою (0 = відсутність почервоніння, 1 = незначне запалення кон'юнктиви, що характеризується слабким почервонінням, 2 = помірне почервоніння кон'юнктиви та/або більш виражені судини склери, 3 = інтенсивне почервоніння кон'юнктиви та/або рясне, інтенсивне збільшення судин склери, 4 = значне (м'ясисте) почервоніння з набряком) при загальному огляді очей, обстеженні за допомогою щілинної лампи та фотографій.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища.
18. Статистичні методи	<p>Аналіз даних у кожен момент обстеження проводився шляхом дисперсійного аналізу, лінійна модель якого містила терміни «око», «лікування», «взаємозв'язок ока та ефектів лікування», «дизайн» і «сгруповані у рамках дизайну досліджувані», де дизайн представляв шість груп досліджуваних, визначених за комбінаціями трьох препаратів (Візин®/плацебо, ОсуСlear®/плацебо та Візин®/ОсуСlear®) та дві можливості правого/лівого ока. Реєструвалися лінійні контрасти порівняння препарату Візин® з плацебо, препарату ОсуСlear® з плацебо та препаратів Візин® і ОсуСlear®.          Весь статистичний аналіз проводився за допомогою SAS як реалізовано на IBM 3081 або на PC SAS версії 6.2.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідження були включені 60 здорових добровольців (26 – жіночої статі, 34 – чоловічої статі) віком від 18 до 68 років (жінки



	32,3 ± 12,6 року; чоловіки 26,6 ± 9,0 років). Усі досліджувані належали до європеоїдної раси.
20. Результати ефективності	<p>При застосуванні препарату Візин® продемонстровано значно більше покращення (різниця від вихідного рівня) порівняно з плацебо на момент першого спостереження, через 1 хвилину, протягом 7-годинного спостереження за результатами загального огляду та обстеження за допомогою щілинної лампи та протягом 6-годинного обстеження за допомогою фотографування.</p> <p>При застосуванні препарату ОсуСлеар® продемонстровано значно більше покращення порівняно з плацебо за результатами всіх трьох методів підрахунку балів у будь-який момент спостереження протягом 10-годинного обстеження.</p> <p>За результатами всіх трьох методів оцінки, при застосуванні препарату Візин® через 1 хвилину продемонстровано значно більше покращення, ніж при застосуванні препарату ОсуСлеар®.</p> <p>При застосуванні препарату ОсуСлеар® продемонстровано значно більше покращення порівняно з препаратом Візин® у будь-який інший момент за результатами обстеження за допомогою щілинних ламп; у будь-який інший момент, крім 6 годин, за результатами загального огляду; у всі інші моменти, крім 4 та 5 годин, коли відповідь визначали за фотографіями.</p>
21. Результати безпеки	Жоден з досліджуваних не припинив дослідження через надмірне подразнення або побічні явища.
22. Висновок (заключення)	<p>Препарат Візин® забезпечує більш швидкий початок дії, ніж препарат ОсуСлеар® (значно ефективніший через 1 хвилину після закапування).</p> <p>Препарат ОсуСлеар® ефективніший, ніж препарат Візин® у всі інші моменти і забезпечує більшу тривалість дії, ніж препарат Візин® (від 10 до 10,5 годин порівняно з приблизно 7 годин).</p>

**Представник Заявника МакНіл Продакс Лімітед, Англія  
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна**

**Спеціаліст відділу реєстрації  
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна  
Косянчук М.В.**

  
 (Підпис)



## Звіт про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВІЗИН® КОМФОРТ
2. Заявник	МакНіл Продактс Лімітед, Англія
3. Виробник	Янссен Фармацевтика НВ, Бельгія Синерджи Хелс Еде Б. В., Нідерланди
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб згідно пункту 1 (підпункту 1.3) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.  Референтний лікарський засіб: Візин Іксин, краплі очні, розчин 0,5 мг/мл (Johnson&Johnson GmbH, Germany/Джонсон і Джонсон ГмбХ, Німеччина. Номер реєстраційного посвідчення 6341712.00.00).
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № 0152-872. Подвійно сліпе дослідження з оцінки застосування препарату Візин®, краплі очні, порівняно з плацебо для зменшення симптомів втоми та подразнення очей.
6. Фаза клінічного випробування	Дані відсутні.
7. Період проведення клінічного випробування	Дата першого включення: дані відсутні. Дата завершення останнім досліджуваним: дані відсутні.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США (1 центр)
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 100–200 пацієнтів. Фактична: 100 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження розроблено з метою порівняння ефективності та початку дії при застосуванні 0,05 % тетрагідрозоліну гідрохлориду порівняно з плацебо (фізіологічний розчин) для зменшення гіперемії кон'юнктиви та інших пов'язаних ознак та симптомів неускладненого подразнення та втоми очей.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з двобічною гіперемією кон'юнктиви, що супроводжується принаймні 1 додатковим симптомом (втома очей, подразнення, свербіж, печіння, слъозотеча або поколювання), у яких необхідна симптоматика проявляється внаслідок



	алергії, впливу подразників, таких як дим або сонячне світло, або в результаті втоми очей пов'язаної з переглядом, шиттям, купанням тощо.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат Візин® (Visine®), краплі очні, розчин, що містить 0,05 % тетрагідрозоліну гідрохлорид.</p> <p>Доза: 2 краплі.</p> <p>Спосіб застосування: місцеве застосування в очі.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо.</p> <p>Доза: 2 краплі.</p> <p>Спосіб застосування: місцеве застосування в очі.</p>
15. Супутня терапія	Дані відсутні.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ступінь гіперемії кон'юнктиви, свербіж, поколювання, сльозотечі, печіння, інших пов'язаних симптомів, загальна тяжкість подразнення.</p> <p>Ці симптоми відмічали за 6-бальною шкалою (0 = відсутність почервоніння, 1 = легке, 2 = від легкого до помірного, 3 = помірне, 4 = від помірного до важкого, 5 = тяжке).</p> <p>Препарат, якому досліджуваний віддавав перевагу, визначали шляхом позначення того, яке око відчувалося кращим – праве або ліве – або різниці не було помічено.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища.
18. Статистичні методи	Дані відсутні.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Загалом 100 пацієнтів (67 – жіночої статі, 33 – чоловічої статі) були рандомізовані та завершили дослідження.
20. Результати ефективності	<p>За ступенем тяжкості на вихідному рівні не спостерігалось значних відмінностей між очима.</p> <p>Значно більше зменшення гіперемії через 30 секунд після закапування спостерігалось в очах, у які закапували препарат Візин®, порівняно з очима, у які закапували плацебо (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>Через 55–60 секунд не спостерігалось гіперемії в значно більшій кількості очей, закапаних препаратом Візин®, порівняно з очима, закапаними плацебо (59 % порівняно з 2 %) (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>Під час усіх обстежень після лікування в 62 % очей, закапаних препаратом Візин®, спостерігалось більше зменшення гіперемії, ніж в очах, закапаних плацебо.</p> <p>В очах, закапаних препаратом Візин®, через 55–60 секунд виявляли значно меншу загальну тяжкість, що включала гіперемію, свербіж,</p>



	<p>поколювання, сльозотечу та печіння, порівняно з очима, закапаними плацебо (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>Препарат Візин® і плацебо зменшували свербіж, поколювання, сльозотечу та печіння. Активний лікарський засіб забезпечував більш швидке полегшення, але різниця не була статистично значущою.</p> <p>Значно більше досліджуваних віддали перевагу препарату Візин® перед плацебо (<math>p &lt; 0,01</math>).</p>
21. Результати безпеки	<p>Троє досліджуваних, у яких не спостерігалось печіння під час первинної оцінки, відчували легке печіння після закапування препарату: 1 пацієнт – в обох очах, 1 – в оці, закапаному препаратом Візин®, лише через 30 секунд, і 1 пацієнт – в оці, закапаному плацебо, через 30 секунд і через 1 хвилину, але не при подальшому обстеженні. В останнього пацієнта додатково спостерігалася легка сльозотеча через 30 секунд в оці, закапаному плацебо, хоча спочатку жодного симптому не виявлялось.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Препарат Візин® є ефективним засобом для швидкого усунення або зменшення гіперемії очей (почервоніння очей).</p>

**Представник Заявника МакНіл Продакс Лімітед, Англія  
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна**

**Спеціаліст відділу реєстрації  
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», Україна  
Косянчук М.В.**

