

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	Diabact 50 mg, tablets
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07.2015 No 460.
<p>2) Trials conducted <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no If not, substantiate</p> <p>The use of [¹³C]-labelled urea is well-known as a breath test for the <i>in vivo</i> diagnosis of gastroduodenal <i>H. pylori</i> infection, which presumes that efficiency and acceptable level of safety are largely recognized. Therefore, the Applicant considers that the adopted Guideline CPMP/SWP/799/95 October 2005 "Guideline on the Non-Clinical Documentation for Mixed Marketing Authorization Applications" is applicable as well as the European Commission Directive 2001/83/EC as amended.</p> <p>In the context of this dossier, the Applicant provides complete nonclinical information, either by using relevant scientific published nonclinical data, accepted monographs, published clinical data or post-marketing experience. A lot of published experimental data exist on urea pharmacokinetic and toxicity, but few following administration of exogenous urea. However, published nonclinical data on exogenous urea, when completed with human experience, were judged sufficiently relevant to support the pharmacokinetic and toxicity of urea, as a component of the diagnostic test product.</p> <p>Consequently, no additional nonclinical study is provided by the Applicant and thus this application for the request of the marketing authorization is supported by an exhaustive bibliographical review (published and publicly available data).</p>	
2. Pharmacology:	Nonclinical pharmacology studies have not been conducted by the Applicant based on the "Full-Mixed application" legal status chosen for this registration. The Applicant considers that the adopted Guideline CPMP/SWP/799/95 October 2005 "Guideline on the Non-Clinical Documentation for Mixed Marketing Authorization Applications" is applicable as well as the European Commission Directive 2001/83/EC as amended. In the context of this dossier, the Applicant provides complete nonclinical information, either by using relevant scientific published nonclinical data, accepted monographs, published clinical data or post-marketing experience.
1) primary pharmacodynamics	[¹³ C]-urea 50 mg, tablet, is intended to be used for diagnosis purpose only, no pharmacological effect is thus expected.
2) secondary pharmacodynamics	[¹³ C]-urea 50 mg, tablet, is intended to be used for diagnosis purpose only, no pharmacological effect is thus expected.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУПІС

<p>3) safety pharmacology</p>	<p>No safety pharmacology study was performed by the Applicant. To our knowledge, no safety pharmacology studies, as defined in the guideline ICH S7a, were conducted and published with urea. However, safety pharmacology studies are considered non-mandatory for the following reasons:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Urea is not a new chemical entity, - No serious adverse clinical events were reported in relation with this dosage [Module 2.5, section 2.5.5]. - [¹³C]-urea 50 mg, tablet, proposed by the Applicant, will not be used in a new patient population or by a new route of administration, compared to other products containing [¹³C]-urea already approved and marketed, - [¹³C]-urea 50 mg, tablet is intended to be used only once, and due to the single low oral dose of 50 mg [¹³C]-urea, no urea related adverse effects on the main physiological functions are expected.
<p>4) pharmacodynamic interactions</p>	<p>As [¹³C]-urea 50 mg, tablet, is intended to be used for diagnosis purpose only, following a single administration, no major pharmacodynamic drug interaction is expected.</p>
<p>3. Pharmacokinetics:</p>	
<p>1) analytical procedures and reports on their validation</p>	<p>Nonclinical pharmacokinetics studies have not been conducted by the Applicant based on the "Full-Mixed application" legal status chosen for this registration. The Applicant considers that the adopted Guideline CPMP/SWP/799/95 October 2005 "Guideline on the Non-Clinical Documentation for Mixed Marketing Authorization Applications" is applicable as well as the European Commission Directive 2001/83/EC as amended. In the context of this dossier, the Applicant provides complete nonclinical information, either by using relevant scientific published nonclinical data, accepted monographs, published clinical data or post-marketing experience.</p>
<p>2) absorption</p>	
<p>3) distribution</p>	
<p>4) metabolism</p>	
<p>5) excretion</p>	
<p>6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)</p>	
<p>7) other pharmacokinetic studies</p>	
<p>4. Toxicology:</p>	
<p>1) Single dose toxicity</p>	<p>Nonclinical toxicity studies have not been conducted by the Applicant based on the "Full-Mixed application" legal status chosen for this registration. The Applicant considers that the adopted Guideline CPMP/SWP/799/95 October 2005 "Guideline on the Non-Clinical Documentation for Mixed Marketing Authorization Applications" is applicable as well as the European Commission Directive 2001/83/EC as amended. In the context of this dossier, the Applicant provides complete nonclinical information, either by using relevant</p>
<p>2) Repeated dose toxicity</p>	
<p>3) Genotoxicity: in vitro</p>	
<p>in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)</p>	
<p>4) Carcinogenicity: long-term studies</p>	



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС

short-term studies or mid-term studies	scientific published nonclinical data, accepted monographs, published clinical data or post-marketing experience.
additional studies	
5) Reproductive and developmental toxicity:	
effects on fertility and early embryonic development	
embryotoxicity	
prenatal and postnatal toxicity	
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	
6) local tolerance	
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody response)	
immunotoxicity	
study of the mechanisms of action	
drug dependence	
toxicity of metabolites	
toxicity of impurities	
other	
5. Conclusions on non-clinical study	[¹³ C]-urea is considered as a well-known substance used in [¹³ C]-UBT for diagnosis of <i>H. pylori</i> infection. So, in the context of a full-mixed marketing authorization application, according to Article 8(3) of Directive 2001/83/EC, all the nonclinical aspects of this dossier were documented with the most relevant published data. In support of this application, an extensive literature research about urea was made. Urea nonclinical data were judged sufficient and of an acceptable scientific quality to evaluate the pharmacodynamics, pharmacokinetic and toxicology of exogenous urea.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

MF Dorleans
 (signature)
DORLEANS Marie-France
 (full name)

Laboratoires MAYOLY SPINDLER
 Marie-France DORLEANS
 Pharmacien Responsable
 N° 10000566260



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 Н.В. КІНАУРІС h

ЗВІТ

про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Діабакт, таблетки по 50 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
<p>Застосування міченої ізотопом [¹³C] сечовини добре відоме як дихальний тест для діагностики <i>in vivo</i> гастродуоденальної інфекції <i>H. pylori</i>, що передбачає, що ефективність та прийнятний рівень безпеки препарату значною мірою визнані. Тому Заявник вважає, що є застосовними прийнята Настанова СРМР/SWP/799/95 від жовтня 2005 р. «Настанова щодо доклінічної документації для змішаних заяв на реєстрацію лікарського засобу», а також Директива Європейської Комісії 2001/83/ЄС зі змінами та доповненнями.</p> <p>У даному досьє Заявник надає повну доклінічну інформацію, використовуючи або відповідні опубліковані наукові доклінічні дані, визнані монографії, опубліковані результати клінічних випробувань, або досвід післяреєстраційного застосування. Існують численні опубліковані експериментальні дані щодо фармакокінетики та токсичності сечовини, але незначна кількість стосується застосування екзогенної сечовини. Однак, опубліковані доклінічні дані щодо екзогенної сечовини, доповнені досвідом застосування людині, були визнані достатньо значущими для характеристики фармакокінетики та токсичності сечовини як компонента лікарського засобу для діагностичного тесту.</p> <p>Отже, додаткові доклінічні дослідження не проводилися Заявником, і тому ця заява на державну реєстрацію обґрунтовується вичерпним бібліографічним оглядом (опубліковані та загальнодоступні дані).</p>	
2. Фармакологія:	<p>Доклінічні фармакологічні дослідження не проводилися Заявником на підставі правового статусу «Повна змішана заява», вибраного для даної реєстрації. Заявник вважає, що є застосовними прийнята Настанова СРМР/SWP/799/95 від жовтня 2005 р. «Настанова щодо доклінічної документації для змішаних заяв на реєстрацію лікарського засобу», а також Директива Європейської Комісії 2001/83/ЄС зі змінами та доповненнями. У даному досьє Заявник надає повну доклінічну інформацію, використовуючи або відповідні опубліковані наукові доклінічні дані, визнані монографії, опубліковані результати клінічних випробувань, або досвід післяреєстраційного застосування.</p>
1) первинна фармакодинаміка	<p>[¹³C]-сечовина, таблетки 50 мг, призначена для застосування лише з метою діагностики, тому фармакологічного ефекту не очікується.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>[¹³C]-сечовина, таблетки 50 мг, призначена для застосування лише з метою діагностики, тому фармакологічного ефекту не очікується.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Дослідження з фармакології безпеки згідно з оригіналом не проводилися. Наскільки нам відомо з сечовиною не проводилися та не опубліковані дослідження з фармакології безпеки. Заявником не проводилися та не опубліковані дослідження з фармакології безпеки.</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
 ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРНІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧЕНО
 КІНАУРІС Н.В.

	<p>безпеки, як визначено в керівництві ICH S7a.</p> <p>Зрештою, дослідження з фармакології безпеки вважаються необов'язковими з наступних причин:</p> <ul style="list-style-type: none"> - сечовина не є новою хімічною сполукою; - не було зареєстровано серйозних побічних клінічних явищ у зв'язку із застосуванням даної дози (Модуль 2.5, розділ 2.5.5); - запропонований Заявником лікарський засіб [¹³C]-сечовина, таблетки 50 мг, не буде застосовуватися новій популяції пацієнтів або новим шляхом введення порівняно з іншими, вже зареєстрованими та наявними на ринку, лікарськими засобами, що містять [¹³C]-сечовину; - лікарський засіб [¹³C]-сечовина, таблетки 50 мг, призначений для застосування лише один раз, і внаслідок одноразового перорального прийому низької дози 50 мг [¹³C]-сечовини не очікується будь-яких пов'язаних із застосуванням сечовини побічних ефектів з боку основних фізіологічних функцій.
4) фармакодинамічні взаємодії	Оскільки [¹³ C]-сечовина, таблетки 50 мг, призначена для застосування лише з метою діагностики, після одноразового прийому не очікується значних фармакодинамічних взаємодій.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	<p>Доклінічні дослідження фармакокінетики не проводилися Заявником на підставі правового статусу «Повна змішана заява», вибраного для цієї реєстрації. Заявник вважає, що є застосовними прийнята Настанова СРМР/SWP/799/95 від жовтня 2005 р. «Настанова щодо доклінічної документації для змішаних заяв на реєстрацію лікарського засобу», а також Директива Європейської Комісії 2001/83/ЄС зі змінами та доповненнями. У даному досьє Заявник надає повну доклінічну інформацію, використовуючи або відповідні опубліковані наукові доклінічні дані, визнані монографії, опубліковані результати клінічних випробувань, або досвід післяреєстраційного застосування.</p>
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Доклінічні токсикологічні дослідження не проводилися Заявником на підставі правового статусу «Повна змішана заява», вибраного для цієї реєстрації. Заявник вважає, що є застосовними прийнята Настанова СРМР/SWP/799/95 від жовтня 2005 р. «Настанова щодо доклінічної документації для змішаних заяв на реєстрацію лікарського засобу», а також Директива Європейської Комісії 2001/83/ЄС зі змінами та доповненнями. У даному досьє Заявник надає повну доклінічну інформацію, використовуючи або відповідні опубліковані наукові доклінічні дані, визнані монографії, опубліковані результати клінічних випробувань, або досвід післяреєстраційного застосування.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	
3) генотоксичність: in vitro	
in vivo (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:	

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ

КІНАУРІС Н.В.

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
6) місцева переносимість
7) додаткові дослідження токсичності:
антигенність (утворення антитіл)
імунотоксичність
дослідження механізмів дії
лікарська залежність
токсичність метаболітів
токсичність домішок
інше
5. Висновки щодо доклінічного вивчення
[¹³ C]-сечовина розглядається як добре відома речовина, яка застосовується для [¹³ C]-уреазного дихального тесту (УДТ) для діагностики інфекції <i>H. pylori</i> . Отже, в контексті повної змішаної заяви на державну реєстрацію, згідно зі статтею 8 (3) Директиви 2001/83/ЄС, усі доклінічні аспекти даного досьє були задокументовані у вигляді найбільш відповідних опублікованих даних. На підтвердження цієї заяви був проведений розширений пошук літературних джерел щодо сечовини. Доклінічні дані щодо сечовини були визнані достатніми та прийнятними за науковою якістю для оцінки фармакодинаміки, фармакокінетики та токсичності екзогенної сечовини.

Заявник
(власник реєстраційного посвідчення)

_____ [підпис]
(підпис)
ДОРЛЕАНС Марі-Франс
(повне ім'я)

[Штамп:
ЛАБОРАТОРІЇ МАЙОЛІ СПІНДЛЕР
Марі-Франс ДОРЛЕАНС
Відповідальний фармацевт
№ [нерозбірливо]



*Представник Заявника
Бурцева Т.Ю.*

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

Clinical Trial Report No 1

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Diabact 50 mg, tablets
2. Applicant	Laboratoires Mayoly Spindler, France
3. Manufacturer	Idifarma Desarrollo Farmaceutico, S.L., Spain
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07.2015 No 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A comparison between two different urea breath test protocols: ¹³ C-urea tablets versus ¹³ C-urea in water solution. DB 004
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Period of the clinical trial	24/03/1999 – 01/11/1999
8. Countries where the clinical trial was conducted	Finland
9. Number of study participants	planned: 150 patients actual: 149 patients completed the study and were analyzed.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>Primary objective</u> To compare a rapidly disintegrating tablet containing ¹³C-urea (diabact UBT™) with the conventional ¹³C-urea water solution (Hp-PLUS™) for the detection of <i>Helicobacter pylori</i> infection, (Hp), using the urea breath test. The objective is to test for equivalence between the two methods with regard to classification (Hp-negative / Hp-positive).</p> <p><u>Secondary objectives</u> Compare the test results between results obtained with rapid urease tests and histological investigations from biopsy samples taken during endoscopy with serological methods and the two urea breath tests.</p>



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В. КИНАУРІС *h*

11. Design of the clinical trial	The study was conducted as a cross-over trial consisting of two diagnostic periods. The study drugs were administered orally once at each treatment period. The treatment periods were performed in random order and were separated by a wash-out period of maximum 28 days.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> - Age between 18 and 80 years. - Has given consent to participate in the study. - Has been given written and verbal information and has had the opportunity to ask questions about the study.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	¹³ C-urea, tablets 100 mg, Batch U8173. Method of administration: oral route strength: single dose (100mg)
14. Comparator, dose, method of administration, strength	¹³ C-urea, water solution 100mg, (<i>Hp-PLUS</i> TM). Method of administration: oral route strength: single dose (100mg)



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В. КІНАУРІС *h*

<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>Any pharmaceutical treatment interfering with the performance of the urea breath test were not allowed before enrolment into the study and were prohibited during the study period.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Treatment with antisecretory (H2 blockers, proton pump inhibitors) or prokinetic drug or regular antacid treatment in 18 days preceding the study, or a known requirement of any of these drugs during the study period - Treatment with any antibiotic drug in four weeks preceding the study or a known requirement for any of these drugs during the study period. <p>No patients received an excluded concomitant treatment</p> <p><u>Other:</u> ASA, alendronat, acrivastin, amilorid.hydrochlorid, atenolol, atrovastatin, beklometason, betaxolol, bezafibrat, bisoprolol, budesonid, buspiron, cytotoxin, diclofenak, diltiazem, disulfiram, estradiol, estradiol-nortestisteron, estradiolvalerat, estradiolvalerat-levonorgestrel, fluoxetin, felodipin, flutikason, fluvastatin, furosemid, glibenklamid, glimepirid, glipizid, hydroklorotiazid- amilorid.hydrochlorid, hydroxokobalamin, ibuprofen-codeinphosphat, indometacin, insulin, isosorbidmononitrat, isradipin, kaliumchlorid, karbamazepin, karvedilol, ketoprofen, levomepromazin, levonorgestrel, levothyroxin, lisinopril, losartan, lovastatin, isosorbid-5-nitrat, megestrolacetat, metoprolol, mirtazapin, natr. aurothiomalas, neurobion, nifedipin, oxazepam, prednisolon, primidon, salbutamol, salmeterol, simvastin, sotalol, sulfaslazin, teofyllin, terbutalin, testa isphagula, warfarin, verapamil, vit B12 depot caps., vit. B12-inj., zopiclon</p>
<p>16. Efficacy evaluation criteria</p>	<p>Positive and negative test results based on excess $\delta^{13} \text{CO}_2$ excretion (per mil) in expired breath measured by isotope ratio mass spectrometry</p>
<p>17. Safety evaluation criteria</p>	<p>Spontaneous Adverse Event reports</p>

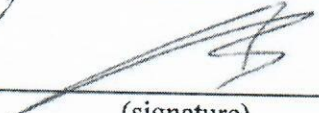


ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС h

18. Statistical methods	<p>The classifications with the two diagnostic methods were almost identical so there was no need to test for sequence effect.</p> <p>The two diagnostic methods were compared for equivalence using McNemar's test. The result given as 95%-confidence interval was to be compared to the equivalence limits ($\pm 10\%$)</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Gender: Female: 99; Male: 50</p> <p>Age (years): mean: 52; range: 23-78 Female: mean: 52; range: 24-78 Male: mean: 51; range: 23-74</p>
20. Efficacy results	<p>The 95% confidence interval for the difference in classification between the diagnostic tests, (-1.6%; 3.0%), is inside the stated equivalence limits $\pm 10\%$ so equivalence between the tests was concluded.</p> <p>One of 48 true positive patients (gold standard) was wrongly classified as negative by each diagnostic test. The 95%-confidence interval for the difference in sensitivity between the diagnostic tests is (± 0) so equivalence was concluded.</p> <p>One of 101 true negative patients (gold standard) was wrongly classified as positive with the Diabact UBT test. All 101 true negative patients were correctly classified by the Hp-PLUS™ test. The 95%-confidence interval for the difference in specificity between the tests is (-1%; 3%) so equivalence was concluded.</p>
21. Safety results	<p>A single per oral dose of 100 mg ¹³C-urea is considered negligible (< 4%) in relation to the daily endogenous urea turnover. One patient reported problems swallowing tablets.</p>
22. Conclusion	<p>Equivalence between the diagnostic tests Diabact UBT™ and Hp-PLUS™ for the classification of patients as Hp-positive and Hp-negative was concluded.</p> <p>The two tests were also concluded to be equivalent with regard to sensitivity and specificity of the diagnostic tests.</p>

Applicant (Marketing Authorization Holder)

16



(signature)

Clotilde CLEMENT LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER
 8 avenue de l'Europe - BP 51
 78401 CHATOU Cedex
 Tél 01 34 80 55 55 - Télécopie 01 34 80 55 181



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 Н.В. КИНАУРІС 

**ЗВІТ
про клінічне випробування № 1**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Діабакт, таблетки по 50 мг
2. Заявник	Лабораторії Майолі Спіндлер, Франція
3. Виробник	Ідіфарма Десарролло Фармачеутико, С.Л., Іспанія
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	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняння двох різних протоколів проведення уреазного дихального тесту: з ¹³ C-сечовиною у формі таблеток та з ¹³ C-сечовини у формі водного розчину. DB 004
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 24.03.1999 р. по 01.11.1999 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Фінляндія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 150 пацієнтів. Фактична: 149 пацієнтів завершили дослідження та їхні дані було проаналізовано.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> Порівняти швидкорозчинні таблетки, що містять ¹³ C-сечовину (Діабакт УДГ™), зі стандартним водним розчином ¹³ C-сечовини (Нр-PLUS™) при визначенні інфекції <i>Helicobacter pylori</i> (Нр) за допомогою уреазного дихального тесту (УДГ). Мета полягає у дослідженні еквівалентності двох методів щодо класифікації (Нр-негативні/Нр-позитивні). <u>Вторинна ціль:</u> Порівняти результати, отримані при виконанні швидких уреазних тестів та гістологічних досліджень взятих під час ендоскопії біоптатів, з серологічними методами та двома уреазними тестами.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проводиться №1 як перехресне випробування, що складалося з двох діагностичних періодів. Досліджувані препарати призначали перорально один раз у кожному періоді. Періоди дослідження проводились у довільному порядку та були розділені періодом відмивання протягом



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗА ДОПОМОГОЮ ДОВОЛЬНОМУ
ПОРЯДКУ ТА ДОСТОВІРНОСТІ**
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	щонайбільше 28 днів.
12. Основні критерії включення	- Вік від 18 до 80 років. - Інформована згода на участь у дослідженні. - Надана пацієнту письмова та усна інформація та можливість поставити питання щодо дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	¹³ C-сечовина, таблетки 100 мг. Партія U8173. Спосіб застосування: перорально. Сила дії: разова доза (100 мг).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	¹³ C-сечовина, водний розчин, 100 мг (Hr-PLUS™). Спосіб застосування: перорально. Сила дії: разова доза (100 мг).
15. Супутня терапія	<p>Будь-яке медикаментозне лікування, що перешкоджало виконанню уреазного дихального тесту, не допускалося до включення в дослідження та заборонялося протягом періоду дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Лікування антисекреторними засобами (блокатори H₂-гістамінових рецепторів, інгібітори протонної помпи) або прокінетичним препаратом, або систематичне лікування антацидними препаратами за 18 днів перед дослідженням, або встановлена необхідність у будь-якому з цих препаратів протягом періоду дослідження - Лікування будь-яким препаратом антибіотиків за чотири тижні до дослідження або встановлена необхідність у будь-якому з цих препаратів протягом періоду дослідження. <p>Жоден пацієнт не отримував заборонене супутнє лікування.</p> <p><u>Інше:</u> Ацетилсаліцилова кислота (АСК), алендронат, акривастин, амлориду гідрохлорид, атенолол, аторвастатин, беклометазон, бетаксоллол, безафібрат, бісопролол, будесонід, буспірон, цитотоксин, диклофенак, дилгіазем, дисульфірам, естрадіол, естрадіол-нортестостерон, естрадіолу валерат, естрадіолу валерат-левоноргестрел, флуоксетин, фелодипін, флутиказон, флувастатин, фуросемід, глібенкламід, глімепірид, гліпизид, гідрохлортіазид-амлориду гідрохлорид, гідроксидкобаламін, ібупрофен-кодеїну фосфат, ідрометазин, інсулін, ізосорбїду мононітрат, ісрадіпін, калію хлорид, карбамазепін, карведилол, кетопрофен, левомепромазин, левоноргестрел, левотироксин, лізиноприл, лозартан, ловастатин, ізосорбїду-5-нітрат, мегестролу ацетат, метопролол, міртазапін, натрію ауротіомалат, нейробіон, ніфедипін, оксазепам, преднізолон, примідон, санданол, сальбутамол, сальметерол, симвастатин, сульфасалазин, теofilin, тербуталін, іспрагал, варфарин,</p>



ПЕРЕКЛАД З АНГЛІЙСЬКОЇ МОВИ
Дослідження
ПЕРЕКЛАД З АНГЛІЙСЬКОЇ МОВИ

	верапаміл, капсули вітаміну B ₁₂ депо, ін'єкції вітаміну B ₁₂ , зопіклон.
16. Критерії оцінки ефективності	Позитивні та негативні результати залежно від значення надлишку виділення δ ¹³ CO ₂ (у проміле) у повітрі, що видихається, визначеного методом мас-спектрометрії ізотопних співвідношень.
17. Критерії оцінки безпеки	Спонтанні повідомлення про побічні явища.
18. Статистичні методи	Класифікації за допомогою двох методів діагностики були майже однаковими, тому не було необхідності перевіряти ефект послідовності. Два діагностичні методи порівнювали щодо еквівалентності за допомогою критерію МакНемара. Результат, представлений у вигляді 95 % довірчого інтервалу, слід було порівняти з межами еквівалентності (± 10 %).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: жінки: 99 осіб; чоловіки: 50 осіб. Вік (роки): середній: 52; діапазон: 23–78. Жінки: середній: 52; діапазон: 24–78. Чоловіки: середній: 51; діапазон: 23–74.
20. Результати ефективності	95 % довірчий інтервал для різниці між діагностичними тестами щодо класифікації (-1,6 %–3,0 %) знаходиться в межах зазначених меж еквівалентності ± 10 %, тому еквівалентність тестів було встановлено. Один із 48 пацієнтів з істинно позитивним результатом (золотий стандарт) був помилково класифікований як негативний кожним діагностичним тестом. 95 % довірчий інтервал для різниці чутливості діагностичних тестів становить (± 0), тому еквівалентність було встановлено. Один із 101 пацієнта з істинно негативним результатом (золотий стандарт) був помилково класифікований як позитивний при проведенні тесту з препаратом Діабакт УДТ. Усі 101 пацієнт з істинно негативним результатом були правильно класифіковані при проведенні тесту з препаратом Нр-PLUS™. 95 % довірчий інтервал для різниці специфічності тестів становить (-1%–3%), тому еквівалентність було встановлено.
21. Результати безпеки	Разова пероральна доза 100 мг ¹³ C-сечовини вважається незначною (±1%) порівняно з добовим обміном ендогенної сечовини. Один пацієнт повідомив про труднощі при ковтанні таблеток.
22. Висновок (заключення)	Було встановлено еквівалентність діагностичних тестів з препаратами Діабакт УДТ™ та Нр-PLUS™ при класифікації пацієнтів як Нр-позитивних та Нр-негативних. Два тести також були визнані еквівалентними щодо чутливості та специфічності діагностичних



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАТВЕРДЖЕНО

КІНАУРІС Н.В.

Clinical Trial Report No 2

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Diabact 50 mg, tablets
2. Applicant	Laboratoires Mayoly Spindler, France
3. Manufacturer	Idifarma Desarrollo Farmaceutico, S.L., Spain
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07.2015 No 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A study to compare ¹³ C-urea formulated as a tablet with ¹³ C-urea in water solution for the detection of <i>Helicobacter pylori</i> infection DB 01A
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Period of the clinical trial	24/05/1995 – 22/08/1995
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of study participants	planned: 40 patients actual: 40 patients. All patients completed both phases of the study
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>Primary objective:</u> The primary efficacy variable was the excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion (per mil), in expired breath measured by ratio mass spectrometry.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peak excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion (per mil), in expired breath. - Time to peak excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion (per mil), in expired breath. <p><u>Secondary objective:</u> Not applicable</p>
11. Design of the clinical trial	An open, randomized cross-over design, comparing ¹³ C-urea given as a tablet with ¹³ C-urea given as a water solution. Both formulations were given as single doses to 40 patients.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІСЬ

<p>12. Main inclusion criteria</p>	<p>-Age above 18 years. -History of upper gastrointestinal complains (gastroesophageal reflux (n=5), gastric ulcer (n=4), duodenal ulcer (n=3), non-ulcer dyspepsia (n=28)). -Has given consent to participate in the study. -Has been given written and verbal information and has had the opportunity to ask questions about the study.</p>
<p>13. The investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p>Diabact UBT. 100 mg ¹³C-urea (batch p6412), Tablet Batch: NU 5185 Method of administration: oral route Strength: 2 tablets (50 mg each)</p>
<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<p>¹³C-urea (Cambridge Isotope Laboratories, Boston, USA, batch p6412). Method of administration: oral route Strength: 100 mg was dissolved in 2.5 ml distilled water</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>No acid antisecretory drugs or acid neutralizing drugs will be allowed in two weeks preceding the study or a known requirement for any of these drugs during the study period. No antibiotic drugs will be allowed in two weeks preceding the study or a known requirement for any of these drugs during the study period.</p> <p>No patients received an excluded concomitant treatment</p> <p><u>Other:</u> Isradipin, Bendroflumethiazid, Enalapril, Insulin, Atenolol, Digoxin, Salmeterol, Salbutamol, Metoprolol, ASA</p>
<p>16. Efficacy evaluation criteria</p>	<p>An excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion, in expired breath of more than 5 per mil, using the European standard protocol (water solution described wide supra), was considered positive for <i>Helicobacter pylori</i> infection</p>
<p>17. Safety evaluation criteria</p>	<p>Spontaneous Adverse Event reports</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>The treatment groups were compared for equivalence, for Hp- and Hp+ separately, using analysis of variance at the 5% level. Before the statistical analysis, the excess values were transformed to the natural logarithmic scale. The treatments were also compared with regard to diagnosis obtained using a previously defined classification limit, 5 $\delta^{13}\text{CO}_2$ per mil.</p>



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 Н.В.КІНДУРІС

<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Gender: Female: 8; Male: 32</p> <p>Age (year): Mean: 55.0; range: 30-81 Female: Mean:48.0; range: 34-72 Male: Mean:56.7; range: 30-81</p> <p>Race: Caucasian: 40</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Administration of ¹³C-urea as tablets prevents urea hydrolysis in the oropharynx. • Peak value for exhaled excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ in Hp-positive patients was significantly higher after administration of ¹³C-urea tablets compared with ¹³C-urea water solution. • There was a clear-cut difference in time to peak value of exhaled excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ (10 vs. 40 min) after administration of ¹³C-urea tablets and water solution respectively. • Using ¹³C-urea tablets, makes it possible to diagnose Hp infection with a reliability of 99.7% from a single 10 min breath sample
<p>21. Safety results</p>	<p>A single per oral dose of 100mg ¹³C-urea is considered negligible (<4%) in relation to the daily endogenous urea turnover</p> <p>The reported adverse events are limited to a slight sour taste immediately after intake of the citric acid containing ¹³C-urea tablets.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>The present study shows greater discrepancy in exhaled excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ values between Hp-positive and Hp-negative patients, using the solid dosage form compared with the conventional technique giving ¹³C-urea as a water solution. This may very well be because when the oropharynx is bypassed, all urea is left to be hydrolyzed in the stomach.</p> <p>Supplying ¹³C-urea in tablets makes it possible to diagnose Hp infection with a reliability of 99.7% from a 10-min breath sample. In comparison with conventional breath tests, the tablet-based ¹³C-urea UBT excels in speed, simplicity, low costs and widespread availability. Therefore, putting safety concerns into perspective, the tablet ¹³C-UBT appears to be the ideal method for routine clinical use.</p>

Applicant (Marketing Authorization Holder)

 (signature)
Clotilde CLEMENT

[Handwritten signature]



LABORATOIRES MAJOLEY SPINDLER
 6 avenue de l'Europe
 78401 CHATOU Cedex
 Tél 01 34 80 55 55 - Télécopie 01 34 80 35 07

ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС

ЗВІТ
про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Діабакт, таблетки по 50 мг
2. Заявник	Лабораторії Майолі Спіндлер, Франція
3. Виробник	Ідіфарма Десарролло Фармaceutико, С.Л., Іспанія
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	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження з метою порівняння препарату ^{13}C -сечовини у формі таблеток та ^{13}C -сечовини у формі водного розчину для визначення інфекції <i>Helicobacter pylori</i> . DB 01A
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 24.05.1995 р. по 22.08.1995 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 40 пацієнтів. Фактична: 40 пацієнтів. Усі пацієнти завершили обидві фази дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основна мета:</u> Основною змінною ефективності було значення надлишку виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ (у проміле) у повітрі, що видихається, визначене методом мас-спектрометрії ізотопних співвідношень.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Максимальне значення надлишку виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ (у проміле) у повітрі, що видихається. - Час до досягнення максимального значення надлишку виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ (у проміле) у повітрі, що видихається. <p><u>Вторинна ціль:</u> Не застосовне.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване перехресне дослідження, у якому порівнювали ^{13}C -сечовину у формі таблеток та ^{13}C -сечовину у формі водного розчину. Обидва препарати призначали у вигляді разової дози



ПЕРЕКЛАД ЗАСВІДОЧУ
КІНАУРІС Н.В.

	40 пацієнтам.
12. Основні критерії включення	<p>- Вік понад 18 років.</p> <p>- Скарги з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (гастроезофагеальний рефлюкс (n = 5), виразка шлунка (n = 4), невиразкова диспепсія (n = 28)) в анамнезі.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Інформована згода на участь у дослідженні. • Надана пацієнту письмова та усна інформація та можливість поставити запитання щодо дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Діабакт УДГ. 100 мг ¹³C-сечовини (партія р6412), таблетки, партія: NU 5185.</p> <p>Спосіб застосування: перорально.</p> <p>Сила дії: 2 таблетки (по 50 мг кожна).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>¹³C-сечовина (Cambridge Isotope Laboratories, Бостон, США, партія р6412).</p> <p>Спосіб застосування: перорально.</p> <p>Сила дії: 100 мг розчинили в 2,5 мл дистильованої води.</p>
15. Супутня терапія	<p>Застосування будь-яких антисекреторних препаратів або препаратів, що нейтралізують соляну кислоту, не допускалося за два тижні до дослідження або встановлена необхідність у будь-якому з цих засобів протягом періоду дослідження.</p> <p>Застосування будь-якого з препаратів антибіотиків не допускалося за два тижні до дослідження або встановлена необхідність у будь-якому з цих препаратів протягом періоду дослідження.</p> <p>Жоден пацієнт не отримував заборонене супутнє лікування.</p> <p><u>Інше:</u> Ісрадіпін, бендрофлуметазид, еналаприл, інсулін, атенолол, дигоксин, салметерол, сальбутамол, метопролол, ацетилсаліцилова кислота (АСК).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Значення надлишку виділення ^{13}C-CO₂ у повітрі, що видихається, понад 5 % відповідно до протоколу Європейського стандарту (водний розчин, описаний вище) вважалося позитивним результатом щодо інфекції <i>Helicobacter pylori</i>.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Спонтанні повідомлення про побічні явища.
18. Статистичні методи	<p>Групи лікування порівнювали за допомогою тесту на рівні 5% окремо, використовуючи аналіз дисперсії на рівні 5%. Перед статистичним аналізом надмірні</p>



Переклад зроблено згідно з оригіналом. Довіреність. Перекладу засвідчує Кінауріс Н.В.

	<p>значення були переведені у шкалу натуральних логарифмів. Препарати також порівнювали відповідно до діагнозу, встановленого з використанням раніше визначеної межі класифікації, значення $\delta^{13}\text{CO}_2$ 5 %.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Стать: жінки: 8 осіб; чоловіки: 42 особи.</p> <p>Вік (роки): середній: 55,0; діапазон: 30–81. Жінки: середній: 48,0; діапазон: 34–72. Чоловіки: середній: 56,7; діапазон: 30–81.</p> <p>Расова приналежність: європеїдна раса: 40 осіб.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Прийом ^{13}C-сечовини у таблетках запобігає гідролізу сечовини у ротоглотці. • Максимальне значення надлишку $\delta^{13}\text{CO}_2$ у повітрі, що видихається, у Нр-позитивних пацієнтів було значно вищим після прийому таблеток ^{13}C-сечовини порівняно з водним розчином ^{13}C-сечовини. • Відмічена чітко виражена різниця у часі до досягнення максимального значення надлишку $\delta^{13}\text{CO}_2$ у повітрі, що видихається, (10 проти 40 хвилин) після прийому ^{13}C-сечовини у таблетках та у формі водного розчину відповідно. • Застосування ^{13}C-сечовини у таблетках надає можливість діагностувати Нр-інфекцію з імовірністю 99,7 % з однієї 10-хвилинної проби повітря.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Разова пероральна доза 100 мг ^{13}C-сечовини вважається незначною (<4%) порівняно з добовим обміном ендogenousної сечовини.</p> <p>Побічні явища, про які повідомлялося, обмежувалися легким кислим присмаком відразу після прийому лимонної кислоти, що міститься у таблетках ^{13}C-сечовини.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>У даному дослідженні продемонстровано більшу розбіжність у значеннях надлишку $\delta^{13}\text{CO}_2$ у повітрі, що видихається, між Нр-позитивними та Нр-негативними пацієнтами при застосуванні твердої лікарської форми порівняно зі стандартною методикою застосування ^{13}C-сечовини форми водного розчину. Це значною мірою може пояснюватися тим, що при проходженні через ротоглотку вся сечовина залишається для гідролізу в шлунку.</p> <p>Постачання ^{13}C-сечовини у таблетках надає можливість діагностувати Нр-інфекцію з</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАТВЕРДЖЕНО
КІ НАУРІС Н.В.

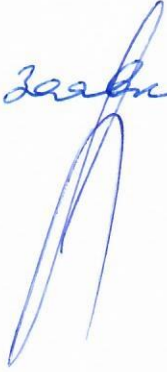
	<p>ймовірністю 99,7% з 10-хвилинної проби повітря, що видихається. Порівняно зі стандартними дихальними тестами УДТ із застосуванням таблеток ¹³C-сечовини відрізняється швидкістю, простотою, низькою вартістю та широкою доступністю. Тому, з огляду на питання безпеки, УДТ з ¹³C-сечовиною в таблетках представляється ідеальним методом для рутинного клінічного застосування.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Заявник
(власник реєстраційного
посвідчення)

[підпис]
(підпис)
Клотільда КЛЕМЕНТ

[Штамп:
ЛАБОРАТОРІЇ МАЙОЛІ СПІНДЛЕР
6 авеню де л'Ероп – п.с. 51
78401 ШАТУ Седек
Тел. 01 34 80 55 55 – Факс 01 34 80 55 81]

*Представник заявника
Бурцева Т.Ю.*




**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

Clinical Trial Report No 3

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Diabact 50 mg, tablets
2. Applicant	Laboratoires Mayoly Spindler, France
3. Manufacturer	Idifarma Desarrollo Farmaceutico, S.L., Spain
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07.2015 No 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Evaluation of low dose ¹³ C-urea and non-fasting condition for the diagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> using the urea breath test. DB 008
6. Clinical trial phase	Phase IV
7. Period of the clinical trial	09/08/2001 – 10/10/2001
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of study participants	planned: 150 patients. actual: 150 patients completed the study and were analyzed.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>Main objective:</u> The objective is to test for equivalence between the two protocols ¹³C-UBT 100mg vs. ¹³C-UBT 50mg fasting and between the two protocols ¹³C-UBT 50mg fasting vs. ¹³C-UBT 50mg non-fasting with regard to classification (Hp-/Hp+).</p> <p><u>Secondary objective:</u> Comparison between breath test results obtained with conventional IRMS technology and a recently developed CRS device. The optimal cut-off for the 50mg dose during fasting and non-fasting condition will be calculated.</p>
11. Design of the clinical trial	The study was conducted as a partly randomized, three period cross-over trial.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС *h*

12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> - Age above 18 years. - Has given consent to participate in the study. - Has been given written and verbal information and has had the opportunity to ask questions about the study.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	¹³ C-urea, tablets 50mg, Batch no: D01003A Method of administration: oral route Strength: single dose (one 50mg tablet)
14. Comparator, dose, method of administration, strength	¹³ C-urea, tablets 100mg, Batch no: D01003A Method of administration: oral route Strength: single dose (two 50mg tablets)
15. Concomitant therapy	<p>Any pharmaceutical treatment interfering with the performance of the urea breath test was not allowed before enrolment into the study and during the study period.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Treatment with antisecretory (H₂ blockers, proton pump inhibitors) drugs in two weeks preceding the study, or a known requirement of any of these drugs during the study period - Treatment with any antibiotic drug in four weeks preceding the study or a known requirement for any of these drugs during the study period. <p>Three patients were excluded because they received concomitant treatment (antibiotics)</p>
16. Efficacy evaluation criteria	Positive and negative test results based on excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion (per mil) in expired breath measured by isotope ratio mass spectrometry.
17. Safety evaluation criteria	Spontaneous Adverse Event reports
18. Statistical methods	The diagnostic tests were compared for equivalence using Mc Nemar's test. The result given as 95%-confidence interval was compared to the equivalence limits ($\pm 10\%$).
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Gender: Female: 105; Male: 45 Age (year): Mean: 47.0; range: 18-88 Female: Mean: 45.9; range: 18-88 Male: Mean: 49.6; range: 20-77

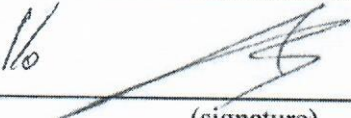


ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В. КІНДУРІС h

20. Efficacy results	<p>Diabact UBT [¹³C-UBT 100 mg] fasting compared to [¹³C-UBT 50 mg] fasting with regard to classification (Hp-/Hp+): the 95% confidence interval for the difference in classification between the methods is (-0.64%;1.97%) well inside the stated equivalence limits $\pm 10\%$ so equivalence is concluded.</p> <p>Diabact UBT 50 mg [¹³C] fasting compared to UBT 50 mg [¹³C] non- fasting with regard to classification (Hp-/Hp+): the 95% confidence interval for the difference in classification between the methods is (0.41%;6.25%) well inside the stated equivalence limits $\pm 10\%$ so equivalence is concluded.</p>
21. Safety results	A single per oral dose of 100mg ¹³ C-urea is considered negligible (< 4%) in relation to the daily endogenous urea turnover
22. Conclusion	<p>Equivalence between the diagnostic tests [¹³C-UBT 100mg] fasting and [¹³C-UBT 50mg] fasting urea breath test for classification of patients as HP- or HP+ was concluded in fasting patients.</p> <p>Equivalence between the diagnostic tests [¹³C-UBT 50mg] fasting and [¹³C-UBT 50mg] non-fasting urea breath test for classification of patients as HP- or HP+ was also concluded.</p>

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


(signature)

Clotilde CLEMENT LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER

6 avenue de l'Europe - BP 51

78401 CHATOU Cedex

Tél 01 34 80 55 55 - Télécopie 01 34 80 55 81



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНДУРІС h

ЗВІТ
про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Діабакт, таблетки по 50 мг
2. Заявник	Лабораторії Майолі Спіндлер, Франція
3. Виробник	Ідіфарма Десарролло Фармачеутико, С.Л., Іспанія
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	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка низької дози ¹³ C-сечовини та стану не натще для діагностики <i>Helicobacter pylori</i> за допомогою уреазного дихального тесту. DB 008.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	з 09.08.2001 р. по 10.10.2001 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 150 пацієнтів. Фактична: 150 пацієнтів завершили дослідження та їхні дані було проаналізовано.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> Мета полягає у дослідженні еквівалентності двох протоколів – ¹³ C-УДТ 100 мг порівняно з ¹³ C-УДТ 50 мг натще, а також двох протоколів – ¹³ C-УДТ 50 мг натще порівняно з ¹³ C-УДТ 50 мг не натще щодо класифікації (Нр-негативні/Нр-позитивні). <u>Вторинна ціль:</u> Порівняння результатів дихального тесту, отриманих за допомогою стандартної методики мас-спектрометрії ізотопних співвідношень (IRMS) та за допомогою нещодавно розробленого приладу спектрометра внутрішньорезонаторного спаду сигналу в часі (CRS). Буде розрахована оптимальна точка відсікання для дози 50 мг у стані натще та не натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проводиться як частково рандомізоване перехресне випробування з трьома періодами.
12. Основні критерії включення	- Вік понад 18 років. - Інформована згода на участь у дослідженні.



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІТЬСЯ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІТАЧУВ
КІНАУРІС Н.В. 4

	- Надана пацієнту письмова та усна інформація та можливість поставити питання щодо дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	¹³ C-сечовина, таблетки 50 мг. Партія № D01003A. Спосіб застосування: перорально. Сила дії: разова доза (1 таблетка дозою 50 мг).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	¹³ C-сечовина, таблетки 100 мг. Партія № D01003A. Спосіб застосування: перорально. Сила дії: разова доза (2 таблетки по 50 мг).
15. Супутня терапія	Будь-яке медикаментозне лікування, що перешкоджало виконанню уреазного дихального тесту, заборонялося перед включенням в дослідження та протягом періоду дослідження. - Лікування антисекреторними засобами (блокатори H ₂ -гістамінових рецепторів, інгібітори протонної помпи) за два тижні перед дослідженням або встановлена необхідність у будь-якому з цих препаратів протягом періоду дослідження. - Лікування будь-яким препаратом антибіотиків за чотири тижні до дослідження або встановлена необхідність у будь-якому з цих препаратів протягом періоду дослідження. Трьох пацієнтів було виключено з дослідження, оскільки вони отримували супутнє лікування (антибіотики).
16. Критерії оцінки ефективності	Позитивні та негативні результати тесту, виходячи зі значення надлишку виділення δ ¹³ CO ₂ (у проміле) у повітрі, що видихається, визначене методом мас-спектрометрії ізотопних співвідношень.
17. Критерії оцінки безпеки	Спонтанні повідомлення про побічні явища.
18. Статистичні методи	Діагностичні тести порівнювали щодо еквівалентності за допомогою критерію МакНемара. Результат, представлений у вигляді 95 % довірчого інтервалу, порівнювали з межами еквівалентності (± 10 %).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: жінки: 105 осіб; чоловіки: 45 осіб. Вік (роки): середній: 47,0; діапазон: 18–88. Жінки: середній: 45,9; діапазон: 18–88. Чоловіки: середній: 49,6; діапазон: 20–77.
20. Результати ефективності	Діабакт УДТ [¹³ C-УДТ 100 мг] натще порівняно з [¹³ C-УДТ 50 мг] натще щодо класифікації (Hr-/Hr+): 95 % довірчий інтервал різниці між методами щодо класифікації (0,64 %–1,97 %) знаходиться в межах заданих меж.

КІНАУРІС Н.В.

	<p>еквівалентності $\pm 10 \%$, тому було еквівалентність встановлено.</p> <p>Діабакт УДТ 50 мг [^{13}C] натще порівняно з УДТ 50 мг [^{13}C] не натще щодо класифікації (Нр-/Нр+): 95 % довірчий інтервал для різниці між методами щодо класифікації (0,41 %–6,25 %) знаходиться в межах зазначених меж еквівалентності $\pm 10 \%$, тому еквівалентність було встановлено.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Разова пероральна доза 100 мг ^{13}C-сечовини вважається незначною (< 4%) порівняно з добовим обміном ендogenous сечовини.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Було встановлено еквівалентність діагностичних методик [^{13}C-УДТ 100 мг] натще та [^{13}C-УДТ 50 мг] натще уреазного дихального тесту при класифікації пацієнтів як Нр-негативних або Нр-позитивних.</p> <p>Також було встановлено еквівалентність діагностичних методик [^{13}C-УДТ 50 мг] натще та [^{13}C-УДТ 50 мг] не натще уреазного дихального тесту при класифікації пацієнтів як Нр-негативних або Нр-позитивних.</p>

Заявник
(власник реєстраційного
посвідчення)

_____ [підпис]
(підпис)
Клотільда КЛЕМЕНТ

[Штамп:
ЛАБОРАТОРІЇ МАЙОЛІ СПІНДЛЕР
6 авеню де л'Ероп – п.с. 51
78401 ШАТУ Седекс
Тел. 01 34 80 55 55 – Факс 01 34 80 55 81]

представник Заявника
Бурякєва Т.Ю.




**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В. h**

Clinical Trial Report No 4

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Diabact 50 mg, tablets
2. Applicant	Laboratoires Mayoly Spindler, France
3. Manufacturer	Idifarma Desarrollo Farmaceutico, S.L., Spain
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07.2015 No 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	The prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> infection in patients with functional dyspepsia. DYS 01B
6. Clinical trial phase	Phase II
7. Period of the clinical trial	13/01/1998 – 08/10/1998
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of study participants	planned: 207 patients actual: 170 patients completed the study and were analyzed.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<u>Primary objective:</u> To apply a biometric method for determining the optimal cut-off of a tablet-based urea breath test, diabact UBT, in a patient population with functional dyspepsia. <u>Secondary objectives:</u> To determine the proportion of patients infected with <i>Helicobacter pylori</i> among patients with functional dyspepsia.
11. Design of the clinical trial	In this open, non-comparative study, ¹³ C-Urea Breath Test (UBT) was performed in a patient population with functional dyspepsia.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІСЬ

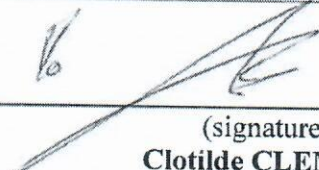
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Age between 18 and 60 years • At least three episodes of mild epigastric pain/discomfort during the run-in week • Clinically normal laboratory values at the time of the pre-entry evaluation • Signed informed consent to participate in the study
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	¹³ C-urea, 100 mg. Batch U6517 and U7463. Method of administration: oral route Strength: single dose (two 50mg tablets)
14. Comparator, dose, method of administration, strength	None Method of administration: Not applicable Strength: Not applicable
15. Concomitant therapy	Treatment with NSAIDs, antibiotics, prostaglandins, prokinetics, acid suppressing agents and antacids must be stopped two weeks before enrolment into the study and are prohibited during the study period. 2 patients received an excluded concomitant treatment (fluconazole and lymecyclin/tetracyclin) <u>Other:</u> terbinafine, carisoprodol, oestrogen hormone, levomepromazin, oestradiol, medroxyprogesteron, paracetamol, codein.phosph., oestaradiol, nortestosteron, fluconazol, cyclizin, paracetamol, oestrocen hormone, adhesive plaster, sumatriptan
16. Efficacy evaluation criteria	Excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion (per mil) in expired breath measured by isotope ratio mass spectrometry
17. Safety evaluation criteria	Spontaneous Adverse Event reports.
18. Statistical methods	Logarithmic transformation of gastric urease activity in the patient population yields separate populations (of Hp-negative and Hp-positive patients), each normally distributed. Adjusted for relative frequencies, their normal probability density function intercepts at one point, estimated as the log cut-off. At this point, the probability of a false positive or false negative decision of whether gastric urease activity is increased or not is the smallest. Hence, its antilogarithm is used as the cut-off value.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІСЬ

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Gender: Female: 75; Male: 95</p> <p>Age (year): Mean: 33.9; range: 20-63 Female: Mean: 38; range: 20-60 Male: Mean: 42; range: 20-63</p> <p>Race: Caucasian: 169; Mongolian: 1</p> <p>Nicotine use: 30 Alcohol use: 152</p> <p>Length (cm): Mean: 174.2; range: 150-195 Weight (kg): Mean: 75.4; range: 49-110</p>
20. Efficacy results	<p>In the studied dyspeptic population, the optimal cut-off point was 1.4 (1.43) δ per mil. At this point, the risk of obtaining a false diagnosis was 0.12 %</p> <p>Mean excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion (per mil) among Hp-positive patients (n=23) was 25.50 (3.27-95.92 excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion)</p> <p>Mean excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion (per mil) among Hp-negative patients (n=147) was 0.24 (-0.89-1.28 excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion)</p>
21. Safety results	<p>A single per oral dose of 100 mg ^{13}C-urea is considered negligible (< 4%) in relation to the daily endogenous urea turnover.</p> <p>None of the reported adverse events during the study period were classified as study drug related.</p>
22. Conclusion	<p>In the group of 170 dyspeptic patients, 13 % of the patients had an excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion exceeding 1.4 per mil 10 minutes after ^{13}C-urea intake, and were thus classified as Hp-positive. In these patients, the mean excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion value was 25.50 per mil (range 3.27-95.92)</p>

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


(signature)
Clotilde CLEMENT

LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER

6 avenue de l'Europe - BP 51
78401 CHATOU Cedex
Tél 01 34 80 55 55 - Télécopie 01 34 80 56 94



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В. КИНАУРІС *h*

ЗВІТ
про клінічне випробування № 4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Діабакт, таблетки по 50 мг
2. Заявник	Лабораторії Майолі Спіндлер, Франція
3. Виробник	Ідіфарма Десарролло Фармасеутико, С.Л., Іспанія
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	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Поширеність інфекції <i>Helicobacter pylori</i> серед пацієнтів з функціональною диспепсією. DYS 01B
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	з 13.01.1998 р. по 08.10.1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 207 пацієнтів. Фактична: 170 пацієнтів завершили дослідження та їхні дані було проаналізовано.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> Застосувати біометричний метод для визначення оптимальної точки відсікання уреазного дихального тесту із застосуванням таблеток, Діабакт УДТ, у групі пацієнтів з функціональною диспепсією. <u>Вторинна ціль:</u> Визначити частку пацієнтів, інфікованих <i>Helicobacter pylori</i> , серед пацієнтів з функціональною диспепсією.
11. Дизайн клінічного випробування	У даному відкритому непорівняльному дослідженні уреазний дихальний тест (УДТ) з ¹³ C-сечовиною проводили групи пацієнтів з функціональною диспепсією.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Вік від 18 до 60 років • Щонайменше 3 епізоди болі/дискомфорту легкого ступеня в епігастральній області протягом поточного місяця • Клінічно нормальні лабораторні показники на момент обстеження напередодні включення в дослідження • Підписана інформована згода на участь у дослідженні.


«КРАТІА ЛТД»
 38002596
 13.01.1998
ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
Офіційно затверджено
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЄ
КІНАУРІС Н.В.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	¹³ C-сечовина, 100 мг. Партії U6517 та U7463. Спосіб застосування: перорально. Сила дії: разова доза (2 таблетки по 50 мг).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутній. Спосіб застосування: не застосовне. Сила дії: не застосовне.
15. Супутня терапія	<p>Лікування із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), антибіотиків, простагландинів, прокінетиків, засобів, що знижують кислотність, та антацидів необхідно припинити за два тижні до включення в дослідження та заборонено протягом періоду дослідження.</p> <p>2 пацієнти отримували заборонене супутнє лікування (флуконазол та лімециклін/тетрациклін).</p> <p><u>Інше:</u> тербінафін, карісипродол, гормон естроген, левомепромазин, естрадіол, медроксипрогестерон, парацетамол, кодеїну фосфат, естрадіол, нортестостерон, флуконазол, циклізин, парацетамол, гормон естроген, лейкопластир, суматриптан.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Значення надлишку виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ (у проміле) у повітрі, що видихається, визначене методом мас-спектрометрії ізотопних співвідношень.
17. Критерії оцінки безпеки	Спонтанні повідомлення про побічні явища.
18. Статистичні методи	<p>У результаті логарифмічної трансформації активності шлункової уреазы в популяції пацієнтів отримано окремі рівномірно розподілені групи (Нр-негативні та Нр-позитивні пацієнти).</p> <p>Скоригована за відносними частотами нормальна функція щільності ймовірностей перериває в одній точці, визначеній як логарифм відсікання. У цій точці вірогідність хибнопозитивного чи хибнонегативного рішення про те, збільшується чи ні активність шлункової уреазы, є найменшою.</p> <p>Отже, її антилогарифм використовується як точка відсікання.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать: жінки: 75 осіб, чоловіки: 95 осіб.</p> <p>Вік (роки): медіана: 33,9; діапазон: 20–63. Жінки: медіана: 38; діапазон: 20–63 Чоловіки: медіана: 34; діапазон: 20–63</p>



ДЕРЖАВНЕ АГЕНТСТВО
З НАДІБНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ТА МЕДИЧЕСЬКИХ ПРИБОРІВ
ДОВІРИВІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІТАЧУВ
КІНАУРІС Н.В.

	<p>Расова приналежність: європеїдна раса: 169 осіб; монголоїдна раса: 1 особа.</p> <p>Вживання нікотину: 30 осіб. Вживання алкоголю: 152 осіб.</p> <p>Зріст (см): середнє значення: 174,2; діапазон: 150–195. Маса тіла (кг): середнє значення: 75,4; діапазон: 49–110.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У досліджуваній популяції пацієнтів з диспепсією оптимальна точка відсікання становила 1,4 (1,43) δ проміле. У цій точці ризик встановлення помилкового діагнозу становив 0,12 %.</p> <p>Середнє значення надлишку виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ (у проміле) серед Нр-позитивних пацієнтів (n = 23) становило 25,50 (надлишок виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ 3,27–95,92)</p> <p>Середнє значення надлишку виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ (у проміле) серед Нр-негативних пацієнтів (n = 147) становило 0,24 (надлишок виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ -0,89–1,28)</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Одноразова пероральна доза 100 мг ^{13}C-сечовини вважається незначною (< 4%) порівняно з добовим обміном ендогенної сечовини.</p> <p>Жодне із побічних явищ, зареєстрованих протягом періоду дослідження, не було класифіковано як пов'язане із застосуванням препарату.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>У групі з 170 пацієнтів з диспепсією 13 % пацієнтів мали надлишок виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$, що перевищує 1,4 ‰ через 10 хвилин після прийому ^{13}C-сечовини, і таким чином були класифіковані як Нр-позитивні. У цих пацієнтів середнє значення надлишку виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ становило 25,50 ‰ (діапазон 3,27–95,92).</p>

Заявник
(власник реєстраційного
посвідчення)

[підпис]
(підпис)
Клотільда КЛЕМЕНТ

представник заявника
Бурцева Т. Ю.



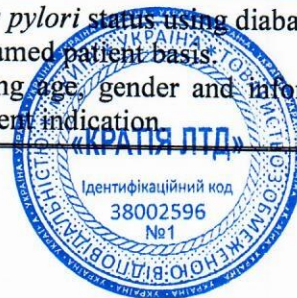
ЛАБОРАТОРІЇ МАЙОЛІ СІНДІЛЕР
6 авеню де л'Ермитаж, № 51
78401 ШАТУ Седекс

Тел. 01 34 80 55 55 [Факс 01 34 80 55 81]

**ПЕРЕКЛАД ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНДУРІС Н.В.**

Clinical Trial Report No 5

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Diabact 50 mg, tablets
2. Applicant	Laboratoires Mayoly Spindler, France
3. Manufacturer	Idifarma Desarrollo Farmaceutico, S.L., Spain
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, known active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07.2015 No 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Determination of optimal cut-off value for a novel tablet-based Urea Breath Test (UBT). DB 007
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Period of the clinical trial	14/06/1996 – 24/08/1998
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of study participants	planned: 901 patients. actual: 885 patients were included in the analysis.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<u>Primary objective:</u> To apply a biometric method for determining the optimal cut-off of a tablet based urea breath test, diabact UBT, in 901 patients prescribed diabact UBT on a named patient basis. <u>Secondary objective:</u> Not applicable
11. Design of the clinical trial	The study was conducted retrospectively on un-identified patient records during the period [14/06/1996-24/08/1998] ¹³ C-Urea Breath Test (UBT) was performed in 901 patients prescribed diabact UBT during this period.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Tested for <i>Helicobacter pylori</i> status using diabact UBT 100mg prescribed on a named patient basis. • Available data regarding age, gender and information regarding pre/post treatment indication.



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНДУРІСЬ

13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	diabact UBT. 100mg ^{13}C -urea Method of administration: oral route Strength: single dose (two 50mg tablets)
14. Comparator, dose, method of administration, strength	None Method of administration: Not applicable Strength: Not applicable
15. Concomitant therapy	According to recommendations, the patients were fasted for at least 4 hours prior to urea intake. Systemic antibiotic therapy within 4 weeks prior to test procedure were not allowed.
16. Efficacy evaluation criteria	Excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion (per mil) in expired breath measured by isotope ratio mass spectrometry
17. Safety evaluation criteria	Adverse event reports.
18. Statistical methods	Logarithmic transformation of gastric urease activity in the patient population yields separate populations (of Hp-negative and Hp-positive patients), each normally distributed. Adjusted for relative frequencies, their normal probability density function intercepts at one point, estimated as the log cut-off. At this point, the probability of a false positive or false negative decision of whether gastric urease activity is increased or not is the smallest. Hence, its antilogarithm is used as the cut-off value.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Gender: Female 425; Male 460 Age (year): Mean: 50.5 Range: 9-93 Female: Mean: 50.5; range: 11-84 Male: Mean: 50.6; range: 9-93
20. Efficacy results	In the studied patient population, the optimal cut-off point was 1.5 (1.51) δ per mil. At this point, the risk of obtaining a false diagnosis was 0.55 % -Mean excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion (per mil) among Hp-positive patients (n=198) was 18.66 (1.65 - 122.26 excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion) -Mean excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion (per mil) among Hp-negative patients (n=687) was 0.12 (0.05 - 1.38 excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion)
21. Safety results	A single per oral dose of 100mg ^{13}C -urea is considered negligible (< 4%) in relation to the endogenous urea turnover.

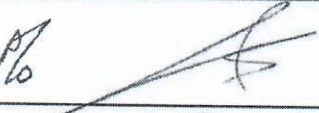


ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В. КИНАУРІСЬ

22. Conclusion	In the group of 885 patients, 22% of the patients had a excess $\delta^{13}\text{CO}_2$ excretion exceeding 1.5 per mil 10 minutes after ^{13}C -urea intake, and were thus classified as Hp-positive. At this cut-off point, the risk of obtaining a false diagnosis was 0.55 %
----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Applicant (Marketing Authorization Holder)

PC


 (signature)
 Clotilde CLEMENT

LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER
 6 avenue de l'Europe - BP 51
 78401 CHATOU Cedex
 Tél 01 34 80 55 55 - Télécopie 01 34 80 55 81



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 Н.В.КІНАУРІС *h*

**ЗВІТ
про клінічне випробування № 5**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Діабакт, таблетки по 50 мг
2. Заявник	Лабораторії Майолі Спіндлер, Франція
3. Виробник	Ідіфарма Десарролло Фармачеутико, С.Л., Іспанія
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	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, відома діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Визначення оптимальної точки відсікання нового уреазного дихального тесту (УДТ) із застосуванням таблеток. DB 007.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	З 14.06.1996 р. по 24.08.1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 901 пацієнт. Фактична: 885 пацієнтів, дані яких було включено в аналіз.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> Застосувати біометричний метод для визначення оптимальної точки відсікання уреазного дихального тесту із застосуванням таблеток, Діабакт УДТ, у 901 пацієнта, яким призначено Діабакт УДТ на індивідуальній основі <u>Вторинна ціль:</u> Не застосовне.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проводилось ретроспективно з використанням неідентифікованих карт пацієнтів протягом періоду [14.06.1996–24.08.1998]. ¹³ C-уреазний дихальний тест (УДТ) було проведено 901 пацієнту, яким в цей період призначали Діабакт УДТ.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> Проведене тестування на статус <i>Helicobacter pylori</i> за допомогою препарату Діабакт УДТ 100 мг, призначеного на індивідуальній основі. Наявні дані щодо віку, статі та інформація стосовно показань до та після лікування.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Діабакт УДТ. 100 мг С сечовини. Спосіб застосування: перорально. Сила дії: разова доза (2 таблетки по 50 мг).


**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ**
КІНАУРІС Н.В. І

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутній. Спосіб застосування: не застосовне. Сила дії: не застосовне.
15. Супутня терапія	Згідно з рекомендаціями, пацієнти голодували протягом щонайменше 4 годин до прийому сечовини. Заборонялася системна антибіотикотерапія протягом 4 тижнів до проведення тесту.
16. Критерії оцінки ефективності	Значення надлишку виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ (у проміле) у повітрі, що видихається, визначене методом мас-спектрометрії ізотопних співвідношень.
17. Критерії оцінки безпеки	Повідомлення про побічні явища.
18. Статистичні методи	У результаті логарифмічної трансформації активності шлункової уреазы в популяції пацієнтів отримано окремі рівномірно розподілені групи (Hr-негативні та Hr-позитивні пацієнти). Скоригована за відносними частотами нормальна функція щільності ймовірностей перериває в одній точці, визначеній як логарифм відсікання. У цій точці вірогідність хибнопозитивного чи хибнонегативного рішення про те, збільшується чи ні, активність шлункової уреазы, є найменшою. Отже, її антилогарифм використовується як точка відсікання.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: жінки: 425 осіб; чоловіки: 460 осіб. Вік (роки): середній: 50,5; діапазон: 9–93. Жінки: середній: 50,5; діапазон: 11–84. Чоловіки: середній: 50,6; діапазон: 9–93.
20. Результати ефективності	У досліджуваній популяції пацієнтів оптимальна точка відсікання становила δ 1,5 (1,51) проміле. У цій точці ризик встановлення помилкового діагнозу становив 0,55 %. - Середнє значення надлишку виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ (у проміле) у групі Hr-позитивних пацієнтів (n = 198) становило 18,66 (надлишок виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ 1,65–122,26). - Середнє значення надлишку виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ (у проміле) у групі Hr-негативних пацієнтів (n = 687) становило 0,12 (надлишок виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ -2,05–1,38).
21. Результати безпеки	Разова пероральна доза 100 мг ^{14}C -сечовини вважається незначною (< 4%) порівняно з добовим обміном ендogenousної сечовини.
22. Висновок (заклучення)	У групі з 885 пацієнтів 22% пацієнтів мали надлишок виділення $\delta^{13}\text{CO}_2$ понад 1,9‰ через 10 хвилин після прийому ^{14}C -сечовини, і таким чином були класифіковані як Hr-позитивні. У цій



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧЕНО
КІНАУРІС Н.В.

