

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

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Тіворель Аспартат, розчин оральний
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Досліди проводили на статевозрілих щурах самцях. Результати дослідження на моделі адреналінового міокардиту у щурів показали, що лікарський засіб Тіворель Аспартат у дозі 2 мл/кг має виражену кардіопротекторну дію, що виражається в поліпшенні показників ЕКГ та обмінних процесів у серцевому м'язі.</p> <p>Тіворель Аспартат на моделі хлоридкальцієвої аритмії у щурів достовірно зменшував частоту розвитку фібриляції шлуночків, що сприяло підвищенню виживання щурів.</p> <p>Також проводили досліди на безпородних білих статевозрілих щурах-самцях. На моделі гострого порушення мозкового кровообігу у щурів показано, що лікарський засіб Тіворель Аспартат при внутрішньошлунковому введенні в дозі 2 мл/кг у лікувально-профілактичному режимі має достовірний церебропротекторний ефект за критеріями збільшення виживання</p>

	<p>тварин, зменшення проявів неврологічного дефіциту, відновлення локомоторної активності у тесті відкритого поля, нормалізації активності сукцинатдегідрогенази у тканинах мозку. У досліджувані терміни Тіворель Аспартат суттєво не впливав на когнітивні функції у тесті екстраполяційного позбавлення, коефіцієнт маси мозку та вивчені показники прооксидантно-антиоксидантного статусу.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Тіворель Аспартат, розчин оральний – це комбінація двох добре вивчених діючих речовин – аргініну та левокарнітину. Оскільки Тіворель Аспартат, розчин оральний, відноситься до фіксованої комбінації, яка вже схвалена в якості комбінованого використання з терапевтичною метою, дослідження вторинної фармакодинаміки не вважаються необхідними (керівництво ЕМА щодо неклінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією EMEA/CHMP/SWP/258498/2005). В літературі представлені докази різних фармакологічних ефектів, що були виявлені в експериментах на тваринах тому заявник послався лише на загальнодоступну літературу для підтвердження фармакологічної активності.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Досліди на щурах обох статей показали, що досліджуваний лікарський засіб Тіворель Аспартат при тривалому введенні (28 діб) в дозах 2 та 20 мл/кг не викликає у тварин ознак інтоксикації, не впливає на загальнотрофічні процеси, на гематологічні показники, біохімічні показники крові та сечі. Не впливає на центральну нервову та серцево-судинну системи лабораторних тварин. Гістологічні дослідження підтверджують відсутність токсичного дії лікарського засобу Тіворель Аспартат на внутрішні органи та системи лабораторних тварин. Окремі випадки у тимусі та печінці не носять дозозалежного ефекту та вказують на оборотні процеси.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Тіворель Аспартат, розчин оральний – це комбінація двох добре вивчених діючих</p>

	<p>речовин – аргініну та левокарнітину. Оскільки Тіворель Аспартат, розчин оральний, відноситься до фіксованої комбінації, яка вже схвалена в якості комбінованого використання з терапевтичною метою, а клінічна ефективність заявлених активних речовин давно встановлена під час лікування пацієнтів, дослідження фармакодинамічної взаємодії не вважаються необхідними (керівництво ЕМА щодо неклінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією EMEA/CHMP/SWP/258498/2005), тому Заявник посилався лише на загальнодоступну літературу.</p>
3. Фармакокінетика:	<p>Відповідно до вимог розділу III Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 зі змінами, чинна редакція) та керівництва ЕМА з неклінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005) додаткові клінічні дослідження не вимагаються, оскільки лікарський засіб з фіксованою комбінацією Тіворель Аспартат містить добре вивчені діючі речовини (а саме аргінін і левокарнітин) і відноситься до фіксованої комбінації, яка вже схвалена в якості комбінованого використання з терапевтичною метою і для цих діючих речовин накопичено значний досвід медичного застосування. Тому Заявник посилався лише на загальнодоступну літературу.</p>
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	
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>Досліди з вивчення гострої токсичності проводили на нелінійних безпородних білих щурах обох статей. Результати дослідження показали, що введення лікарського засобу Тіворель Аспартат та плацебо (розчинник) у</p>

	<p>максимальній дозі 40 мл/кг не викликає загибелі тварин, не призводить до статистично значущих змін відносної маси внутрішніх органів щурів обох статей. Гістологічні дослідження підтверджують відсутність токсичної дії препарату та плацебо на внутрішні органи при введенні препарату Тіворель Аспартат у токсичних дозах.</p> <p>Вивчення гострої токсичності лікарського засобу Тіворель Аспартат та окремих його складових при внутрішньошлунковому введенні лабораторним щурам обох статей показало, що досліджуваний препарат відноситься до VI класу токсичності (відносно безпечні), LD₅₀, яких більше 15 мг(мл)/кг.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Досліди з вивчення підгострої токсичності проводили на нелінійних безпородних білих щурах обох статей. Результати дослідження показали, що досліджуваний лікарський засіб Тіворель Аспартат при тривалому введенні протягом 28 діб в дозах 2 та 20 мл/кг не викликає у тварин ознак інтоксикації, не впливає на загальнотрофічні процеси, на гематологічні показники, біохімічні показники крові та сечі. Не впливає на центральну нервову та серцево-судинну системи лабораторних тварин. Гістологічні дослідження підтверджують відсутність токсичного дії лікарського засобу Тіворель Аспартат на внутрішні органи та системи лабораторних тварин. Окремі випадки у тимусі та печінці не носять дозозалежного ефекту та вказують на оборотні процеси.</p>
3) генотоксичність: in vitro	<p>Відповідно до Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 «Про затвердження стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підгрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів» дослідження генотоксичності до початку клінічних випробувань чи етапу реєстрації не проводяться, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти вивчені відповідно до сучасних стандартів.</p>

<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Відповідно до Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 «Про затвердження стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів» дослідження генотоксичності до початку клінічних випробувань чи етапу реєстрації не проводяться, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти вивчені відповідно до сучасних стандартів.</p>
<p>4) канцерогенність: довгострокові дослідження короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості додаткові дослідження</p>	<p>Відповідно до Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 «Про затвердження стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів» дослідження канцерогенності до початку клінічних випробувань чи етапу реєстрації не проводяться, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти вивчені відповідно до сучасних стандартів.</p>
<p>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</p>	<p>Досліди проводили на нелінійних безпородних білих щурах обох статей. Результати гістологічних досліджень свідчать про те, що лікарський засіб Тіворель Аспаргат при тривалому внутрішньому введенні в дозах 2 мл/кг і 20 мл/кг, як і плацебо не викликає у щурів будь-яких морфологічних проявів токсичної дії в органах репродуктивної системи.</p> <p>Згідно з керівництвом ЕМА з неклінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005) додаткові клінічні дослідження не вимагаються, оскільки лікарський засіб з фіксованою комбінацією Тіворель Аспаргат містить добре вивчені діючі речовини (а саме аргінін і левокарнитин) і відноситься до фіксованої комбінації, яка вже схвалена в якості комбінованого використання з терапевтичною метою і для цих діючих речовин накопичено значний досвід медичного застосування. Тому</p>

	Заявник послався лише на загальнодоступну літературу.
б) місцева переносимість	Досліди з вивчення підгострої токсичності проводили на нелінійних безпородних білих щурах обох статей. Місцевоподразнююча дія лікарського засобу Тіворель Аспартат в дозах 2 мл/кг и 20 мл/кг та плацебо в дозі 20 мг/кг вивчалася протягом дослідження після 28-денного внутрішньошлункового введення. Тривале введення лікарського засобу Тіворель Аспартат не чинить місцевоподразнюючої дії на слизову оболонку ШКТ лабораторних тварин.
7) додаткові дослідження токсичності:	Згідно з керівництвом ЕМА з неклінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005) додаткові клінічні дослідження не вимагаються, оскільки лікарський засіб з фіксованою комбінацією Тіворель Аспартат містить добре вивчені діючі речовини (а саме аргінін і левокарнітин) і відноситься до фіксованої комбінації, яка вже схвалена в якості комбінованого використання з терапевтичною метою і для цих діючих речовин накопичено значний досвід медичного застосування. Тому Заявник ніяких інших досліджень токсичності не проводив.
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Лікарський засіб Тіворель Аспартат, розчин оральний (ТОВ «Юрія-Фарм») – це розчин, що містить 264 мг аргініну аспартату (у перерахунку на аргінін 149,7 мг) та 100 мг левокарнітину як активні фармацевтичні інгредієнти на 1 мл. Ефекти лікарського засобу теоретично обґрунтовані та експериментально підтверджені на різних моделях та виді тварин (щурах). Результати дослідження кардіопротекторної та антиаритмічної дії на моделі адреналінового міокардиту у щурів показали, що лікарський засіб Тіворель Аспартат у дозі 2 мл/кг має виражену кардіопротекторну дію, що виражається в поліпшення показників ЕКГ та обмінних процесів у серцевому м'язі.

	<p>На моделі гострого порушення мозкового кровообігу у щурів показано, що лікарський засіб Тіворель Аспартат (розчин оральний, виробництва ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) при внутрішньошлунковому введенні в дозі 2 мл/кг у лікувально-профілактичному режимі має достовірний церебропротекторний ефект. Результати токсикометрії та спостережень піддослідних тварин як при дослідженні гострої, так і хронічної токсичності лікарського засобу Тіворель Аспартат дозволяють віднести лікарський засіб до VI класу токсичності (відносно безпечні), оскільки у терапевтичних дозах побічних реакцій не виявлено.</p> <p>На підставі даних неклінічного дослідження лікарського засобу Тіворель Аспартат, розчин оральний (ТОВ «Юрія-Фарм»), можна зробити висновок, що препарат відповідає заявленій ефективності та безпеці.</p>
--	--

Головний фахівець
з регуляторних
проектів
ТОВ «Юрія-Фарм»



(підпис)

Квак А. О.

(П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування № 1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТІВОРЕЛЬ АСПАРТАТ, розчин оральний
2. Заявник	ТОВ «Юрія-Фарм»
3. Виробник	ТОВ «Юрія-Фарм»
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите із засліпленою оцінкою, паралельне в двох групах дослідження ефективності, переносимості та безпеки препарату ТІВОРЕЛЬ, розчин оральний виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна) в комплексному лікуванні пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом у порівнянні з базисною терапією.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите із засліпленою оцінкою, паралельне в двох групах дослідження ефективності, переносимості та безпеки препарату ТІВОРЕЛЬ, розчин оральний виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна) в комплексному лікуванні пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом у порівнянні з базисною терапією. U-F-Tivorel/Neuro-16 13 травня 2019 року.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 02. 12. 2017 по 22. 12. 2018 року

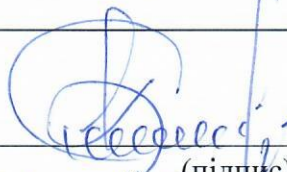
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: 106 фактична: 102
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Підтвердження перевищуючої ефективності та оцінка переносимості комплексної терапії, яка включає лікарський засіб Тіворель Аспартат, розчин оральний, виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» у порівнянні зі стандартною терапією у пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите із засліпленою оцінкою, порівняльне клінічне дослідження переважаючої ефективності в паралельних групах у пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом у віці 40 і більше років.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки віком від 40 років з інструментально (за даними комп'ютерної томографії КТ чи МРТ головного мозку) верифікованим діагнозом, «ГПМК за ішемічним типом у басейні каротидної артерії», що виник вперше, який підтверджений клінічно та інструментально в межах 24–48 годин після маніфестації ГПМК, та відповідали всім критеріям включення/невключення та підписали Інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнти перебували в умовах стаціонару
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тіворель Аспартат, розчин оральний (ТОВ «Юрія-Фарм») Дози: по 20 мл 2 рази на добу + прийом стандартної терапії. Спосіб застосування: внутрішньо, перед їжею. Номер серії: ДМ18/1-1 від 22.06.2018; ДМ56/1-1 від 27.09.18. Міжнародна непатентована назва – Аргінін та Левокарнітин.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Пацієнти поділялись на 2 групи: пацієнти першої групи приймали стандартну терапію в поєднанні з лікарським засобом Тіворель Аспартат, пацієнти контрольної групи приймали лише стандартну терапію.
15. Супутня терапія	<ul style="list-style-type: none"> • з метою корекції артеріального тиску: лабеталол, урапідил, есмолол, еналаприл; у пацієнтів з діастолічним АТ > 140 мм рт.ст. нітрогліцерин або нітропрусид; • у рамках підтримки функції дихання у випадках гіпоксії при SpO₂ < 92% – інгаляції зволоженого кисню; • корекція гіпоглікемії або гіперглікемії; • для інфузійної терапії можуть бути використані 0,9 % розчин хлориду натрію або розчин Рінгера в обсязі 1000–1500 мл (обсяг залежить від клінічної ситуації від рівня центрального венозного тиску); • для зниження температури тіла використовують парацетамол, фізичне охолодження; • за наявності показань до проведення системного тромболізу передбачається введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену; • в рамках антитромбоцитарної терапії – ацетилсаліцилова кислота; • використання широкого спектру не заборонених протоколом клінічного дослідження препаратів з інших фармакотерапевтичних

	<p>груп для лікування ускладнень мозкового інсульту, зокрема розчину манітолу та гіпертонічного (10 %) розчину натрію хлориду (для зниження внутрішньочерепного тиску, седативних препаратів (фентаніл, бензодіазепіни, пропофол) – при розвитку психомоторного збудження, антиконвульсантів – для усунення судомних нападів, антибактеріальних препаратів (наприклад, для лікування пневмонії), знеболюючих препаратів, антикоагулянтів (нефракціонованого гепарину, еноксапарину, варфарину) – для лікування тромботичних ускладнень.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Зміна суми балів за шкалою NIHSS наприкінці лікування порівняно з моментом включення в дослідження
17. Критерії оцінки безпеки	<ol style="list-style-type: none"> 1. загальна частота побічних реакцій; 2. частота серйозних побічних реакцій; 3. частота побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату; 4. частота побічних реакцій, що призвели до вибуття пацієнта із дослідження; 5. частота побічних реакцій, раніше не описаних в інструкції для медичного застосування досліджуваного препарату
18. Статистичні методи	<p>Аналіз даних проводився у таких популяціях:</p> <ul style="list-style-type: none"> – популяція всіх включених пацієнтів (Intent-to-treat, ITT): усі рандомізовані пацієнти, які застосували хоча б одну дозу досліджуваного препарату/стандартної терапії. – популяція пацієнтів за протоколом (per protocol, PP): усі рандомізовані пацієнти, які отримали повний курс лікування досліджуваними лікарськими засобами та не мали значних відхилень від протоколу. – популяція безпеки (safety): усі рандомізовані пацієнти, які застосували хоча б одну дозу досліджуваного препарату/стандартної терапії.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усього було скринено 102 пацієнтів, завершили участь 101 особа, з них чоловіків 52 особи. Вік пацієнтів $62,66 \pm 10,34$ років в основній групі та $63,71 \pm 9,42$ років в контрольній. Усі пацієнти були європеоїдної раси.
20. Результати ефективності	<p>Зміна суми балів за шкалою NIHSS наприкінці лікування порівняно з моментом включення до дослідження – у популяції всіх включених пацієнтів (основна популяція для аналізу первинного критерію ефективності) абсолютна зміна склала в основній групі $3,91 \pm 1,85$ (95%ДІ 3,39; 4,42) бала, у контрольній групі $3,51 \pm 1,62$ (95%ДІ 3,04; 3,98). Середня відмінність між групами склала $-0,395$ балів (95%ДІ $-1,062$; $0,291$) (ДІ включає значення 0, статистично значимих відмінностей між групами немає).</p> <p>При оцінці всіх додаткових параметрів ефективності також не було виявлено статистично значимих відмінностей між групами.</p>
21. Результати безпеки	Згідно з результатами аналізу безпеки, застосування лікарського препарату Тіворель Аспаргат у складі комбінованої терапії має прийнятний профіль безпеки та переносимості, порівняно із застосуванням лише стандартної терапії. При аналізі лабораторних

	показників клінічні значущі відхилення після закінчення курсу лікування було виявлено у поодиноких випадках. У ході дослідження не було виявлено клінічно значимих відхилень параметрів фізикального огляду, життєво-важливих показників або їх клінічно значущих змін у динаміці. Випадків летальних наслідків, серйозних небажаних явищ, а також інших значущих небажаних явищ у дослідженні зареєстровано не було.
22. Висновок (заключення)	Результати дослідження дозволяють зробити висновок, що комбінована терапія лікарським засобом Тіворель Аспартат на фоні стандартної терапії порівнянна (не перевищує) по ефективності застосування тільки стандартної терапії у пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом, але має прийнятний профіль безпеки, порівнянний із застосуванням тільки стандартної терапії.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)





 (підпис)

 (П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТІВОРЕЛЬ АСПАРТАТ, розчин оральний
2. Заявник	ТОВ «Юрія-Фарм»
3. Виробник	ТОВ «Юрія-Фарм»
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати Рандомізоване, відкрите, порівняльне, паралельне у двох групах дослідження ефективності та переносимості препарату ТІВОРЕЛЬ, розчин оральний виробництва ТОВ «Юрія-фарм» (Україна) у комплексному лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця в порівнянні з групою пацієнтів, які отримують лише базисну терапію.
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, порівняльне, паралельне у двох групах дослідження ефективності та переносимості препарату ТІВОРЕЛЬ, розчин оральний виробництва ТОВ «Юрія-фарм» (Україна) у комплексному лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця в порівнянні з групою пацієнтів, які отримують лише базисну терапію. U-F-Tivorel/Cardio-16 18 січня 2019 року.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 03. 05. 2017 по 09. 07. 2018 року
8. Країни, де проводилося	Україна

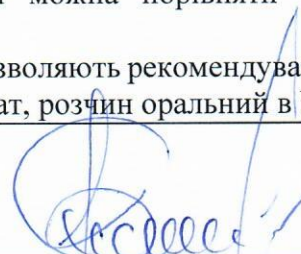
клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	запланована: 137 фактична: 110
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Вивчення впливу лікарського засобу Тіворель на толерантність до фізичного навантаження та якість життя у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги \geq II функціонального класу (ФК).
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, порівняльне клінічне дослідження в паралельних групах у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у віці 45-75 років.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки віком від 45 до 75 років з діагнозом ішемічна хвороба серця (ІХС), які відповідали всім критеріям включення /невключення та які підписали Інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнти перебували в умовах стаціонару або на амбулаторному режимі лікування та спостереження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тіворель Аспартат, розчин оральний (ТОВ «Юрія-Фарм») Дози: по 20 мл (2 небули по 10 мл) 2 рази на добу + прийом стандартної терапії. Спосіб застосування: внутрішньо, перед їжею. Номер серії: ДМ56/1-1 від 27.09.2016. Міжнародна непатентована назва – Аргінін та Левокарнітин.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Пацієнти поділялись на 2 групи: пацієнти першої групи приймали стандартну терапію в поєднанні з лікарським засобом Тіворель Аспартат, пацієнти контрольної групи приймали лише стандартну терапію.
15. Супутня терапія	Як супутнє лікування можна застосувати будь-які лікарські засоби, крім зазначених у розділі «Заборонена терапія»; було заборонено призначення: психотропних засобів; антигіпоксантив та антиоксидантів; стимуляторів обмінних процесів; інших препаратів, що містять амінокислоти; біологічно активних добавок (БАД); препаратів калію; вітаміноподібних препаратів; препаратів, що містять біофлавоноїди; препаратів, що містять алкалоїди.
16. Критерії оцінки ефективності	Зміна тривалості фізичного навантаження, що виконується під час проведення навантажувального тесту (тредміл-тесту) за протоколом R. Bruce після закінчення 21-денного курсу лікування у порівнянні з вихідним станом.
17. Критерії оцінки безпеки	1. загальна частота побічних реакцій; 2. частота серйозних побічних реакцій; 3. частота побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату; 4. частота побічних реакцій, що призвели до вибуття пацієнта із дослідження; 5. частота побічних реакцій, раніше не описаних в інструкції для медичного застосування досліджуваного препарату
18. Статистичні методи	Аналіз даних проводився у таких популяціях: – популяція всіх включених пацієнтів (Intent-to-treat, ІТТ): усі рандомізовані пацієнти, які застосували хоча б одну дозу досліджуваного препарату/стандартної терапії.

	<p>– популяція пацієнтів за протоколом (per protocol, PP): усі рандомізовані пацієнти, які отримали повний курс лікування досліджуваними лікарськими засобами та не мали значних відхилень від протоколу.</p> <p>– популяція безпеки (safety): усі рандомізовані пацієнти, які застосували хоча б одну дозу досліджуваного препарату/стандартної терапії.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усього було скриненовано 110 пацієнтів, з них чоловіків 83 особи. Вік пацієнтів $60,31 \pm 7,06$ років в основній групі та $60,38 \pm 7,40$ років в контрольній. Усі пацієнти були європеїдної раси.
20. Результати ефективності	<p>Зміна тривалості фізичного навантаження, що виконується при проведенні навантажувального тесту за протоколом R. Bruce після закінчення 21-денного курсу лікування в порівнянні з вихідним станом – у популяції за протоколом (основна популяція для аналізу первинного критерію ефективності) абсолютна зміна склала в основній групі $0,87 \pm 1,21$ (95 % ДІ 0,51; 1,23) хв, у контрольній групі $0,28 \pm 1,30$ (95 % ДІ -0,10; 0,67) (Відмінності між групами статистично значущі, $p < 0,001$). Середня відмінність між групами становила $0,589$ хв (95 % ДІ 0,067; 1,111) (відмінності між групами статистично значущі). Терапія досліджуваним лікарським засобом Тіворель Аспартат, розчин оральний, на фоні стандартної терапії перевищує ефективність застосування тільки стандартної терапії щодо тривалості фізичного навантаження, що виконується.</p> <p>Крім того, у відносному аналізі були отримані статистично значущі відмінності збільшення часу фізичного навантаження, яке в основній групі становило $23,89 \pm 39,27$ (95 % ДІ 12,10; 35,69) %, у контрольній групі $8,29 \pm 25,49$ (95 % ДІ 0,72; 15,85) % у популяції PP та в основній групі $24,32 \pm 36,64$ (95 % ДІ 14,31; 34,32) %, в контрольній групі $6,51 \pm 24,04$ (95 % ДІ 0,01; 13,01) %.</p> <p>Виявлено статистично значущу різницю між вторинними критеріями ефективності групової терапії на користь комбінованої терапії за такими показниками:</p> <ul style="list-style-type: none"> – кількість пацієнтів, у яких збільшення тривалості фізичного навантаження, що виконується, склало 1 хвилину після закінчення 21-денного курсу лікування (у популяції ITT); – збільшення пікового споживання кисню наприкінці курсу лікування порівняно з початковим рівнем в обох популяціях аналізу як відносно абсолютного, так і відносно збільшення значень; – збільшення потужності порогового навантаження наприкінці курсу лікування порівняно з початковим рівнем в обох популяціях аналізу як відносно абсолютного, так і відносно збільшення значень; – динаміка кількості нападів стенокардії після закінчення курсу лікування в обох популяціях аналізу, при чому в основній групі із застосуванням лікарського засобу Тіворель Аспартат кількість нападів зменшилася, а в групі із застосуванням лише стандартної терапії – підвищилася; – збільшення середнього значення потік-залежної вазодилатації (ПЗВД) порівняно з вихідним рівнем у групі із застосуванням

	<p>лікарського засобу Тіворель Аспартат, а також середньої різниці приросту ПВЗД між групами терапії в обох популяціях аналізу;</p> <p>– підвищення оцінки якості життя за опитувальником HeartQoL в порівнянні з вихідним рівнем у групі із застосуванням лікарського засобу Тіворель Аспартат, а також середньої різниці підвищення оцінки якості життя між групами терапії (у популяції ІТТ).</p>
21. Результати безпеки	<p>Згідно з результатами аналізу безпеки, застосування лікарського засобу Тіворель Аспартат у складі комбінованої терапії має прийнятний профіль безпеки та переносимості, порівняно із застосуванням лише стандартної терапії. У ході дослідження не було виявлено клінічно значущих відхилень параметрів фізикального огляду, життєво-важливих показників або їх клінічно значущих змін у динаміці.</p> <p>Під час дослідження побічні явища (ПЯ) зареєстровані у 3 пацієнтів основної групи (застосування лікарського засобу Тіворель Аспартат та стандартна терапія), в контрольній групі ПЯ зареєстровано не було. При цьому статистично значущих відмінностей виявлено не було між групами терапії по відношенню до кількості пацієнтів із зареєстрованими побічними явищами, а також кількості пацієнтів з ПЯ, пов'язаними з прийомом лікарського засобу.</p> <p>У дослідженні зареєстровано 1 серйозне ПЯ у пацієнта з політравмою в результаті ДТП, що, за оцінкою дослідників, не пов'язане з прийомом препарату.</p> <p>Випадків летальних наслідків, а також інших істотних побічних явищ в дослідженні не було зареєстровано.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Результати дослідження дозволяють зробити висновок, що комбінована терапія лікарським засобом Тіворель Аспартат на фоні стандартної терапії перевищує ефективність застосування тільки стандартної терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, при цьому має прийнятний профіль безпеки, який можна порівняти із застосуванням тільки стандартної терапії.</p> <p>Отримані результати дозволяють рекомендувати реєстрацію лікарського засобу Тіворель Аспартат, розчин оральний в Україні.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)





 (підпис)

 (П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування № 3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТІВОРЕЛЬ АСПАРТАТ, розчин оральний
2. Заявник	ТОВ «Юрія-Фарм»
3. Виробник	ТОВ «Юрія-Фарм»
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати Рандомізоване, відкрите, порівняльне, паралельне у трьох групах дослідження ефективності та переносимості аргініну аспартату і левокарнітину (препаратів Тівортін аспартат і Агвантар) у вигляді розчинів для перорального застосування виробництва ТОВ «Юрія-фарм» (Україна) з метою можливості стимуляції фізичної працездатності у здорових спортсменів у спорті вищих досягнень
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, порівняльне, паралельне у трьох групах дослідження ефективності та переносимості аргініну аспартату і левокарнітину (препаратів Тівортін аспартат і Агвантар) у вигляді розчинів для перорального застосування виробництва ТОВ «Юрія-фарм» (Україна) з метою можливості стимуляції фізичної працездатності у здорових спортсменів у спорті вищих досягнень. U-F –Tivorl/Sport 06 квітня 2017 року

6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 03. 11. 2016 по 06. 04. 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: 69 фактична: 69
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка перевищуючої ефективності та переносимості комбінованого застосування левокарнітину та аргініну аспартату в вигляді розчинів для перорального застосування порівняно із застосуванням аргініну аспартату у вигляді розчину для перорального застосування, з метою впливу на фізичну працездатність та психологічний стан у кваліфікованих спортсменів – представників силових та циклічних видів спорту – у динаміці стандартного тренувального процесу.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, порівняльне, паралельне, у трьох групах
12. Основні критерії включення	Кваліфіковані спортсмени-чоловіки віком від 18 до 26 років, представники різних груп видів спорту – циклічні види (легкоатлети – бігуни на середні дистанції, 36 спортсменів) та силові види (важкоатлети, 33 спортсмени), у динаміці загальнопідготовчого етапу підготовчого періоду річного макроциклу при стандартному тренувальному процесі, які не мають на момент дослідження проявів будь-яких гострих респіраторних вірусних інфекцій, а також які не мають в анамнезі захворювань кардіо-респіраторної, травної, видільної систем з клінічними проявами, крім функціональних зрушень, зумовлених професійною діяльністю; Поінформована письмова згода спортсмена на участь у дослідженні; здатність учасника до адекватної співпраці у процесі дослідження
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тівортін Аспартат, розчин оральний 200 мг/мл по 100 мл та 200 мл, у флаконах, виробництва ТОВ «Юрія-фарм» та Агвантар, розчин оральний, 200 мг/мл по 100 мл разом з дозуючим шприцом та мірним стаканчиком у картонній пачці, виробництва Шанель Медікал для ТОВ «Ерсель Фарма Україна», Ірландія/Україна. Міжнародна непатентована назва – Аргінін та Левокарнітин.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб	Пацієнти поділялись на 3 групи. Усі спортсмени – представники обох видів спорту (групи: 1 – легка атлетика і 2 – важка атлетика відповідно) – всередині груп

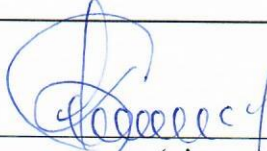
застосування, сила дії	<p>рандомізовано розподілили на три підгрупи: А, Б і К у співвідношенні 1:1:1.</p> <p>Спортсмени підгруп 1А та 2А отримували досліджуваний препарат Тівортін аспартат, розчин оральний, 200 мг/мл у флаконах по 100 мл та 200 мл виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» протягом 21 дня.</p> <p>Спортсмени підгруп 1Б та 2Б сумісно отримували досліджувані лікарські засоби Тівортін Аспартат, розчин оральний, 200 мг/мл по 100 мл та 200 мл, в флаконах виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» протягом 21 дня, і Агвантар, розчин оральний 20 %, виробництва Шанель Медікал для ТОВ «Ерсель Фарма Україна», Ірландія/ Україна, протягом 21 дня.</p> <p>Спортсмени підгруп 1К та 2К (контрольна) в динаміці 21-денного дослідження не отримували жодних лікарських засобів.</p>
15. Супутня терапія	Базисна терапія була відсутня, оскільки у дослідження були включені лише практично здорові спортсмени.
16. Критерії оцінки ефективності	Збільшення показників спеціальної фізичної працездатності та покращення психофізіологічного статусу (вираженість психофізіологічного стресу) спортсмена
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка об'єктивних даних у процесі лікування за наступними параметрами: наявність шкірної алергічної реакції, артеріальної гіпотензії, бронхоспазму після разового або курсового прийому лікарського засобу
18. Статистичні методи	Використання параметричних та непараметричних методів аналізу. Різниця вважалася статистично достовірною при $p < 0,05$, застосовувалася двостороння критична область з метою оцінки результатів. Відповідність нормальному розподілу перевіряли за допомогою тестів Шапіро-Вілка. Порівняння вибірок проводилося з використанням критерію Стьюдента для параметричних даних та критерію Вілкоксону – для непараметричних даних. Для множинних порівнянь використовували дисперсійний аналіз ANOVA та критерій Крускала-Уолліса, для якісних показників – тест Мараскуїло-Лях-Гуріанова Для проведення кореляційного аналізу застосовували рангову кореляцію та показник кореляції Спірмена.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усього 69 спортсменів, практично здорових, всі чоловіки, віком від 18 до 26 років. Усі особи були європеїдної раси.
20. Результати ефективності	Покращення параметрів фізичної працездатності у спортсменів, зокрема: збільшення аеробної працездатності за тестом PWC170 та зменшення часу проходження змодельованих змагальних дистанцій 800 та 1500 м у легкоатлетів; збільшення висоти стрибка з місця зі штангою та висоти підйому штанги в ривку та зниження часу виконання вправ

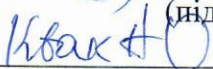
	<p>тяжкоатлетів; зниження вираженості психофізіологічного стресу у представників обох видів спорту.</p> <p>Вираженість окислювального стресу, відповідна ступеню порушення/поліпшення параметрів прооксидантно-антиоксидантної рівноваги (ПАР), прямо вказує на високу ефективність досліджуваних лікарських засобів в групах представників різних видів спорту – легкої та важкої атлетики, оскільки зменшується результуючий параметр вираженості порушень ПАР в організмі, насамперед на мембранному рівні – прооксидантно-антиоксидантний коефіцієнт (Кпа). Зниження значення цього прооксидантно-антиоксидантного коефіцієнта чітко вказує на нормалізацію балансу окислювальних, пов'язаних з накопиченням активних радикалів кисню, та антиоксидантних, переважно неферментативних, факторів в організмі спортсмена при застосуванні комбінації аргініну аспартат з L-карнітином на фоні інтенсивних і регулярних фізичних навантажень.</p> <p>Визначальним параметром впливу на ПАР є зниження вмісту малонового діальдегіду (МДА), оскільки досліджувані препарати діють як антиоксиданти, тобто субстанції, перш за все обмежують експресію прооксидантних реакцій. Ці дані підтверджують ефективність впливу препарату Тівортін Аспарат (окремо) і особливо в у поєднанні з L-карнітином на параметри окислювального стресу, що обмежує формування ергогенних властивостей організму і, як наслідок, спеціальної та загальної фізичної працездатності.</p> <p>У легкоатлетів основних підгруп 1А та 1Б спостерігаються достовірні зміни вираженості психофізіологічного стресу та його компонентів у бік зменшення.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У всіх спортсменів, як основної, так і контрольної підгрупи, була оцінена переносимість лікарських засобів Тівортін аспартат та Тівортін аспартат в комбінації з Агвантаром (левокарнітин) як добра. Жоден з учасників клінічного дослідження не мав побічних явищ, характер яких може бути пов'язаний із застосуванням досліджуваних препаратів.</p> <p>Курсовий прийом досліджуваних ЛЗ, як окремо Тівортіну Аспартату, так і в поєднанні аргініну аспартату з L-карнітином, не надає достовірного негативного впливу на основні досліджувані параметри гомеостазу. Це вказує на високий профіль безпеки препаратів при використанні у динаміці реальних інтенсивних тренувальних навантажень.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результати дослідження дозволяють зробити висновок, що застосування досліджуваного препарату Тівортін Аспартат, розчин оральний, 200 мг/мл у флаконах, виробництва ТОВ «Юрія-Фарм», як окремо, так і у поєднанні з препаратом Агвантар, розчин оральний 20 % виробництва Шанель Медікал для ТОВ «Ерсель Фарма Україна», Ірландія/Україна, призводить до стимуляції фізичної працездатності у представників</p>

	<p>різних видів спорту, незалежно від специфіки переважаючого механізму енергозабезпечення (аеробний, анаеробний гліколітичний), що виражається в зростанні параметрів загальної та спеціальної фізичної працездатності. супроводжується суттєвою тенденцією до покращення виразності психофізіологічного стресу призводить до суттєвого зниження проявів оксидативного стресу, насамперед на рівні клітинних мембран, що допомагає уникнути розвитку подальших патобіохімічних зрушень, властивих заключному етапу підготовки кваліфікованих спортсменів.</p> <p>Отримані результати дозволяють рекомендувати реєстрацію лікарського засобу Тіворель Аспартат, розчин оральний в Україні.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)





(підпис)


(П. І. Б.)