

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):	<p align="center"><b>БУФОМІКС ІЗІХЕЙЛЕР</b></p> Порошок для інгаляцій, 80 мкг/4,5 мкг/доза Порошок для інгаляцій, 320 мкг/9 мкг/доза
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p align="center">Гібридний</p> Ст. 10(3) Директиви 2001/83/ЄС (гібридна заява).
2) проведені дослідження <span style="margin-left: 150px;">так</span> <b><u>ні</u></b> якщо ні, обґрунтувати  Оскільки лікарський засіб, до якого вносяться зміни, що потребують нової реєстрації є гібридним лікарським засобом, проведення доклінічних досліджень не є обов'язковим і тому не проводилися.	
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується

2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується

дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
б) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	На етапі розробки лікарського засобу Буфомікс Ізіхейлер, порошок для інгаляцій, 80 мкг /4,5 мкг / доза та 320 мкг/9 мкг/доза доклінічні дослідження не проводились відповідно до ст. 10(3) Директиви 2001/83/ЄС (гібридна заява).

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



\_\_\_\_\_ (підпис)  
Голова Представництва Оріон Корпорейшн  
Пушкаръов В.В.  
(П. І. Б.)

**Звіти про клінічне випробування  
(згідно Додатку 30)**



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 №1**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БУФОМІКС ІЗІХЕЙЛЕР Порошок для інгаляцій, 80 мкг/4,5 мкг/доза Порошок для інгаляцій, 320 мкг/9 мкг/доза
2. Заявник	Оріон Корпорейшн, Фінляндія/ Orion Corporation, Finland
3. Виробник	Оріон Корпорейшн, Фінляндія/ Orion Corporation, Finland
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетичне дослідження з порівняння двох інгаляторів сухого порошку будесоніду/формотеролу фумарату дигідрату, відмірюваного пристроєм Будесонід/Формотерол Ізіхейлер 320/9 мкг/інгаляцію та Симбікорт Турбухейлер форте; рандомізоване, подвійне сліпе, одноцентрове, однодозове, перехресне дослідження на здорових учасниках. REPECO (коротка назва дослідження) 3103004 (код дослідження)
6. Фаза клінічного випробування	I

7. Період проведення клінічного випробування	4 липня 2011 року - 15 листопада 2011 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Оріон Фарма, Еспоо, Фінляндія.
9. Кількість досліджуваних	запланована: 74 фактична: 68
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета полягала у демонстрації біоеквівалентності (БЕ) досліджуваного препарату, тобто Будесоніду/Формотеролу Ізіхейлеру (ІХ) з контрольним препаратом, Симбікорт Турбухейлер (ТХ) стосовно відкладання у легенях, що визначалося після застосування в рамках дослідження з активованим вугіллям. Потрібно було показати, що препарат Будесонід/Формотерол ІХ має не меншу ефективність, аніж Симбікорт ТХ щодо загального системного впливу після застосування в рамках дослідження з активованим вугіллям.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе з подвійною імітацією рандомізоване, одноцентрове, однодозове дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Здорові учасники чоловічої і жіночої статі, у віці 18-60 років, з індексом маси тіла (ІМТ) > 19 і < 30 кг/м <sup>2</sup> , вагою не менше 50 кг, загальним задовільним станом здоров'я, які задовольняють всім критеріям включення і не відповідають жодним критеріям виключення, при отриманні від них письмової інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід/Формотерол Ізіхейлер 320/9 мкг/інгаляцію, інгалятор сухого порошку, відмірюваного пристроєм (Оріон Фарма, Фінляндія), що містить будесоніду 320 мкг і формотеролу фумарату дигідрат 9 мкг у кожній введений дозі. Номер серії 1398329. Лікарський засіб вводили шляхом інгаляції через рот у легені. Будесонід/Формотерол ІХ містив 60 доз. Плацебо для препарату Будесонід/Формотерол ІХ (Оріон Фарма, Фінляндія) містило лактозу і було упаковане аналогічно продукту, який містив діючі речовини. Номер серії 1386158.



<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Симбікорт Турбухейлер форте, інгалятор сухого порошку, відмірюваного пристроєм (АстраЗенека, Велика Британія), що містить будесоніду 320 мкг і формотеролу fumarату дигідрату 9 мкг у кожній введений дозі. Номер серії ML1864. Лікарський засіб вводили шляхом інгаляції через рот у легені. Симбікорт ТХ форте містив 60 доз. Плацебо для Симбікорт ТХ (Алмак Клінікал Сервісиз Лтд, Велика Британія) містило лактозу і було упаковане аналогічно продукту, який містив діючі речовини. Номер серії E06837-005I03.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Під час дослідження заборонялося паралельне застосування, у тому числі рослинних препаратів, вітамінів і харчових добавок (зі скринінгового візиту до візиту завершення дослідження) з наведеними нижче винятками. Дозволялося приймати парацетамол або ібупрофен для лікування можливого головного болю та іншого болю. Дозволялися контрацептиви або гормональна замісна терапія. Використання лікарських засобів, які являють собою сильні індуктори або інгібітори CYP 3A4, обмежувалося щонайменше на 2 тижні до першого застосування в рамках дослідження і під час дослідження.</p> <p>Жінки дітородного віку, які приймають оральні контрацептиви, повинні були приймати свої контрацептивні таблетки принаймні за 3 години до приймання активованого вугілля перорально або через 12 годин після останнього застосування активованого вугілля перорально. Крім того, жінки, які приймали контрацептиви перорально, повинні були розглядати дні приймання активованого вугілля так, ніби вони пропустили контрацептивні таблетки того дня згідно з інструкціями на їхні контрацептивні таблетки. До того ж жінки, які приймають оральні контрацептиви повинні були використовувати додаткову механічну контрацепцію разом зі своїм партнером-чоловіком під час і після дослідження до початку першої менструації після візиту завершення дослідження. Жінки дітородного віку, які користуються лише механічною контрацепцією, повинні були використовувати додаткові вагінальні сперміцидні засоби зі своїм партнером-чоловіком під час дослідження.</p> <p>Якщо під час дослідження потрібне було супутнє лікування (включаючи період часу з дня скринінгового візиту до першого періоду</p>

	<p>застосування та під час періодів відмивання), рішення про продовження чи припинення участі учасника дослідження приймалося дослідником. Рішення базувалося на часі застосування, фармакології і фармакокінетиці супутнього лікарського засобу. Застосування супутніх лікувань з'ясовувалося під час скринінгового візиту, до застосування препарату в рамках дослідження і під час візиту завершення дослідження.</p> <p>Всі супутні лікування під час дослідження, у тому числі у період після застосування препарату, фіксувалися в індивідуальній реєстраційній карті щодо супутнього лікування. Разом з застосуваннями препаратів в рамках дослідження не дозволялося паралельно приймати жодні інші досліджувані лікарські засоби. Учасникам дослідження не дозволялося брати участь паралельно чи раніше у жодному іншому клінічному дослідженні за 90 днів до першого застосування в рамках дослідження.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Наведені нижче первинні фармакокінетичні параметри в якості замінників ефективності були отримані з даних "концентрація-час" будесоніду і формотеролу після досліджуваного застосування з активованим вугіллям.</p> <p><math>C_{max}</math> Максимальна спостережувана концентрація за кривою "концентрація-час".</p> <p><math>AUC_t</math> Площа під кривою "концентрація-час" з нульового часу до останнього зразка з кількісно оцінюваною концентрацією, розрахованою за лінійним правилом трапецій.</p> <p>Наведені нижче вторинні фармакокінетичні параметри були отримані з даних "концентрація-час" будесоніду і формотеролу.</p> <p><math>AUC_{\infty}</math> Площа під кривою "концентрація-час" з нульового часу до нескінченності, при цьому величина <math>AUC_{\infty}</math> визначалася шляхом додавання <math>AUC_t</math> до екстрапольованої площі, що визначалася шляхом ділення останньої кількісно оцінюваної концентрації на <math>\lambda z</math>. (<math>\lambda z</math> = константа швидкості кінцевого виведення з логарифмічно-лінійної частини кривої "концентрація-час")</p> <p><math>t_{max}</math> Час до досягнення максимальної концентрації.</p>



	<p><math>t_{1/2}</math> Кінцевий період напіввиведення, що розраховувався за рівнянням <math>\ln 2/\lambda_z</math>.</p> <p>Параметри швидкості вдиху вимірювалися під час проведення застосування в рамках дослідження. Фіксувалися пікова швидкість вдиху і об'єм вдиху.</p> <p>Фармакокінетичні змінні, що порівнювали безпеку застосувань в рамках дослідження, визначалися після введення досліджуваного і контрольного препаратів без активованого вугілля. Наступні первинні фармакокінетичні змінні в якості замінників безпеки були отримані з даних "концентрація-час" будесоніду і формотеролу: <math>C_{max}</math> і <math>AUC_t</math>. Наступні вторинні фармакокінетичні змінні в якості замінників безпеки були отримані з даних "концентрація-час" будесоніду і формотеролу: <math>AUC_{\infty}</math>, <math>t_{max}</math> і <math>t_{1/2}</math>.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека оцінювалася за ЧСС у положенні лежачи на спині (ЧСС), а також за систолічним і діастолічним артеріальним тиском (АТ), електрокардіограмою (ЕКГ) у 12 відведеннях, фізикальним обстеженням, лабораторними оцінками безпеки і побічними ефектами (ПЕ).</p>
18. Статистичні методи	<p>Для фармакокінетичних змінних <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math> біоеквівалентність як для будесоніду, так і для формотеролу оцінювали, виходячи з наведених нижче гіпотез:</p> <p><math>H_0: \mu_{IX}/\mu_{TX} &lt; 0,80</math> або <math>\mu_{IX}/\mu_{TX} &gt; 1,25</math> (біоеквівалентність)</p> <p><math>H_1: 0,80 &lt; \mu_{IX}/\mu_{TX} &lt; 1,25</math> (біоеквівалентність)</p> <p>На практиці розраховували 90% довірчі інтервали (ДІ) для відношення середніх геометричних <math>\mu_{IX}/\mu_{TX}</math> як для будесоніду, так і для формотеролу, щоб оцінити, чи потрапляють вони цілком у інтервал між 0,80 і 1,25.</p> <p>Аналіз не меншої ефективності стосовно безпеки відбувся шляхом оцінювання застосування препарату IX порівняно з препаратом TX без введення активованого вугілля. Фармакокінетичні змінні <math>C_{max}</math> і <math>AUC_t</math> були первинними параметрами-замінниками для безпеки.</p> <p>Для фармакокінетичних змінних <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math> не меншу ефективність як для будесоніду, так і для</p>

формотеролу оцінювали, виходячи з наведених нижче гіпотез:

$H_0: \mu_{IX}/\mu_{TX} > 1,25$  (менша ефективність)  
 $H_1: \mu_{IX}/\mu_{TX} < 1,25$  (не менша ефективність)

На практиці розраховували односторонні 90% довірчі інтервали для відношення середніх геометричних  $\mu_{IX}/\mu_{TX}$  як для будесоніду, так і для формотеролу, щоб оцінити, чи лежать вони повністю нижче 1,25.

Дані дослідження з описовою зведеною статистикою були зведені в табличну форму за послідовністю застосування при скринінгу і під час процедур завершення дослідження, а також за препаратами після застосування.

Використовувався підхід 90% довірчого інтервалу (що еквівалентно проведенню 2 односторонніх перевірок гіпотези з 5% рівнем значущості) для оцінки відносної біодоступності при введенні без активованого вугілля. Множинність порівнянь не враховувалася.

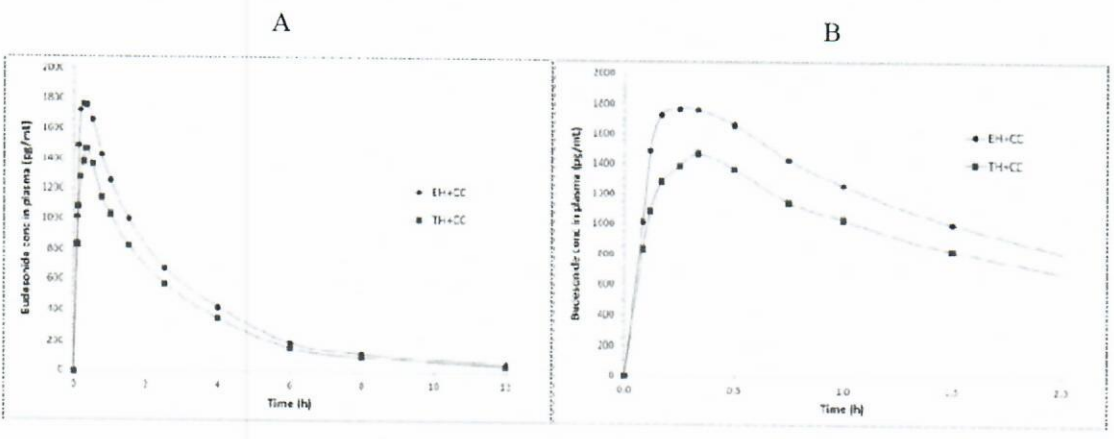
Всі інші змінні оцінювалися описово.

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

Всі 74 учасника, які розпочали дослідження, були світлошкірими, середній вік складав 31 рік (від 18 до 59). 37 (50%) учасників були чоловіками, 37 (50%) жінками.

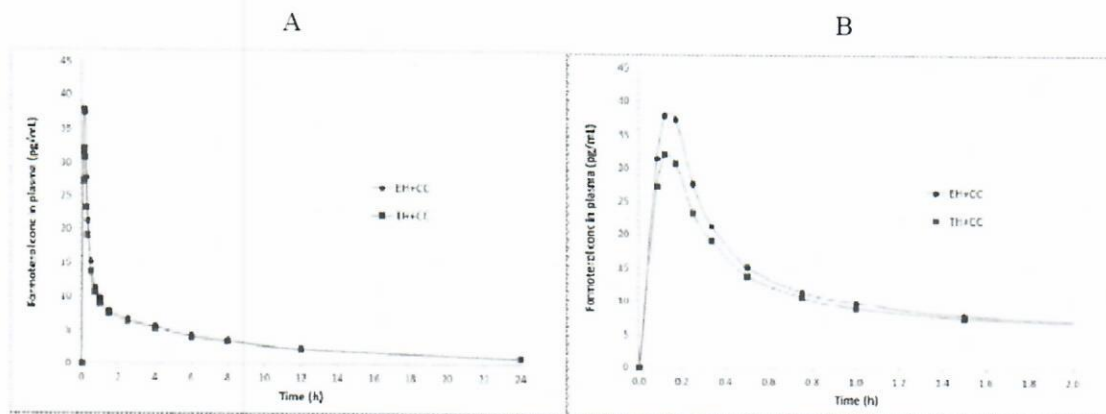
20. Результати ефективності

На малюнках 1 і 2 показані середні криві "концентрація у плазмі крові – час" для будесоніду і формотеролу після введення досліджуваного і контрольного препарату паралельно з активованим вугіллям.





Малюнок 1. Середня концентрація будесоніду у плазмі крові після введення однієї дози паралельно з активованим вугіллям перорально (протокольна популяція). А)  $t = 0-12$  год і В)  $t = 0-2,0$  год. ЕН + СС = Будесонід/Формотерол ІХ з активованим вугіллям, ТН + СС = Симбікорт ТХ з активованим вугіллям. N = 69.



Малюнок 2. Середня концентрація формотеролу у плазмі крові після введення однієї дози паралельно з активованим вугіллям перорально (протокольна популяція). А)  $t = 0-24$  год і В)  $t = 0-2,0$  год. ЕН + СС = Будесонід/Формотерол ІХ з активованим вугіллям, ТН + СС = Симбікорт ТХ з активованим вугіллям. N = 69 учасників.

Зведені дані статистичного аналізу фармакокінетичних змінних відкладання в легенях (застосування паралельно з активованим вугіллям) будесоніду і формотеролу представлені у таблицях 1 і 2.

Таблиця 1. Зведені результати статистичних аналізів показників  $C_{max}$  та AUC для будесоніду (протокольна популяція, N = 69)

Параметр	Оціночні дані середніх геометричних			
	Досліджуваний	Контрольний	Досліджуваний/ контрольний	90% ДІ <sup>1</sup>
$C_{max}$ (пг/мл)	1977,56	1543,43	1,281	1,166-1,408
$AUC_t$ (пг-год/мл)	4867,10	3880,96	1,254	1,184-1,328
$AUC_{\infty}$ (пг-год/мл) <sup>2</sup>	5120,68	4079,51	1,255	1,186-1,328

<sup>1</sup> Прийнятний діапазон біоеквівалентності для 90% ДІ 0,80-1,25

<sup>2</sup> Не було величин  $AUC_{\infty}$  з екстрапольованим відсотком > 20 % (таблиця 14.2.1.25)

Таблиця 2. Зведені результати статистичних аналізів показників  $C_{max}$  та AUC для формотеролу (протокольна популяція, N = 69)

Параметр	Оціночні дані середніх геометричних			
	Досліджуваний	Контрольний	Досліджуваний/ контрольний	90% ДІ <sup>1</sup>
$C_{max}$ (пг/мл)	39,78	32,05	1,241	1,155-1,333
$AUC_t$ (пг-год/мл)	85,73	77,91	1,100	1,032-1,173
$AUC_{\infty}$ (пг-год/мл) <sup>2</sup>	98,51	90,84	1,084	1,026-1,147

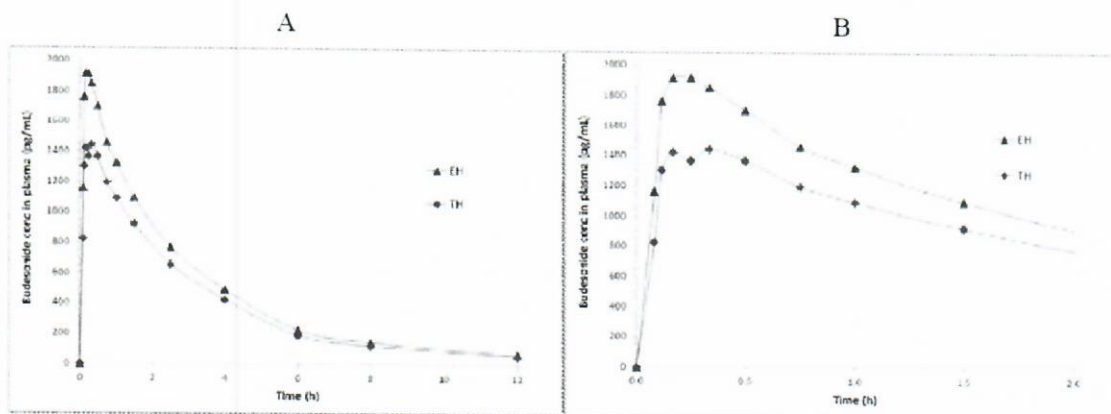
<sup>1</sup> Прийнятний діапазон біоеквівалентності для 90% ДІ – 0,80-1,25

<sup>2</sup> Відсоток спостережень  $AUC_{\infty}$  з екстраполяцією >20% становив 10,1%. (таблиця 14.1.2.26, протокольна популяція)

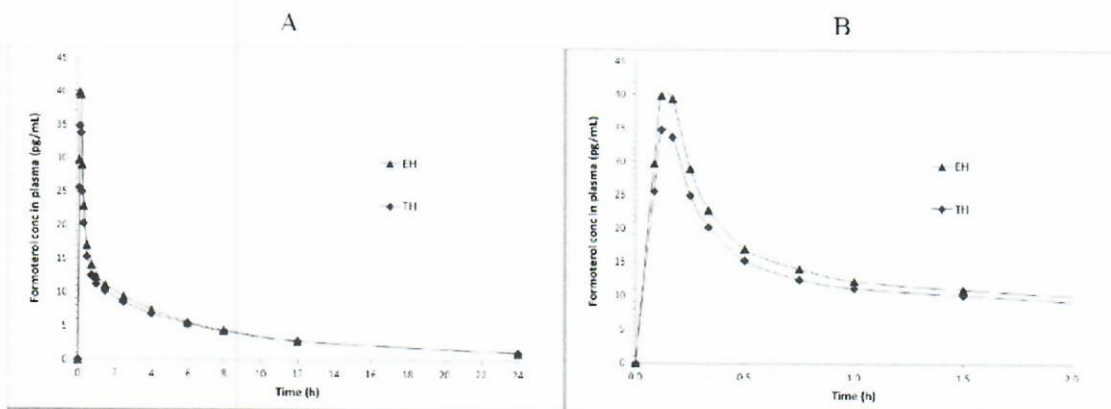
Медіанний показник  $t_{max}$  для будесоніду становив 0,250 год для досліджуваного і 0,300 год для контрольного препарату (введення з активованим вугіллям, таблиця 14.2.1.5, протокольна популяція). Середнє значення  $t_{1/2}$  для будесоніду становило 3,28 год для досліджуваного і 3,20 год для контрольного препарату (таблиця 14.2.1.6, протокольна популяція). Медіанний показник  $t_{max}$  для формотеролу становив 0,117 год для досліджуваного і для контрольного препарату (таблиця 14.2.1.11, протокольна популяція). Середнє значення  $t_{1/2}$  для формотеролу становило 8,88 год для досліджуваного і 8,97 год для контрольного препарату (таблиця

14.2.1.12, протокольна популяція).

На малюнках 3 і 4 показані середні криві "концентрація у плазмі крові – час" для будесоніду і формотеролу після введення досліджуваного і контрольного препарату без активованого вугілля.



Малюнок 3. Середня концентрація будесоніду у плазмі крові після введення однієї дози без активованого вугілля перорально (протокольна популяція). А) t = 0-12 год і В) t = 0-2,0 год. EH = Будесонід/Формотерол ІХ, TH = Симбікорт ТХ. N = 65 учасників.



Малюнок 4. Середня концентрація формотеролу у плазмі крові після введення однієї дози без активованого вугілля перорально (протокольна популяція). А) t = 0-24 год і В) t = 0-2,0 год. EH = Будесонід/Формотерол ІХ, TH = Симбікорт ТХ. N = 65 учасників.

Зведені дані статистичного аналізу фармакокінетичних змінних загального системного впливу (застосування без активованого вугілля) будесоніду і формотеролу представлені у таблицях 3 і 4.

Таблиця 3. Зведені результати статистичних аналізів показників  $C_{max}$  та AUC для будесоніду (протокольна популяція, N = 65).

Параметр	Оціночні дані середніх геометричних			
	Досліджуваний	Контрольний	Досліджуваний/ контрольний	Верхній 90% ДІ <sup>1</sup>
$C_{max}$ (пг/мл)	2138,31	1689,58	1,266	1,354



AUC <sub>t</sub> (пг-год/мл)	5402,69	4414,83	1,224	1,280
AUC <sub>∞</sub> (пг-год/мл)	5729,86	4699,09	1,219	1,277

<sup>1</sup> Прийнятне граничне значення не меншої ефективності для 90% границі довірчого інтервалу становило 1,25

<sup>2</sup> Не було величин AUC<sub>∞</sub> з екстрапольованим відсотком > 20 % (таблиця 14.2.1.25, протокольна популяція)

Таблиця 4. Зведені результати статистичних аналізів показників C<sub>max</sub> та AUC для формотеролу (протокольна популяція, N = 65)

Параметр	Оціночні дані середніх геометричних			
	Досліджуваний	Контрольний	Досліджуваний/ контрольний	Верхній 90% ДІ <sup>1</sup>
C <sub>max</sub> (пг/мл)	40,95	34,55	1,185	1,243
AUC <sub>t</sub> (пг-год/мл)	106,37	99,44	1,070	1,117
AUC <sub>∞</sub> (пг-год/мл) <sup>2</sup>	121,79	114,58	1,063	1,110

<sup>1</sup> Прийнятне граничне значення не меншої ефективності для верхньої 90% границі довірчого інтервалу становило 1,25

<sup>2</sup> Відсоток спостережень AUC<sub>∞</sub> з екстраполяцією >20% становив 5,4%. (Таблиця 14.2.2.26, протокольна популяція)

Медіанний показник t<sub>max</sub> для будесоніду становив 0,167 год для досліджуваного і 0,217 год для контрольного препарату (введення без активованого вугілля, таблиця 14.2.2.5, протокольна популяція). Середнє значення t<sub>1/2</sub> для будесоніду становило 3,45 год для досліджуваного і 3,47 год для контрольного препарату (таблиця 14.2.2.6, протокольна популяція). Медіанний показник t<sub>max</sub> для формотеролу становив 0,117 год для досліджуваного і 0,117 год для контрольного препарату (таблиця 14.2.2.11, протокольна популяція). Середнє значення t<sub>1/2</sub> для формотеролу становило 8,85 год для досліджуваного і 8,97 год для контрольного препарату (таблиця 14.2.2.12, протокольна популяція).

**Результати параметра вдиху:** Середня пікова швидкість вдиху для всіх застосувань знаходилася у цільовому діапазоні. Окремі величини пікової швидкості вдиху лежали за межами цільового діапазону пікової швидкості вдиху для більшості учасників. Тим не менш, знадобилося перепланувати лише 4 періоди застосування через неправильне введення. Середній об'єм вдиху для всіх застосувань перевищував 2 літри.

21. Результати безпеки	Під час дослідження не було повідомлень про смерті чи серйозні побічні ефекти. Для 5 учасників було повідомлено про 7 інших суттєвих побічних ефектів. Один з інших суттєвих побічних ефектів (втрата свідомості) призвів до виходу з дослідження. Найпоширенішими побічними ефектами після початку дослідження був головний біль – загалом було повідомлено про 66 таких випадків у 34 учасників (45,9%). Найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними із застосуванням, був головний біль, про який повідомлялося у 22 учасників (29,7%), потім запаморочення у 6 учасників (8,1%) і тремор у 5 учасників (6,85%). Загальний рівень безпеки був задовільним в усіх застосуваннях в рамках дослідження.
22. Висновок (заключення)	Це дослідження являло собою подвійне сліпе з подвійною імітацією рандомізоване, однодозове дослідження біоеквівалентності, що проводилося



у одному центрі на здорових учасниках. Мета дослідження полягала у демонстрації біоеквівалентності (БЕ) досліджуваного препарату, тобто Будесоніду/Формотеролу Ізіхейлеру (ІХ), з контрольним препаратом Симбікорт Турбухейлер (ТХ) стосовно відкладання у легенях, що визначалося після застосування в рамках дослідження з активованим вугіллям. Крім того, мета полягала у демонстрації того, що Будесонід/Формотерол ІХ має не гіршу ефективність порівняно з препаратом Симбікорт ТХ у загальному системному впливі після застосування в рамках дослідження без активованого вугілля.

Первинними фармакокінетичними параметрами в якості замінника ефективності (відкладання в легенях), визначеними у протоколі дослідження, були  $C_{max}$  та  $AUC_t$  після застосування в рамках дослідження разом з активованим вугіллям перорально. 90% ДІ співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів  $C_{max}$  та  $AUC_t$  будесоніду не лежали у попередньо визначеному прийнятному діапазоні біоеквівалентності 0,80-1,25. Розрахункове співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів для формотеролу  $C_{max}$  дорівнювало 1,241. 90% ДІ співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів  $C_{max}$  не лежав у попередньо визначеному прийнятному діапазоні біоеквівалентності. Розрахункове співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів для формотеролу  $AUC_t$  дорівнювало 1,100. 90% ДІ співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів  $AUC_t$  формотеролу лежав у попередньо визначеному прийнятному діапазоні біоеквівалентності. Таким чином, критерії біоеквівалентності, встановлені в якості замінника для відкладання в легенях, виконувалися лише для  $AUC_t$  формотеролу.

Вторинними фармакокінетичними змінними в якості замінників відкладання у легенях були  $AUC_{\infty}$ ,  $t_{max}$  та  $t_{1/2}$ . Для будесоніду 90% ДІ співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів  $AUC_{\infty}$  не лежав у діапазоні 0,80-1,25, тоді як  $AUC_{\infty}$  формотеролу потрапляв у діапазон 0,80-1,25. Не спостерігалось статистично значущої відмінності у величинах  $t_{max}$  будесоніду і формотеролу між досліджуваним і контрольним препаратом. Середні величини  $t_{1/2}$  для будесоніду і

формотеролу були подібними після введення досліджуваного і контрольного препаратів.

Первинними фармакокінетичними параметрами в якості замінника безпеки (загальний системний вплив), визначеними у протоколі дослідження, були  $C_{max}$  та  $AUC_t$  після застосування в рамках дослідження без активованого вугілля перорально. Розрахункові співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів для  $C_{max}$  та  $AUC_t$  будесоніду становили відповідно 1,266 і 1,224. Верхня межа 90% ДІ співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів  $C_{max}$  та  $AUC_t$  будесоніду не лежала нижче попередньо визначеного граничного значення не меншої ефективності 1,25. Розрахункові співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів для  $C_{max}$  та  $AUC_t$  формотеролу становили відповідно 1,185 і 1,070. Верхня межа 90% ДІ співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів  $C_{max}$  та  $AUC_t$  формотеролу лежала нижче попередньо визначеного прийняттого граничного значення не меншої ефективності. Таким чином, критерії не меншої ефективності в якості замінника безпеки виконувалися для  $C_{max}$  та  $AUC_t$  формотеролу, але не для відповідних параметрів будесоніду.

Вторинними фармакокінетичними змінними в якості замінників загальної системної безпеки були  $AUC_{\infty}$ ,  $t_{max}$  та  $t_{1/2}$ . Верхня межа 90% ДІ співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів  $AUC_{\infty}$  формотеролу лежала нижче попередньо визначеного граничного значення не меншої ефективності 1,25. Верхня межа 90% ДІ співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів  $AUC_{\infty}$  будесоніду лежала не нижче 1,25. Не спостерігалось статистично значущої відмінності у величинах  $t_{max}$  будесоніду і формотеролу між досліджуваним і контрольним препаратом. Крім того, величини  $t_{1/2}$  обох лікарських засобів були подібними.

Під час дослідження не було повідомлень про смерті чи серйозні побічні ефекти. Для 5 учасників було повідомлено про 7 інших суттєвих побічних ефектів. Один з інших суттєвих побічних ефектів (втрата свідомості) призвів до виходу з дослідження. Найчастішим побічним ефектом після початку застосування в рамках дослідження був головний біль. Загальний рівень безпеки був



	<p>задовільним в усіх застосуваннях в рамках дослідження.</p> <p>Можна зробити висновок, що критерії біоеквівалентності, встановлені в якості замітника для відкладання у легенях, були виконані лише для показника <math>AUC_t</math> формотеролу, а критерії не меншої ефективності, встановлені в якості замітника для безпеки, були виконані для показників <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math> формотеролу, але не для відповідних параметрів будесоніду.</p>
Дата звіту	26 квітня 2012 року

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



(підпис)  
Голова Представництва Орion Корпорейшн  
Пушкаръов В.В.  
(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№2**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БУФОМІКС ІЗІХЕЙЛЕР Порошок для інгаляцій, 80 мкг/4,5 мкг/доза Порошок для інгаляцій, 320 мкг/9 мкг/доза
2. Заявник	Оріон Корпорейшн, Фінляндія/ Orion Corporation, Finland
3. Виробник	Оріон Корпорейшн, Фінляндія/ Orion Corporation, Finland
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетичне пілотне дослідження інгаляторів сухого порошку будесоніду/формотеролу, відмірюваного пристроєм, Будесонід/Формотерол Ізіхейлер і Симбікорт Турбухейлер. Рандомізоване, відкрите, одноцентрове, однодозове, перехресне дослідження на здорових учасниках. РАХ-PILOT (коротка назва дослідження) 3103007 (код дослідження)
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	28 вересня 2011 року - -17 листопада 2011 року

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Райнард Фур, Підрозділ ранньої фази досліджень PAREXEL, Берлін, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована:17 фактична:16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього пілотного дослідження полягала у оцінці та порівнянні фармакокінетики будесоніду і формотеролу після введення 3 різних варіантів препарату Будесонід/Формотерол Ізіхейлер (ІХ) та Симбікорт Турбухейлер (ТХ). Препарати вводили паралельно з активованим вугіллям для блокування всмоктування у шлунково-кишковому тракті і для оцінки всмоктування у легенях. Безпека та переносимість різних застосувань оцінювали на основі побічних ефектів. Під час скринінгового візиту і візиту завершення дослідження проводилися інші оцінки безпечності у першу чергу для забезпечення безпеки учасників.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було фармакокінетичне, відкрите, рандомізоване, одноцентрове дослідження фази І. Дослідження включало скринінговий період та 4 періоди застосування, розділені періодами відмивання тривалістю 3-10 днів. Загалом відбувалося приблизно 10 візитів до дослідницького центру протягом дослідження. Тривалість дослідження становила приблизно 5-11 тижнів для кожного учасника. Дослідження проводилося з перехресним планом дослідження у вигляді 4 періодів і 4 видів застосування. Застосування в рамках дослідження здійснювалися у рандомізованому порядку паралельно з активованим вугіллям.
12. Основні критерії включення	Здорові учасники чоловічої і жіночої статі, у віці 18-55 років, з індексом маси тіла (ІМТ) > 19 і < 30 кг/м <sup>2</sup> , вагою не менше 50 кг, з об'ємом форсованого видиху за 1 секунду (FEV <sub>1</sub> ) не менше 80% прогнозованої величини, з загальним задовільним станом здоров'я, які задовольняють всім критеріям включення і не відповідають жодним критеріям виключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Застосування А включало Будесонід/Формотерол Ізіхейлер 320/9 мкг/інгаляцію, інгалятор сухого порошку, відмірюваного пристроєм, у пристрої D94-2BF, що містить будесоніду 320 мкг і



	<p>формотеролу 9 мкг у кожній введений дозі (базовий препарат), номер серії 1398329.</p> <p>Застосування В включало Будесонід/Формотерол Ізіхейлер 320/9 мкг/інгаляцію, інгалятор сухого порошку, відмірюваного пристроєм, у пристрої D94-2BF, що містить будесоніду 320 мкг і формотеролу 9 мкг у кожній введений дозі (препарат з меншим рівнем формотеролу), номер серії 1396321.</p> <p>Застосування С включало Будесонід/Формотерол Ізіхейлер 320/9 мкг/інгаляцію, інгалятор сухого порошку, відмірюваного пристроєм, у пристрої D94-2BF, що містить будесоніду 320 мкг і формотеролу 9 мкг у кожній введений дозі (препарат з вищим рівнем будесоніду), номер серії 1401008.</p> <p>Робили 2 інгаляції кожного досліджуваного препарату з активованим вугіллям. Лікарський засіб вводили шляхом інгаляції через рот у легені.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Застосування D включало контрольний препарат: Симбікорт ТХ Форте інгалятор сухого порошку, відмірюваного пристроєм, що містить будесонід 320 мкг і формотерол 9 мкг у кожній введений дозі, номер серії ML 1864 (комерційна серія Астра Зенека). Робили 2 інгаляції з активованим вугіллям. Лікарський засіб вводили шляхом інгаляції через рот у легені.</p>
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження заборонялося паралельне застосування, у тому числі рослинних препаратів, вітамінів та харчових добавок (зі скринінгового візиту до візиту завершення дослідження) з наведеними нижче винятками. Дозволялося приймати ібупрофен або парацетамол для лікування можливого головного болю та іншого болю. Дозволялися контрацептиви або гормональна замісна терапія. Використання лікарських засобів, які являють собою сильні індуктори або інгібітори CYP 3A4, обмежувалося щонайменше на 2 тижні до першого застосування в рамках дослідження та під час дослідження.</p> <p>Жінки дітородного віку, які приймають оральні контрацептиви, повинні були приймати свої контрацептивні таблетки принаймні за 3 години до приймання активованого вугілля перорально або через 12 годин після останнього застосування активованого вугілля перорально. Крім того, жінки, які приймали контрацептиви перорально, повинні були розглядати дні приймання активованого вугілля так, ніби вони пропустили</p>

	<p>контрацептивні таблетки того дня згідно з інструкціями на їхні контрацептивні таблетки. До того ж жінки, які приймають оральні контрацептиви повинні були використовувати додаткову механічну контрацепцію разом зі своїм партнером-чоловіком під час і після дослідження до початку першої менструації після візиту завершення дослідження. Жінки дітородного віку, які користуються лише механічною контрацепцією, повинні були використовувати додаткові вагінальні сперміцидні засоби зі своїм партнером-чоловіком під час дослідження.</p> <p>Якщо під час дослідження потрібне було супутнє лікування (включаючи період часу з дня скринінгового візиту до першого періоду застосування та під час періодів відмивання), рішення про продовження чи припинення участі учасника дослідження приймалося дослідником. Рішення базувалося на часі застосування, фармакології та фармакокінетиці супутнього лікарського засобу. Застосування супутніх лікувань з'ясовувалося під час скринінгового візиту, до застосування препарату в рамках дослідження і під час візиту завершення дослідження.</p> <p>Всі супутні лікування під час дослідження, у тому числі у період після застосування препарату, фіксувалися в індивідуальній реєстраційній карті щодо супутнього лікування. Разом з застосуваннями препаратів в рамках дослідження не дозволялося паралельно приймати жодні інші досліджувані лікарські засоби. Учасникам дослідження не дозволялося брати участь паралельно чи раніше у жодному іншому клінічному дослідженні за 30 днів до першого застосування в рамках дослідження.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Наведені нижче фармакокінетичні параметри були отримані з даних "концентрація-час" будесоніду і формотеролу.</p> <p><math>C_{max}</math> Максимальна спостережувана концентрація за кривою "концентрація-час"</p> <p><math>AUC_t</math> Площа під кривою "концентрація-час" з нульового часу до останнього зразка з кількісно оцінюваною концентрацією, розрахованою за лінійним правилом трапецій.</p>



	<p><math>AUC_{\infty}</math> Площа під кривою "концентрація-час" з нульового часу до нескінченності, при цьому величина <math>AUC_{\infty}</math> визначалася шляхом додавання <math>AUC_t</math> до екстрапольованої площі, що визначалася шляхом ділення останньої кількісно оцінюваної концентрації на <math>\lambda_z</math> (<math>\lambda_z</math> = константа швидкості кінцевого виведення з логарифмічно-лінійної частини кривої "концентрація-час")</p> <p><math>t_{max}</math> Час до досягнення максимальної концентрації</p> <p><math>t_{1/2}</math> Кінцевий період напіввиведення, що розраховувався за рівнянням <math>\ln 2/\lambda_z</math>.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека оцінювалася за артеріальним тиском (АТ), частотою серцевих скорочень (ЧСС), електрокардіограмою (ЕКГ) у 12 відведеннях, фізикальним обстеженням, лабораторними оцінками безпечності та побічними ефектами (ПЕ).</p>
18. Статистичні методи	<p>Оцінка первинних параметрів цього дослідження базувалася на описовій статистиці, а методи статистики висновків розглядалися як дослідницький аналіз. Для фармакокінетичних змінних <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math> біоеквівалентність як для будесоніду, так і для формотеролу оцінювали, виходячи з наведених нижче гіпотез:</p> <p><math>H_0: \mu_{EASY}/\mu_{SIMB} &lt; 0,80</math> і/або <math>\mu_{EASY}/\mu_{SIMB} &gt; 1,25</math> (біоеквівалентність)</p> <p><math>H_1: 0,80 \leq \mu_{EASY}/\mu_{SIMB} \leq 1,25</math> (біоеквівалентність)</p> <p>Фармакокінетичні змінні <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math> звели у табличну форму і порівнювали для застосувань в рамках дослідження з використанням описової статистики і рисунків.</p> <p>Вторинна фармакокінетична змінна <math>AUC_{\infty}</math> після введення досліджуваного лікарського засобу з активованим вугіллям оцінювалась подібно до первинних фармакокінетичних змінних. Вторинна фармакокінетична змінна <math>t_{max}</math> аналізувалася з використанням тесту Фрідмана. Фармакокінетична змінна <math>t_{1/2}</math> аналізувалася описово шляхом табличного представлення величин за застосуваннями.</p> <p>Фармакокінетичні змінні <math>AUC_{\infty}</math>, <math>t_{max}</math> та <math>t_{1/2}</math> звели у табличну форму і порівнювали для застосувань в</p>

рамках дослідження з використанням описової статистики.

Побічні ефекти були відображені у таблиці за частотою і застосуваннями. Були представлені такі дані, як кількість та пропорція (%) учасників з кожним з побічних ефектів, тяжкість побічних ефектів і причинно-наслідковий зв'язок з застосуванням. Серйозні побічні ефекти (СПЕ) та інші суттєві побічні ефекти оцінювалися у кожному конкретному випадку.

Фактичні величини і/або відповідні зміни порівняно з вихідними значеннями для фізикального обстеження, ЧСС, АТ, ЕКГ у 12 відведеннях були зведені з використанням описової статистики. Лабораторні змінні безпечності були зведені з використанням описової статистики.

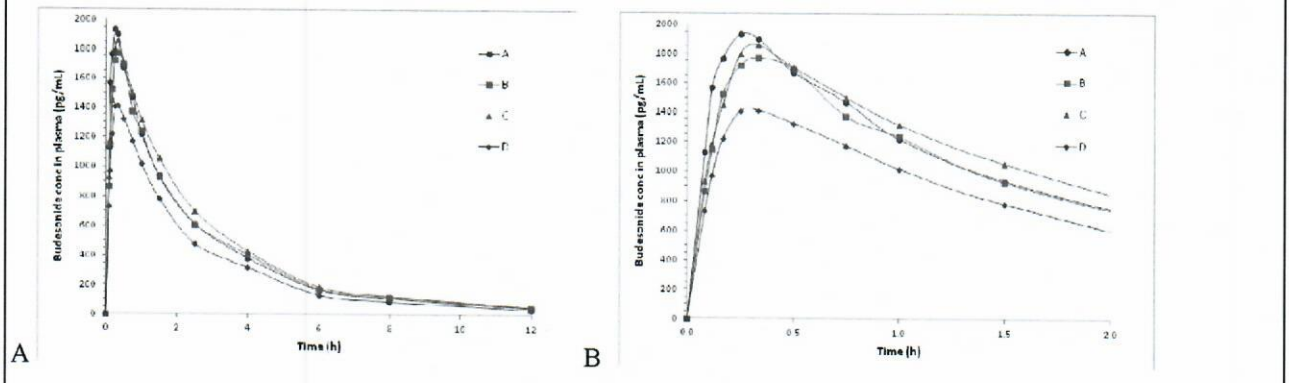
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Загалом 47 суб'єктів пройшли скринінг, з яких 17 були включені у дослідження. З 17 учасників, які розпочали дослідження, 16 закінчили його, а 1 припинив його достроково (через побічний ефект).

Всі учасники дослідження, крім одного, були світлошкірими, середній вік складав 36,9 років (від 22 років до 51 року). 8 (47%) учасників були жінками, 9 (53%) чоловіками.

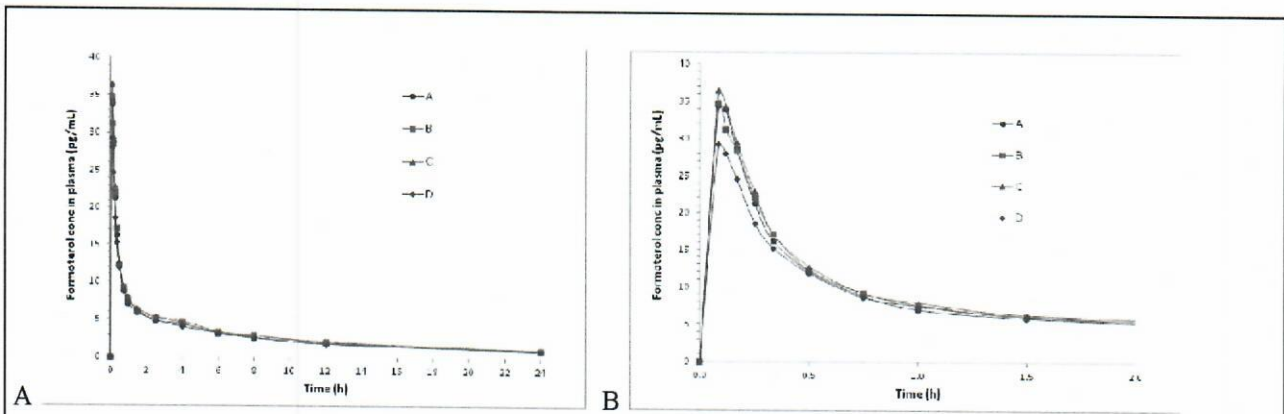
20. Результати ефективності

На малюнках 1 та 2 показані середні криві "концентрація у плазмі крові – час" для будесоніду і формотеролу після введення досліджуваного препарату паралельно з активованим вугіллям.



Малюнок 1. Середня концентрація будесоніду у плазмі крові після введення однієї дози паралельно з активованим вугіллям перорально (протокольна популяція). А) t = 0-12 год і В) t = 0-2,0 год.





Малюнок 2. Середня концентрація формотеролу у плазмі крові після введення однієї дози паралельно з активованим вугіллям перорально (протокольна популяція). А) t = 0-24 год і В) t = 0-2,0 год. Зведені первинні фармакокінетичні параметри і статистичні аналізи представлені у таблиці 1 і таблиці 2.

Таблиця 1. Зведені результати статистичних аналізів показників  $C_{max}$  та  $AUC_t$  для будесоніду (розрахункові середні геометричні, протокольна популяція, N = 16)

Застосування	$C_{max}$ будесоніду (пг/мл)	Досліджуваний/ контрольний	90% ДІ <sup>1</sup>	$AUC_t$ будесоніду (пг-год/мл)	Досліджуваний/ контрольний	90% ДІ <sup>1</sup>
D (контрольний)	1505,90			3676,94		
A	2030,38	1,348	1,184-1,536	4494,14	1,222	1,108-1,348
B	1881,11	1,249	1,097-1,423	4577,10	1,245	1,129-1,373
C	1841,24	1,223	1,073-1,393	4954,55	1,347	1,222-1,486

<sup>1</sup> Прийнятний діапазон біоеквівалентності для 90% ДІ: 0,80-1,25 ДІ = довірчий інтервал

Таблиця 2. Зведені результати статистичних аналізів показників  $C_{max}$  та  $AUC_t$  для формотеролу (розрахункові середні геометричні, протокольна популяція, N = 16)

Застосування	$C_{max}$ формотеролу (пг/мл)	Досліджуваний/ контрольний	90% ДІ <sup>1</sup>	$AUC_t$ формотеролу (пг-год/мл)	Досліджуваний/ контрольний	90% ДІ <sup>1</sup>
D (контрольний)	29,03			63,89		
A	33,10	1,140	0,989-1,314	63,30	0,991	0,875-1,121
B	33,84	1,166	1,011-1,344	71,42	1,118	0,988-1,265
C	35,15	1,211	1,050-1,396	70,74	1,107	0,978-1,253

<sup>1</sup> Прийнятний діапазон біоеквівалентності для 90% ДІ: 0,80-1,25

Для обох лікарських засобів величина  $AUC_{\infty}$  була найнижчою для контрольного препарату. Відношення величин  $AUC_{\infty}$  при порівнянні випробуваних препаратів ІХ та контрольного препарату знаходилися у діапазоні між 1,226 і 1,342 для будесоніду та між 1,020 і 1,105 для формотеролу. Межі прийнятності біоеквівалентності були досягнуті для формотеролу в усіх випробуваних препаратах. Межі прийнятності біоеквівалентності були досягнуті для всіх порівнянь  $AUC_{\infty}$  між випробуваними препаратами ІХ.

Розрахункові відношення  $C_{max}$  та  $AUC_t$  для випробуваних препаратів ІХ В і С порівняно з випробуваним препаратом ІХ А (базовий варіант препарату) були близькі до 1 (від 0,907 до 1,102). Вимоги до біоеквівалентності випробуваного препарату А були виконані для всіх параметрів, окрім  $C_{max}$  випробуваного препарату С. Розрахункові відношення  $C_{max}$  та  $AUC_t$  для випробуваних препаратів ІХ В та С порівняно з випробуваним препаратом ІХ А (базовий варіант препарату) були близькі до 1 (від 1,022 до 1,128). Вимоги до біоеквівалентності випробуваного препарату А були виконані для  $C_{max}$ , але не для  $AUC_t$ .

Не спостерігалось статистично значущої відмінності між величинами  $t_{max}$  різних випробуваних препаратів ІХ і контрольного препарату. Величини  $t_{1/2}$  ні будесоніду, ні формотеролу суттєво не відрізнялися для різних застосувань.



21. Результати безпеки	Загалом було зафіксовано 20 побічних ефектів у 12 учасників. Найпоширенішим побічним ефектом був головний біль, про який повідомлялося у 8 випадках у 8 учасників. Про 8 подій було повідомлено, що вони пов'язані з застосуванням у рамках дослідження. У цьому дослідженні не повідомлялося про смерті або серйозні побічні ефекти. 1 учасник припинив дослідження через побічний ефект (переднепритомний стан) після першого періоду.
22. Висновок (заключення)	<p>Це дослідження являло собою відкрите, рандомізоване, фармакокінетичне дослідження на здорових учасниках, яке проводилося в одному центрі.</p> <p>Мета цього пілотного дослідження полягала у оцінці та порівнянні фармакокінетики будесоніду і формотеролу після введення 3 різних варіантів препарату Будесонід/Формотерол ІХ та Симбікорт ТХ. Варіанти препарату Будесонід/Формотерол ІХ складався з 3 різних серій, які відбиралися, виходячи з рівня дози тонкодисперсних частинок <i>in vitro</i>, виміряного після виробництва. Препарати вводили паралельно з активованим вугіллям для блокування всмоктування у шлунково-кишковому тракті і для оцінки всмоктування у легенях. Загальна доза на інгаляцію залишалася на рівні 320 мкг будесоніду і 9 мкг формотеролу в усіх застосуваннях Будесонід/Формотерол ІХ.</p> <p>Для дослідження використовувалися такі препарати ІХ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Застосування А: Будесонід 320 мкг і формотерол 9 мкг у кожній введений дозі (базовий препарат)</li> <li>• Застосування В: Будесонід 320 мкг і формотерол 9 мкг у кожній введений дозі (препарат з меншим вмістом формотеролу)</li> <li>• Застосування С: Будесонід 320 мкг і формотерол 9 мкг у кожній введений дозі (препарат з вищим вмістом будесоніду)</li> </ul> <p>Різниця між застосуваннями Будесоніду/Формотеролу Ізіхейлер полягала у тонкодисперсних частинках, тобто частинках, менших 5 мкм у діаметрі.</p> <p>Результати дослідження показали, що спостерігалось вище відкладання у легенях</p>



будесоніду і формотеролу при застосуванні всіх випробуваних препаратів IX порівняно з Симбікорт ТХ, при цьому жоден з випробуваних препаратів IX не був біоеквівалентним контрольному препарату. Єдиним параметром, який задовольняв критеріям біоеквівалентності, був  $AUC_t$  формотеролу випробуваного препарату А.

Не спостерігалось статистично суттєвої відмінності у величинах  $t_{max}$  будесоніду або формотеролу між застосуваннями. Величини  $t_{1/2}$  були подібними після всіх застосувань.

Випробувані препарати IX були дуже близькими до біоеквівалентності один з одним, хоча це було пілотне дослідження з малою кількістю учасників.

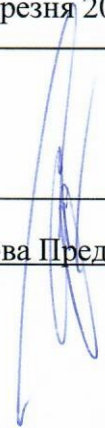
Виходячи з результатів попередніх фармакокінетичних досліджень з препаратом Будесонід/Формотерол IX і побудованих статистичних моделей, існують докази взаємозв'язку між параметрами дози тонкодисперсних частинок та фармакокінетичними параметрами в рамках платформи пристрою IX. Декілька спроб встановити зв'язок даних відкладання у легенях для вимірювань дози тонкодисперсних частинок *in vitro* можна також знайти у літературі (Ньютон С.П., 1998, Ольссон Б. зі співавт., 1996). Гіпотеза полягала у тому, що відмінності у результатах дози тонкодисперсних частинок обраних серій буде відображатися *in vivo*.

Можна зробити висновок, що у цьому дослідженні результати дози тонкодисперсних частинок *in vitro* відображаються трохи по-іншому у результатах *in vivo*. Одне можливе пояснення результатів відсутності біоеквівалентності між випробуваними препаратами та контрольним препаратом може полягати у тому, що конфігурація струменя (тобто те, як порошок виходить з пристрою і входить у рот та легені) може відрізнитися в різних типах пристроїв інгаляторів сухого порошку (Адамс В.П. зі співавт., 2010). Це ускладнює створення прогнозних моделей зв'язку *in vitro* та *in vivo*. Інший пояснюючий фактор може бути пов'язаний з незначними змінами дози тонкодисперсних частинок препаратів Ізіхейлер (А, В і С) та контрольного препарату з часом. Наприклад, оскільки препарат С показав найвищі результати

	<p>дозы тонкодисперсных частинок для будесониду при анализе до дослідження, після дослідження найвища доза тонкодисперсных частинок була пов'язана з препаратом А. Крім того, результати in vivo препарату Будесонід/Формотерол Ізіхейлер вказують на те, що відмінності у дозі тонкодисперсных частинок in vitro між випробуваними серіями у цьому випадку були занадто малими, щоб виявити чіткі статистичні відмінності in vivo.</p> <p>Безпечність застосувань в рамках дослідження була задовільною, як і очікувалося, виходячи з тривалого досвіду застосування діючих речовин, а також того, що введена доза знаходилася у межах рекомендованої дози. Один учасник припинив дослідження через побічний ефект (переднепритомний стан), який вважався не пов'язаним із застосуванням в рамках дослідження. Найпоширенішим побічним ефектом був головний біль.</p> <p>Результати дослідження показали, що спостерігалось вище відкладання у легенях будесониду і формотеролу при застосуванні всіх випробуваних препаратів ІХ порівняно з Симбікорт ТХ, при цьому жоден з випробуваних препаратів ІХ не був біоеквівалентним контрольному препарату. Єдиним параметром, який задовольняв критеріям біоеквівалентності, був AUC<sub>t</sub> формотеролу випробуваного препарату А (стандартна кількість дрібних частинок). Випробувані препарати ІХ були дуже близькими до біоеквівалентності один з одним у цьому пілотному дослідженні.</p>
Дата звіту	30 березня 2012 року.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



  
 \_\_\_\_\_  
 (підпис)  
Голова Представництва Оріон Корпорейшн  
Пушкарьов В.В.  
 (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 №3**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БУФОМІКС ІЗІХЕЙЛЕР Порошок для інгаляцій, 80 мкг/4,5 мкг/доза Порошок для інгаляцій, 320 мкг/9 мкг/доза
2. Заявник	Оріон Корпорейшн, Фінляндія/ Orion Corporation, Finland
3. Виробник	Оріон Корпорейшн, Фінляндія/ Orion Corporation, Finland
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проходила або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетичне дослідження з порівняння двох інгаляторів сухого порошку будесоніду/формотеролу фумарату дигідрату, відмірюваного пристроєм – Будесонід/Формотерол Ізіхейлер 320/9 мкг/інгаляцію та Симбікорт Турбухейлер форте; рандомізоване, подвійне сліпе, одноцентрове, однодозове, перехресне дослідження на здорових учасниках. TRIPECO (коротка назва дослідження) 3103010 (код дослідження)
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	09 травня 2012 р. – 19 жовтня 2012 р.

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Оріон Фарма, Еспоо, Фінляндія.
9. Кількість досліджуваних	запланована:72 фактична:69
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета полягала у демонстрації біоеквівалентності (БЕ) досліджуваного препарату, тобто Будесоніду/Формотеролу Ізіхейлеру® (ІХ) 320/9 мкг/інгаляцію (введена доза) порошку для інгаляцій з контрольним препаратом, Симбікорт® Турбухейлер® форте (ТХ) порошок для інгаляцій стосовно відкладання у легенях, що визначалося після досліджуваного застосування з активованим вугіллям. Потрібно було показати, що препарат Будесонід/Формотерол ІХ має не меншу ефективність щодо загального системного впливу після досліджуваного застосування з активованим вугіллям.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, одноцентрове, однодозове, перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові учасники чоловічої і жіночої статі, у віці 18-60 років, з індексом маси тіла (ІМТ) > 19 і < 30 кг/м <sup>2</sup> , вагою не менше 50 кг, загальним задовільним станом здоров'я, які задовольняють всім критеріям включення і не відповідають жодним критеріям виключення, за умови отримання від них письмової інформованої згоди (ІЗ).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід/Формотерол Ізіхейлер 320/9 мкг/інгаляцію, інгалятор сухого порошку, відмірюваного пристроєм (Оріон Фарма, Фінляндія), що містить будесоніду 320 мкг і формотеролу фумарату дигідрат 9 мкг у кожній введений дозі. Номер серії 1398329. Лікарський засіб вводили шляхом інгаляції через рот у легені. Будесонід/Формотерол ІХ містив 60 доз. Плацебо для препарату Будесонід/Формотерол ІХ (Оріон Фарма, Фінляндія) містило лактозу і було упаковане аналогічно продукту, який містив діючі речовини. Номер серії 1428535.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Симбікорт ТХ, інгалятор сухого порошку, відмірюваного пристроєм (АстраЗенека, Велика Британія), що містить будесоніду 320 мкг і формотеролу фумарату дигідрату 9 мкг у кожній введений дозі. Номер серії NE2043. Лікарський



	<p>засіб вводили шляхом інгаляції через рот у легені. Симбікорт ТХ мстив 60 доз.</p> <p>Плацебо для Симбікорт ТХ (Алмак Клінікал Сервісиз Лтд, Велика Британія) містило лактозу і було упаковане аналогічно продукту, який містив діючі речовини. Номер серії E08969-001103.</p>
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження заборонялося паралельне застосування, у тому числі рослинних препаратів, вітамінів і харчових добавок (зі скринінгового візиту до візиту завершення дослідження) з наведеними нижче винятками:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Дозволялося приймати парацетамол або ібупрофен для лікування можливого головного болю та іншого болю.</li> <li>•Дозволялися контрацептиви або гормональна замісна терапія.</li> <li>•Використання лікарських засобів, які являють собою сильні індуктори або інгібітори CYP 3A4, обмежувалося щонайменше на 2 тижні до першого застосування в рамках дослідження і під час дослідження.</li> </ul> <p>Жінки дітородного віку, які приймають оральні контрацептиви, повинні були приймати свої контрацептивні таблетки принаймні за 3 години до приймання активованого вугілля перорально або через 12 годин після останнього застосування активованого вугілля перорально. Крім того, жінки, які приймали контрацептиви перорально, повинні були розглядати дні приймання активованого вугілля так, ніби вони пропустили прийом контрацептивних таблеток. До того ж жінки, які приймають оральні контрацептиви повинні були використовувати додаткову механічну контрацепцію разом зі своїм партнером-чоловіком під час і після дослідження до початку першої менструації після візиту завершення дослідження. Жінки дітородного віку, які користуються лише механічною контрацепцією, повинні були використовувати додаткові вагінальні сперміцидні засоби зі своїм партнером-чоловіком під час дослідження.</p> <p>Якщо під час дослідження потрібне було супутнє лікування (включаючи період часу з дня скринінгового візиту до першого періоду застосування та під час періодів відмивання), рішення про продовження чи припинення участі учасника дослідження приймалося дослідником.</p>

	<p>Рішення базувалося на часі застосування, фармакології і фармакокінетиці супутнього лікування. В учасника запитували щодо використання ним супутніх лікувань під час скринінгового візиту, до застосування препарату в рамках дослідження і під час візиту завершення дослідження.</p> <p>Всі супутні лікування під час дослідження, у тому числі у період після застосування препарату, фіксувалися в індивідуальній реєстраційній картці щодо супутнього лікування. Разом з застосуваннями препаратів в рамках дослідження не дозволялося паралельно приймати жодні інші досліджувані лікарські засоби. Учасникам дослідження не дозволялося брати участь паралельно чи раніше у жодному іншому клінічному дослідженні за 90 днів до першого застосування в рамках дослідження.</p> <p><b>Додаткові лікарські засоби:</b> Карбомікс® гранули (Лейрас, Фінляндія) учасники приймали протягом 2 періодів застосування. Гранули кидали у воду для утворення суспензії. Суспензію застосовували перорально згідно з інструкціями виробника. Номер серії 11E09.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Зразки крові для визначення концентрації будесоніду і формотеролу у плазмі крові брали до початку застосування в рамках дослідження і у перелічені далі моменти часу (година:хвилина) після застосування в рамках дослідження. 0:05, 0:07, 0:10, 0:15, 0:20, 0:30, 0:45, 1:00, 1:30, 2:30, 4:00, 6:00, 8:00 і 12:00. Крім того, зразок крові для визначення концентрації формотеролу у плазмі крові брали через 24:00 години після застосування в рамках дослідження. Концентрації будесоніду і формотеролу у плазмі крові визначали шляхом рідинної хроматографії – тандемної мас-спектрометрії (окремий метод для кожної аналізованої речовини).</p> <p>Наведені нижче первинні фармакокінетичні параметри в якості замінників ефективності були отримані з даних "концентрація-час" будесоніду і формотеролу після застосування в рамках дослідження з активованим вугіллям.</p> <p><math>C_{max}</math> Максимальна спостережувана концентрація за кривою "концентрація-час".</p>



	<p>AUC<sub>t</sub> Площа під кривою "концентрація-час" з нульового часу до останнього зразка з кількісно оцінюваною концентрацією, розрахованою за лінійним правилом трапецій.</p> <p>Наведені нижче вторинні фармакокінетичні параметри були отримані з даних "концентрація-час" будесоніду і формотеролу.</p> <p>AUC<sub>∞</sub> Площа під кривою "концентрація-час" з нульового часу до нескінченності. AUC<sub>∞</sub> визначалася шляхом додавання AUC<sub>t</sub> до екстрапольованої площі, що визначалася шляхом ділення останньої кількісно оцінюваної концентрації на λ<sub>z</sub>. (λ<sub>z</sub> = константа швидкості кінцевого виведення з логарифмічно-лінійної частини кривої "концентрація-час")</p> <p>t<sub>1/2</sub> Кінцевий період напіввиведення, що розраховувався за рівнянням ln2/λ<sub>z</sub>.</p> <p>Параметри швидкості вдиху вимірювалися під час проведення досліджуваного застосування. Під час застосувань інгалятор знаходився у камері, приєднаній до спірометра для фіксації параметрів. Фіксувалися пікова швидкість вдиху і об'єм вдиху.</p> <p>Фармакокінетичні змінні, що порівнювали безпеку застосувань в рамках дослідження, визначалася після введення досліджуваного і контрольного препаратів без активованого вугілля. Взяття зразків крові, визначення концентрацій лікарських засобів і фармакокінетичні змінні відповідали тій же процедурі, що й в оцінці фармакокінетичних змінних в якості замінників ефективності. C<sub>max</sub> та AUC<sub>t</sub> (отримані з даних "концентрація-час" будесоніду і формотеролу) були первинними фармакокінетичними змінними в якості замінників безпеки. AUC<sub>∞</sub>, t<sub>max</sub> та t<sub>1/2</sub> були вторинними фармакокінетичними змінними в якості замінників безпеки.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека оцінювалася за ЧСС у положенні лежачи на спині (ЧСС), а також за систолічним і діастолічним артеріальним тиском (АТ), електрокардіограмою (ЕКГ) у 12 відведеннях, фізикальним обстеженням, лабораторними оцінками безпеки під час скринінгового візиту та візиту завершення дослідження. Крім того, під час дослідження оцінювалися побічні ефекти (ПЕ).</p>

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Аналіз біоеквівалентності стосовно ефективності проводився шляхом оцінки застосування препарату Будесонід/Формотерол ІХ у порівнянні з препаратом Симбікорт ТХ після блокування поглинання у шлунково-кишковому тракті шляхом введення активованого вугілля перорально. Первинними замінними параметрами для ефективності були <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math>, а біоеквівалентність як для будесоніду, так і для формотеролу оцінювали, виходячи з наведених нижче гіпотез:</p> <p><math>H_0: \mu_{IX}/\mu_{TX} &lt; 0,80</math> або <math>\mu_{IX}/\mu_{TX} &gt; 1,25</math> (біонееквівалентність)</p> <p><math>H_1: 0,80 &lt; \mu_{IX}/\mu_{TX} &lt; 1,25</math> (біоеквівалентність)</p> <p>Розраховували 90% довірчі інтервали (ДІ) для відношення середніх геометричних <math>\mu_{IX}/\mu_{TX}</math> як для будесоніду, так і для формотеролу, щоб оцінити, чи потрапляють вони цілком у інтервал між 0,80 і 1,25.</p> <p>Фармакокінетичні змінні ефективності <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math> аналізували після застосування в рамках дослідження з активованим вугіллем з використанням загальної лінійної змішаної моделі. Відповіді моделювали з використанням логарифмічних перетворень. Шляхом виконання експоненційного зворотного перетворення аналіз був повернений до початкової шкали, що дало змогу отримати співвідношення середніх геометричних величин та 90% ДІ. Ці величини довірчого інтервалу були оцінені у області біоеквівалентності від 0,80 до 1,25. Вторинними фармакокінетичними змінними були <math>AUC_{\infty}</math>, <math>t_{max}</math> та <math>t_{1/2}</math>. Фармакокінетична змінна <math>AUC_{\infty}</math> аналізувалася так само, як <math>C_{max}</math> і <math>AUC_t</math>. Для <math>t_{max}</math> використовувався тест Фрідмана для порівняння між застосуваннями. Для <math>t_{1/2}</math> була представлена описова статистика.</p> <p>Аналіз не меншої ефективності стосовно безпеки відбувся шляхом оцінювання застосування препарату ІХ порівняно з препаратом ТХ без введення активованого вугілля. Фармакокінетичні змінні <math>C_{max}</math> і <math>AUC_t</math> були первинними параметрами-замінниками для безпеки.</p> <p>Для фармакокінетичних змінних <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math> не меншу ефективність як для будесоніду, так і для</p>
-------------------------------	---

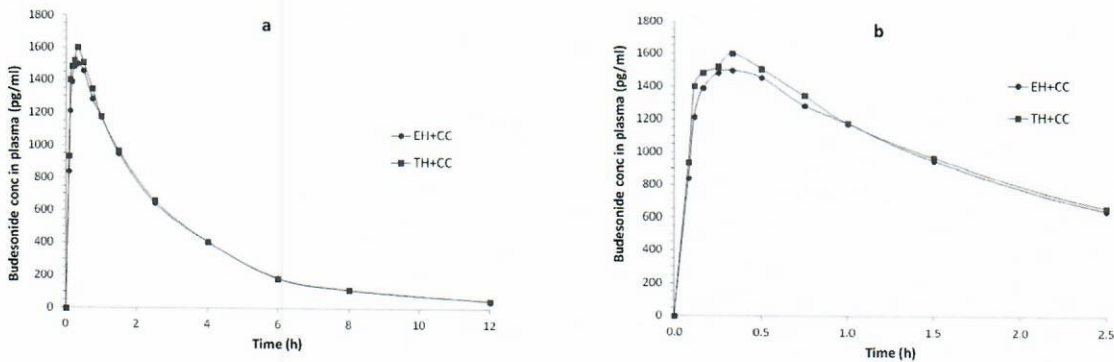


	<p>формотеролу оцінювали, виходячи з наведених нижче гіпотез:</p> <p><math>H_0: \mu_X/\mu_{TX} &gt; 1,25</math> (менша ефективність)</p> <p><math>H_1: \mu_X/\mu_{TX} &lt; 1,25</math> (не менша ефективність)</p> <p>Розраховували односторонні 95% довірчі інтервали для відношення середніх геометричних <math>\mu_X/\mu_{TX}</math> як для будесоніду, так і для формотеролу, щоб оцінити, чи лежать вони повністю нижче 1,25.</p> <p>Первинні фармакокінетичні змінні безпеки <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math> (введення без активованого вугілля) аналізувалися з використанням загальної лінійної змішаної моделі. Відповіді моделювали з використанням логарифмічних перетворень. Шляхом виконання експоненційного зворотного перетворення аналіз був повернений до початкової шкали, що дало змогу отримати співвідношення середніх геометричних величин та 90% ДІ. Верхня межа 95% ДІ не повинна була перевищувати 1,25. Фармакокінетична змінна <math>AUC_\infty</math> була другим замінним параметром та аналізувалася так само, як <math>C_{max}</math> і <math>AUC_t</math>. Для <math>t_{max}</math> використовувався тест Фрідмана для порівняння між застосуваннями. Фармакокінетична змінна <math>t_{1/2}</math> аналізувалася описово шляхом табличного представлення величин за застосуваннями.</p> <p>Демографічні та вихідні характеристики були зведені в таблицю з описовою статистикою. Дані фізикального обстеження, ЧСС, АТ і ЕКГ у 12 відведеннях, а також лабораторні змінні безпеки були зведені з використанням описової статистики. Лабораторні величини безпеки також були віднесені до категорій низької, нормальної і високої залежно від діапазону.</p> <p>Величини пікової швидкості вдиху і об'єму вдиху під час інгаляції досліджуваних препаратів були зведені у таблицю і оцінювалися з використанням описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом скринінг пройшли 99 кандидатів в учасники дослідження, і 72 з них були включені у дослідження. 68 учасників (95,8%) завершили дослідження, а 3 учасники (4,2%) припинили його достроково (2 через особисті обставини, а 1 – через побічні ефекти). Всі учасники, які розпочали дослідження, були світлошкірими (100%), середній вік складав 27,0 років (від 18 до 57).</p>

Залучена була подібна пропорція чоловіків (47,2%) і жінок (52,8). Не спостерігалось суттєвих відмінностей між послідовними групами з точки зору жодних демографічних і вихідних характеристик.

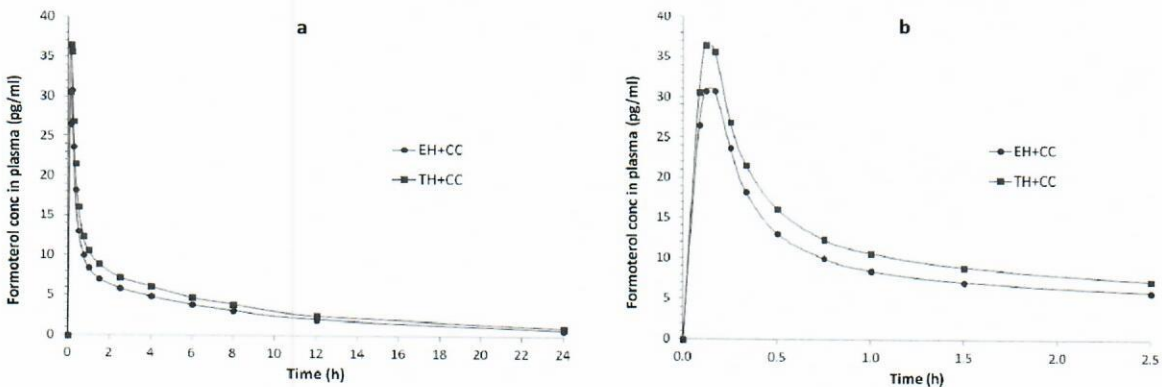
20. Результати ефективності

На малюнках 1 і 2 показані середні криві "концентрація у плазмі крові – час" для будесоніду і формотеролу після введення досліджуваного і контрольного препарату паралельно з активованим вугіллям.



Малюнок 1. Середня концентрація будесоніду у плазмі крові після введення однієї дози паралельно з активованим вугіллям перорально (протокольна популяція)

a) t=0-12 год і b) t=0-2,5 год. EH + CC=IX з активованим вугіллям, TH + CC=TX з активованим вугіллям. N=69



Малюнок 2. Середня концентрація формотеролу у плазмі крові після введення однієї дози паралельно з активованим вугіллям перорально

a) t=0-24 год і b) t=0-2,5 год. EH + CC=IX з активованим вугіллям, TH + CC=TX з активованим вугіллям. N=69

Зведені дані статистичного аналізу фармакокінетичних змінних відкладання в легенях (застосування паралельно з активованим вугіллям) будесоніду і формотеролу представлені у таблицях 1 і 2.

Таблиця 1. Зведені результати статистичних аналізів показників  $C_{max}$  та AUC для будесоніду (N = 69)

Параметр	Оціночні дані середніх геометричних			90% ДІ <sup>1</sup>
	Досліджуваний	Контрольний	Досліджуваний/ контрольний	
$C_{max}$ (пг/мл)	1708,91	1815,51	0,941	0,872-1,017
AUC <sub>t</sub> (пг-год/мл)	4491,96	4589,75	0,979	0,932-1,028
AUC <sub>∞</sub> (пг-год/мл) <sup>2</sup>	4708,56	4809,93	0,979	0,933-1,027

<sup>1</sup> Діапазон прийнятності біоеквівалентності для 90% ДІ 0,80-1,25



<sup>2</sup> Не було величин  $AUC_{\infty}$  з екстрапольованим відсотком > 20%

Таблиця 2. Зведені результати статистичних аналізів показників  $C_{max}$  та  $AUC$  для формотеролу (N = 69)

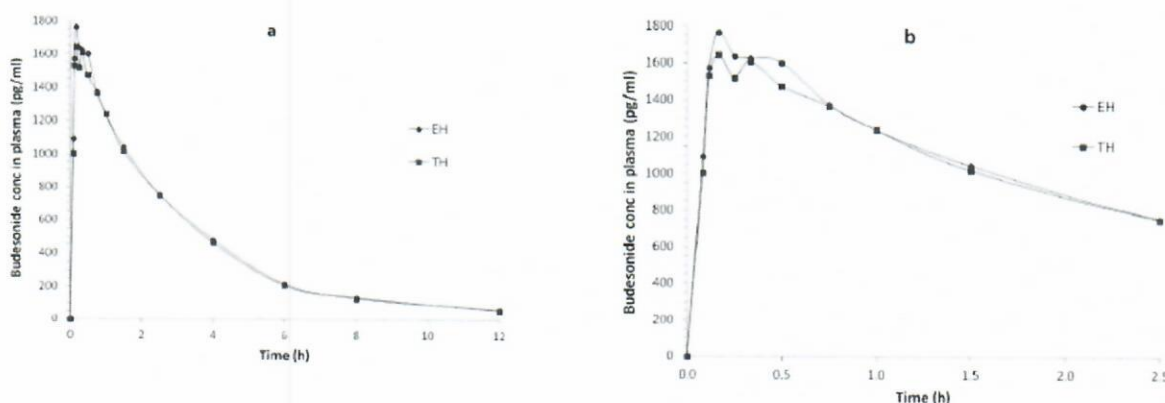
Параметр	Оціночні дані середніх геометричних			90% ДІ <sup>1</sup>
	Досліджуваний	Контрольний	Досліджуваний/ контрольний	
$C_{max}$ (пг/мл)	33.04	38.36	0.861	0.809-0.917
$AUC_1$ (пг-год/мл)	74.32	92.94	0.800	0.757-0.845
$AUC_{\infty}$ (пг-год/мл) <sup>2</sup>	85.42	106.80	0.800	0.760-0.842

<sup>1</sup> Діапазон прийнятності біоеквівалентності для 90% ДІ 0,80-1,25

<sup>2</sup> Відсоток спостережень  $AUC_{\infty}$  з екстраполяцією >20% становив 5,8%.

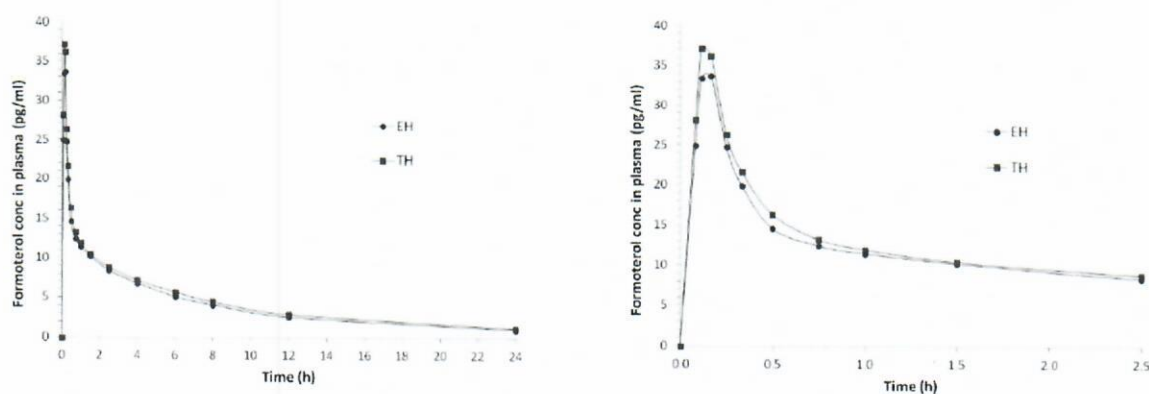
Медіанне значення  $t_{max}$  для будесоніду становило 0,300 годин для досліджуваного і контрольного препарату (введення з активованим вугіллям). Середнє значення  $t_{1/2}$  для будесоніду було 3,13 годин для досліджуваного препарату та 3,16 годин для контрольного препарату. Медіанне значення  $t_{max}$  для формотеролу становило 0,117 годин для досліджуваного і контрольного препарату. Середнє значення  $t_{1/2}$  для формотеролу було 8,56 годин для досліджуваного препарату і 8,85 годин для контрольного препарату.

На малюнках 3 і 4 показані середні криві "концентрація у плазмі крові – час" для будесоніду і формотеролу після введення досліджуваного і контрольного препарату без активованого вугілля.



Малюнок 3. Середня концентрація будесоніду у плазмі крові після введення однієї дози без активованого вугілля перорально (протокольна популяція).

a)  $t=0-12$  год і b)  $t=0-2,5$  год. EH=IX без активованого вугілля, TH=TX без активованого вугілля. N=65



Малюнок 4. Середня концентрація формотеролу у плазмі крові після введення однієї дози без активованого вугілля перорально (протокольна популяція).

a)  $t=0-24$  год і b)  $t=0-2,5$  год. EH=IX без активованого вугілля, TH=TX без активованого вугілля. N=65

Зведені дані статистичного аналізу фармакокінетичних змінних загального системного

впливу (застосування без активованого вугілля) будесоніду і формотеролу представлені у таблицях 3 і 4.

Таблиця 3. Зведені результати статистичних аналізів показників  $C_{\max}$  та AUC для будесоніду (протокольна популяція, N = 65).

Параметр	Оціночні дані середніх геометричних			95% ДІ <sup>1</sup>
	Досліджуваний	Контрольний	Досліджуваний/ контрольний	
$C_{\max}$ (пг/мл)	1965,94	1874,88	1,049	1,135
AUC <sub>t</sub> (пг-год/мл)	5103,42	4936,65	1,034	1,082
AUC <sub>∞</sub> (пг-год/мл) <sup>2</sup>	5381,86	5219,99	1,031	1,079

<sup>1</sup> Прийнятне граничне значення не меншої ефективності для верхнього одностороннього 95% довірчого інтервалу становило 1,25

<sup>2</sup> Не було величин AUC<sub>∞</sub> з екстраполяциєю >20%

Таблиця 2. Зведені результати статистичних аналізів показників  $C_{\max}$  та AUC для формотеролу (протокольна популяція, N = 65).

Параметр	Оціночні дані середніх геометричних			95% ДІ <sup>1</sup>
	Досліджуваний	Контрольний	Досліджуваний/ контрольний	
$C_{\max}$ (пг/мл)	35,16	37,87	0,929	0,982
AUC <sub>t</sub> (пг-год/мл)	96,91	104,76	0,925	0,969
AUC <sub>∞</sub> (пг-год/мл) <sup>2</sup>	109,67	120,26	0,912	0,955

<sup>1</sup> Прийнятне граничне значення не меншої ефективності для верхнього одностороннього 95% довірчого інтервалу становило 1,25

<sup>2</sup> Відсоток спостережень AUC<sub>∞</sub> з екстраполяцією >20% становив 2,3%.

Медіанне значення  $t_{\max}$  для будесоніду становило 0,250 годин для досліджуваного і контрольного препарату (введення без активованого вугілля, протокольна популяція). Середнє значення  $t_{1/2}$  для будесоніду було 3,28 годин для досліджуваного препарату і 3,38 годин для контрольного препарату (протокольна популяція). Медіанний показник  $t_{\max}$  для формотеролу становив 0,133 год для досліджуваного і 0,117 для контрольного препарату (протокольна популяція). Середнє значення  $t_{1/2}$  для формотеролу було 8,46 годин для досліджуваного препарату і 8,92 годин для контрольного препарату (протокольна популяція).

**Результати параметра вдиху:** Середня пікова швидкість вдиху для всіх застосувань знаходилася у цільовому діапазоні. Тим не менш, окремі величини пікової швидкості вдиху лежали за межами цільового діапазону пікової швидкості вдиху для більшості учасників. Середній об'єм вдиху для всіх застосувань дорівнював приблизно 2 літри.

#### 21. Результати безпеки

Під час дослідження не було смертей чи серйозних побічних ефектів. Дванадцять учасників повідомили загалом про 17 суттєвих побічних ефектів, з яких одна подія (тяжкий тремор) була визнана пов'язаною з застосуваннями у рамках дослідження і призвела до остаточного виходу учасника з дослідження. Кількість учасників з побічними ефектами загалом була подібною між чотирма застосуваннями. Найпоширенішими побічними ефектами після початку дослідження був головний біль – загалом було повідомлено про 75 таких випадків у 31 учасника (43,1%). Найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними із застосуванням, був головний біль, про який повідомлялося у 23 випадках у 15



	учасників (20,8%), потім тремор - у 30 випадках у 14 учасників (19,4%).
22. Висновок (заклучення)	<p>Це дослідження являло собою подвійне сліпе з подвійною імітацією рандомізоване, однодозове дослідження біоеквівалентності, що проводилося у одному центрі на здорових учасниках. Мета дослідження полягала у демонстрації біоеквівалентності досліджуваного препарату, тобто Будесоніду/Формотеролу Ізіхейлеру (ІХ), з контрольним препаратом Симбікорт Турбухейлер (ТХ) стосовно відкладання у легенях, що визначалося після застосування в рамках дослідження з активованим вугіллям. Крім того, мета полягала у демонстрації того, що Будесонід/Формотерол ІХ має не гіршу ефективність порівняно з препаратом Симбікорт ТХ у загальному системному впливі після застосування в рамках дослідження без активованого вугілля.</p> <p>Основними фармакокінетичними параметрами в якості замінника ефективності (відкладання в легенях), визначеними у протоколі дослідження, були <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math> після застосування в рамках дослідження разом з активованим вугіллям перорально. Розрахункові відношення та ДІ знаходилися в межах заздалегідь визначеного діапазону прийнятності біоеквівалентності 0,80-1,25 для <math>C_{max}</math> і <math>AUC_t</math> будесоніду і <math>C_{max}</math> формотеролу. Єдиним первинним параметром, що виходив за межі діапазону, був <math>AUC_t</math> формотеролу. Вторинними фармакокінетичними змінними в якості замінників відкладання у легенях були <math>AUC_{\infty}</math>, <math>t_{max}</math> та <math>t_{1/2}</math>. 90% ДІ співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів <math>AUC_{\infty}</math> лежали у діапазоні прийнятності біоеквівалентності для будесоніду, але не для формотеролу. Величини <math>t_{max}</math> та <math>t_{1/2}</math> були подібними для препаратів ІХ та ТХ як для будесоніду, так і для формотеролу.</p> <p>Основними фармакокінетичними параметрами в якості замінника безпеки (загальний системний вплив), визначеними у протоколі дослідження, були <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math> після застосування в рамках дослідження без активованого вугілля перорально. Верхні односторонні 95% ДІ співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_t</math> будесоніду і формотеролу лежали нижче попередньо визначеного граничного значення</p>

прийнятності не меншої ефективності 1,25. Вторинними фармакокінетичними змінними в якості замінників загальної системної безпеки були  $AUC_{\infty}$ ,  $t_{max}$  та  $t_{1/2}$ . Верхні односторонні 95% ДІ співвідношення досліджуваного/контрольного препаратів  $AUC_{\infty}$  будесоніду і формотеролу лежали не нижче 1,25. Для будесоніду величини  $t_{max}$  були подібними для досліджуваного і контрольного препаратів. Медіанне значення  $t_{max}$  для формотеролу було 0,133 години (тобто 8 хвилин) для досліджуваного препарату і 0,117 годин (тобто 7 хвилин) для контрольного препарату ( $z = 0,0115$ ) без паралельного використання активованого вугілля. Середні величини  $t_{1/2}$  для будесоніду і формотеролу були подібними після введення досліджуваного і контрольного препаратів без активованого вугілля.

Середня пікова швидкість вдиху для всіх застосувань знаходилася у цільовому діапазоні. Середній об'єм вдиху для всіх застосувань дорівнював приблизно 2 літри. Що стосується параметрів вдиху, введення були успішними, тому що пікова швидкість вдиху і об'єм вдиху знаходилися у переглянутих діапазонах для всіх, окрім 2 учасників.

Під час дослідження не було смертей чи серйозних побічних ефектів. Загалом 12 учасників повідомили про 17 суттєвих побічних ефектів, з яких одна подія (тяжкий тремор) була визнана пов'язаною з застосуваннями у рамках дослідження і призвела до остаточного виходу учасника з дослідження. Кількість учасників з побічними ефектами загалом була подібною між чотирма застосуваннями. Найчастішим побічним ефектом після початку застосування в рамках дослідження був головний біль.

Таким чином, було показано, що досліджуваний і контрольний препарати є біоеквівалентними з точки зору відкладання у легенях за параметрами  $C_{max}$  і  $AUC_t$  для будесоніду і параметром  $C_{max}$  для формотеролу, однак результати були непереконливими для  $AUC_t$  для формотеролу. Нижня межа ДІ  $AUC_t$  формотеролу перевищувала граничне значення прийнятності 0,80. Було показано, що загальне системне всмоктування як будесоніду, так і формотеролу з досліджуваного препарату було не гірше, порівняно з контрольним



	препаратом. У цьому дослідженні не було виявлено жодних нових занепокоєнь з приводу безпеки.
Дата звіту	8 лютого 2013 року

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



(підпис)  
Голова Представництва Оріон Корпорейшн  
Пушкаръов В.В.  
(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 №4**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	БУФОМІКС ІЗІХЕЙЛЕР Порошок для інгаляцій, 80 мкг/4,5 мкг/доза Порошок для інгаляцій, 320 мкг/9 мкг/доза
2. Заявник	Оріон Корпорейшн, Фінляндія/ Orion Corporation, Finland
3. Виробник	Оріон Корпорейшн, Фінляндія/ Orion Corporation, Finland
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фармакокінетичне дослідження двох інгаляторів сухого порошку будесоніду/формотеролу фумарату дигідрату, відмірюваного пристроєм, двох серій препаратів Симбікорт Турбухейлер і Будесонід/Формотерол Ізіхейлер: рандомізоване, подвійне сліпе з подвійною імітацією, одноцентрове, однодозове, перехресне дослідження на здорових учасниках. REFLI (коротка назва дослідження) 3103012 (код дослідження)
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	02 серпня 2012 р. – 15 жовтня 2012 р.



8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Райнард Фур, Підрозділ ранньої фази досліджень PAREXEL, Берлін, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована:48 фактична:48
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета цього дослідження полягала в оцінці діапазону прийнятності, в якому дві серії препарату Симбікорт Турбухейлер (ТХ) можна було б оголосити біоеквівалентними в умовах біоеквівалентності (БЕ). Вторинна мета полягала у порівнянні фармакокінетичних параметрів серій контрольного препарату і препарату Будесонід/формотерол Ізіхейлер (ІХ).
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження являло собою подвійне сліпе з подвійною імітацією рандомізоване, одноступене, фармакокінетичне дослідження на здорових учасниках, що проводилося у одному центрі. Дослідження проводилося з перехресним планом дослідження у вигляді 3 періодів і 3 видів застосування з подвійною імітацією. Застосування в рамках дослідження здійснювалися у рандомізованому порядку паралельно з активованим вугіллям у 6 послідовностях. Дослідження включало скринінговий період, 3 періоди застосування, розділені періодами відмивання тривалістю 3-14 днів, а також візит завершення дослідження через 3-21 день після останнього застосування в рамках дослідження. Мало бути приблизно 8 візитів до дослідницького центру за період приблизно 6 тижнів (не більше 11 тижнів).
12. Основні критерії включення	Здорові учасники чоловічої і жіночої статі, у віці 18-55 років, з індексом маси тіла (ІМТ) > 19 і < 30 кг/м <sup>2</sup> , вагою не менше 50 кг, з обсягом форсованого видиху за 1 секунду (FEV <sub>1</sub> ) не менше 80% прогнозованої величини, з загальним задовільним станом здоров'я, які задовольняють всім критеріям включення і не відповідають жодним критеріям виключення, за умови отримання від них письмової інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід/Формотерол ІХ 320/9 мкг/інгаляцію, інгалятор сухого порошку, відмірюваного пристроєм (Оріон Фарма, Фінляндія), що містить будесоніду 320 мкг і формотеролу fumarату дигідрат 9 мкг у кожній введеній дозі. Номер серії 1398329. Лікарський засіб вводили шляхом

	інгаляції через рот у легені. Будесонід/Формотерол ІХ містив 60 доз. Плацебо для препарату Будесонід/Формотерол ІХ (Оріон Фарма, Фінляндія) містило лактозу і було упаковане аналогічно продукту, який містив діючі речовини. Номер серії 1428535.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Симбікорт ТХ, інгалятор сухого порошку, відмірюваного пристроєм (АстраЗенека, Велика Британія), що містить будесоніду 320 мкг і формотеролу фумарату дигідрату 9 мкг у кожній введений дозі. Лікарський засіб вводили шляхом інгаляції через рот у легені. Симбікорт ТХ містить 60 доз. Дві різні партії препарату Симбікорт форте ТХ (серія А і серія В) були придбані на ринку ЄС. Номери серій: Серія А: NC1986; серія В: NK2248. Плацебо для Симбікорт ТХ (Алмак Клінікал Сервісиз Лтд, Велика Британія) містило лактозу і було упаковане аналогічно продукту, який містив діючі речовини. Номер серії E09227-001I02.
15. Супутня терапія	<p>Під час дослідження заборонялося паралельне застосування, у тому числі рослинних препаратів, вітамінів і харчових добавок (зі скринінгового візиту до візиту завершення дослідження) з наведеними нижче винятками:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дозволялося приймати парацетамол або ібупрофен для лікування можливого головного болю та іншого болю.</li> <li>• Дозволялися контрацептиви або гормональна замісна терапія.</li> </ul> <p>Використання лікарських засобів, які являють собою сильні індуктори або інгібітори CYP 3A4, обмежувалося щонайменше на 2 тижні до першого застосування в рамках дослідження та під час дослідження.</p> <p>Жінки дітородного віку, які приймають оральні контрацептиви, повинні були приймати свої контрацептивні таблетки принаймні за 3 години до приймання активованого вугілля перорально або через 12 годин після останнього застосування активованого вугілля перорально. Крім того, жінки, які приймали контрацептиви перорально, повинні були розглядати дні приймання активованого вугілля так, ніби вони пропустили прийом контрацептивних таблеток. Жінки, які приймають оральні контрацептиви, повинні були використовувати додаткову механічну контрацепцію разом зі своїм партнером-чоловіком</p>



	<p>під час і після дослідження до початку першої менструації після візиту завершення дослідження.</p> <p>Жінки дітородного віку, які користуються лише механічною контрацепцією, повинні були використовувати додаткові вагінальні сперміцидні засоби зі своїм партнером-чоловіком під час дослідження.</p> <p>Якщо під час дослідження потрібне було супутнє лікування (включаючи період часу з дня скринінгового візиту до першого періоду застосування та під час періодів відмивання), рішення про продовження чи припинення участі учасника дослідження приймалося дослідником. Рішення базувалося на часі застосування, фармакології і фармакокінетиці супутнього лікування. У учасника запитували щодо використання ним супутніх лікувань під час скринінгового візиту, до застосування препарату в рамках дослідження і під час візиту завершення дослідження.</p> <p>Всі супутні лікування під час дослідження, у тому числі у період після застосування препарату, фіксувалися в індивідуальній реєстраційній карті щодо супутнього лікування. Разом з застосуваннями препаратів в рамках дослідження не дозволялося паралельно приймати жодні інші досліджувані лікарські засоби. Учасникам дослідження не дозволялося брати участь паралельно чи раніше у жодному іншому клінічному дослідженні за 30 днів до першого застосування в рамках дослідження.</p> <p><b>Додаткові лікарські засоби:</b> Карбомікс® гранули (Лейрас, Фінляндія) були змішані з водою для отримання суспензії, і цю суспензію вводили згідно з інструкціями виробника. Номер серії: 11G15.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Зразки крові для визначення концентрації будесоніду і формотеролу у плазмі крові брали до початку застосування в рамках дослідження і у перелічені далі моменти часу (година:хвилина) після застосування в рамках дослідження: 0:05, 0:07, 0:10, 0:15, 0:20, 0:30, 0:45, 1:00, 1:30, 2:30, 4:00, 6:00, 8:00 і 12:00. Крім того, зразок крові для визначення концентрації формотеролу у плазмі крові брали через 24:00 години після застосування в рамках дослідження. Концентрації будесоніду і формотеролу у плазмі крові визначали шляхом</p>

	<p>рідинної хроматографії – тандемної мас-спектрометрії (окремий метод для кожної аналізованої речовини).</p> <p>Наведені нижче фармакокінетичні параметри були отримані з даних "концентрація-час" будесоніду і формотеролу після застосування в рамках дослідження з активованим вугіллям:</p> <p><math>C_{\max}</math> Максимальна спостережувана концентрація за кривою "концентрація-час".</p> <p><math>AUC_t</math> Площа під кривою "концентрація-час" з нульового часу до останнього зразка з кількісно оцінюваною концентрацією, розрахованою за лінійним правилом трапецій.</p> <p><math>AUC_{\infty}</math> Площа під кривою "концентрація-час" з нульового часу до нескінченності. <math>AUC_{\infty}</math> визначалася шляхом додавання <math>AUC_t</math> до екстрапольованої площі, що визначалася шляхом ділення останньої кількісно оцінюваної концентрації на <math>\lambda_z</math>. (<math>\lambda_z</math> = константа швидкості кінцевого виведення з логарифмічно-лінійної частини кривої "концентрація-час").</p> <p><math>t_{\max}</math> Час до досягнення максимальної концентрації.</p> <p><math>t_{1/2}</math> Кінцевий період напіввиведення, що розраховувався за рівнянням <math>\ln 2 / \lambda_z</math>.</p> <p>Параметри швидкості вдиху вимірювалися під час проведення досліджуваного застосування. Під час застосувань інгалятор знаходився у камері, приєднаній до спірометра для фіксації параметрів. Фіксувалися пікова швидкість вдиху і об'єм вдиху.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека оцінювалася за систолічним та діастолічним артеріальним тиском (АТ), за частотою серцевих скорочень (ЧСС), електрокардіограмою (ЕКГ) у 12 відведеннях, фізикальним обстеженням, лабораторними оцінками безпеки під час скринінгового візиту та візиту завершення дослідження. Крім того, під час дослідження оцінювалися побічні ефекти (ПЕ).</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинна мета цього дослідження полягає у оцінці та порівнянні фармакокінетики будесоніду і формотеролу після введення 2 різних серій препарату (серії А і серії В) Симбікорт ТХ. Фармакокінетичні змінні <math>C_{\max}</math> і <math>AUC_t</math> були первинними фармакокінетичними параметрами.</p>



Оцінка первинних параметрів цього дослідження базувалася на методах статистики висновків з використанням лінійної змішаної моделі, що може застосовуватися до перехресного плану. Для обох змінних  $C_{\max}$  та  $AUC_t$  біоеквівалентність як для будесоніду, так і для формотеролу оцінювали, виходячи з наведених нижче гіпотез. Цей метод був еквівалентний двом одностороннім t-критеріям Стьюдента з нульовою гіпотезою біоеквівалентністю на рівні значущості 5%.

$H_0: \mu_{\text{СИМБ(А)}}/\mu_{\text{СИМБ(В)}} < 0,80$  і/або  $\mu_{\text{СИМБ(А)}}/\mu_{\text{СИМБ(В)}} > 1,25$  (біоеквівалентність)

$H_1: 0,80 \leq \mu_{\text{СИМБ(А)}}/\mu_{\text{СИМБ(В)}} \leq 1,25$  (біоеквівалентність)

На практиці розраховували 90% довірчі інтервали (ДІ) для відношення середніх геометричних  $\mu_{\text{СИМБ(А)}}/\mu_{\text{СИМБ(В)}}$  як для будесоніду, так і для формотеролу, щоб оцінити, чи потрапляють вони цілком у інтервал прийнятності між 0,80 і 1,25.

Крім того, препарат Будесонід/Формотерол ІХ оцінювали у порівнянні з обома серіями препарату Симбікорт ТХ з подібним аналізом. Фармакокінетична змінна  $AUC_{\infty}$  оцінювалася аналогічно як другорядний параметр. Фармакокінетичні змінні  $t_{\max}$  та  $t_{1/2}$  звели у табличну форму та порівнювали для застосувань в рамках дослідження з використанням описової статистики.

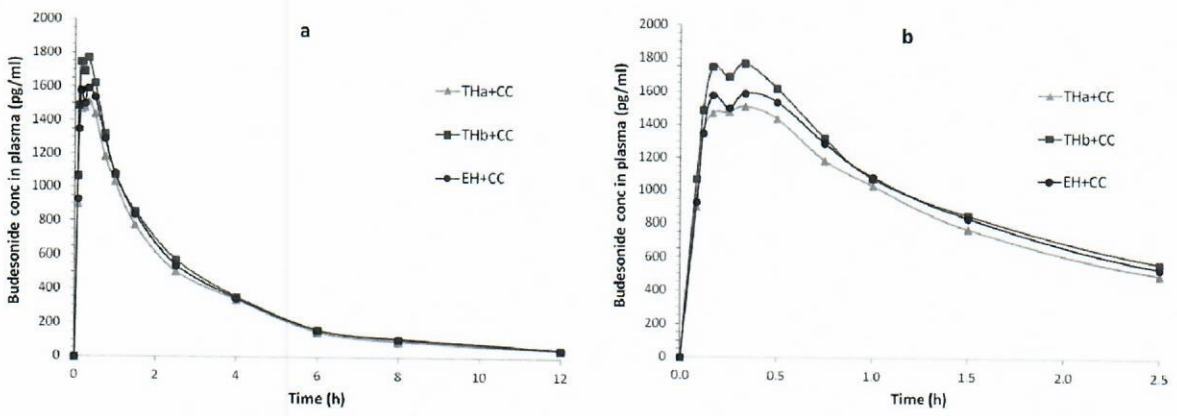
Побічні ефекти були відображені у таблиці за частотою і застосуваннями. Були представлені такі дані, як кількість і пропорція (%) учасників з кожним з побічних ефектів, тяжкість побічних ефектів і причинно-наслідковий зв'язок по відношенню до досліджуваного лікарського засобу. Серйозні побічні ефекти (СПЕ) та інші суттєві побічні ефекти оцінювалися у кожному конкретному випадку.

Фактичні значення АТ і ЧСС під час скринінгового візиту і візиту завершення дослідження та їхня зміна від вихідного значення (тобто значення при скринінгу) оцінювали з використанням описової статистики. Фактичні результати фізикального обстеження та ЕКГ у 12 відведеннях були зведені з використанням описової статистики, а відмінності у даних учасників між візитами були представлені з використанням таблиць зсувів. Лабораторні

	<p>змінні безпеки були зведені з використанням описової статистики.</p> <p>Параметри вдиху, пікової швидкості вдиху та об'єму вдиху були зведені з використанням описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом скринінг пройшли 82 кандидати в учасники дослідження, і 48 з них були включені у дослідження. Всі 48 учасників, які були включені у дослідження, були рандомізовані і завершили дослідження. Всі учасники, які були включені у дослідження, були с (100%). Було залучено подібну кількість чоловіків (52,1%) і жінок (47,9%), середній вік всіх учасників становив 44,4 роки (від 18 до 55). Не спостерігалось суттєвих відмінностей між послідовними групами з точки зору жодних демографічних і вихідних характеристик, які могли б вплинути на результати.</p>

20. Результати ефективності

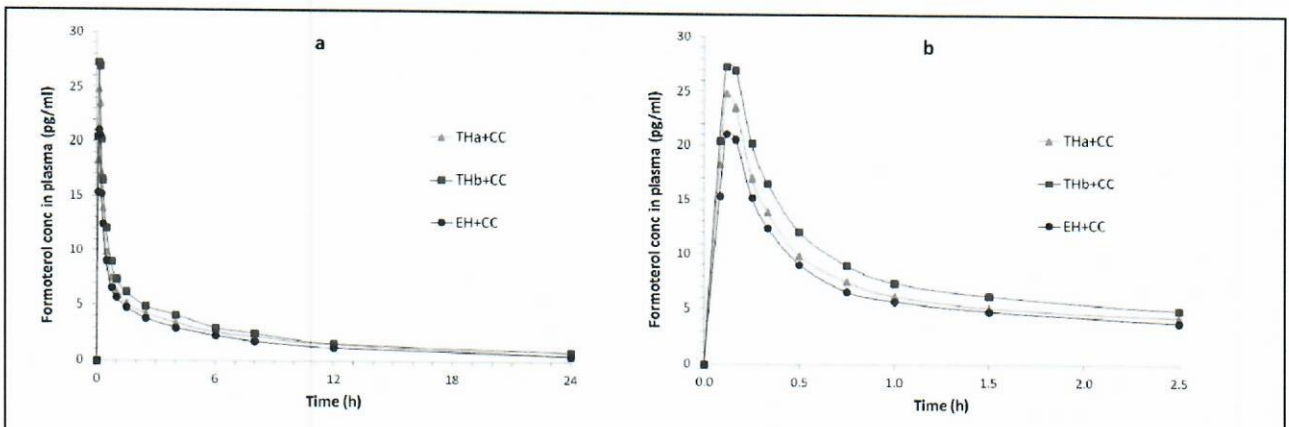
На малюнках 1 та 2 показані середні криві "концентрація у плазмі крові – час" для будесоніду і формотеролу після введення досліджуваного препарату паралельно з активованим вугіллям. Зведений статистичний аналіз фармакокінетичних результатів первинних цілей наведений у таблицях 1 і 2. Зведений статистичний аналіз фармакокінетичних результатів вторинних цілей наведений у таблицях 3, 4 і 5.



Малюнок 1. Середня концентрація будесоніду у плазмі крові після введення однієї дози паралельно з активованим вугіллям перорально

a) t = 0-12 год і b) t = 0-2,5 год. THa+CC = Симбікорт ТХ серія А з активованим вугіллям, THb+CC = Симбікорт ТХ серія В з активованим вугіллям, EH+CC = Будесонід/Формотерол ІХ з активованим вугіллям. N = 48.





Малюнок 2. Середня концентрація формотеролу у плазмі крові після введення однієї дози паралельно з активованим вугіллям перорально

a) t=0-12 год і b) t=0-2,5 год. THa+CC = Симбікорт TX серія А з активованим вугіллям, THb+CC = Симбікорт TX серія В з активованим вугіллям, EH+CC = Будесонід/Формотерол ІХ з активованим вугіллям. N = 47-48.

Таблиця 1. Зведені результати статистичних аналізів показників C<sub>max</sub> та AUC для будесоніду при введенні паралельно з активованим вугіллям (протокольна популяція; N = 48).

Параметр	Оціночні дані середніх геометричних			90% ДІ <sup>1</sup>
	ТХа	ТХб	ТХа/ТХб	
C <sub>max</sub> (пг/мл)	1729,943	1995,665	0,867	0,790-0,951
AUC <sub>t</sub> (пг-год/мл)	3787,179	4241,891	0,893	0,835-0,955
AUC <sub>∞</sub> (пг-год/мл) <sup>2</sup>	4023,486	4502,856	0,894	0,836-0,955

<sup>1</sup> Прийнятний діапазон біоеквівалентності для 90% ДІ 0,80-1,25

<sup>2</sup> Не було величин AUC<sub>∞</sub> з екстрапольованим відсотком > 20%

Таблиця 2. Зведені результати статистичних аналізів показників C<sub>max</sub> та AUC для формотеролу, що вводився паралельно з активованим вугіллям (протокольна популяція, N = 47)

Параметр	Оціночні дані середніх геометричних			90% ДІ <sup>1</sup>
	ТХа	ТХб	ТХа/ТХб	
C <sub>max</sub> (пг/мл)	23,243	27,326	0,848	0,777-0,927
AUC <sub>t</sub> (пг-год/мл)	46,527	59,218	0,785	0,707-0,872
AUC <sub>∞</sub> (пг-год/мл) <sup>2</sup>	58,537	71,409	0,820	0,752-0,894

<sup>1</sup> Прийнятний діапазон біоеквівалентності для 90% ДІ 0,80-1,25

<sup>2</sup> Відсоток спостережень AUC<sub>∞</sub> з екстраполяцією >20% становив 33,6%.

Для C<sub>max</sub> будесоніду 90% ДІ становив 0,790-0,951, отже він виходив за межі прийнятного діапазону біоеквівалентності 0,80-1,25. Для AUC<sub>t</sub> будесоніду критерій біоеквівалентності був виконаний, так само як і для AUC<sub>∞</sub>. Для формотеролу критерії біоеквівалентності не були виконані для жодного з оцінених параметрів.

Таблиця 3. Зведені результати статистичних аналізів порівняння показників C<sub>max</sub> та AUC<sub>t</sub> для будесоніду з препаратом Ізіхейлер при введенні паралельно з активованим вугіллям (протокольна популяція, N = 48)

Застосування	C <sub>max</sub>	IX/ контрольний	90% ДІ <sup>1</sup>	AUC <sub>t</sub>	IX/ контрольний	90% ДІ <sup>1</sup>
	будесоніду (пг/мл)			будесоніду (пг-год/мл)		
IX	1823,159			4143,521		
ТХа	1729,943	1,054	0,961-1,156	3787,179	1,094	1,023-1,170
ТХб	1995,665	0,914	0,833-1,002	4241,891	0,977	0,914-1,044

<sup>1</sup> Прийнятний діапазон біоеквівалентності для 90% ДІ 0,80-1,25

Таблиця 4. Зведені результати статистичних аналізів порівняння показників C<sub>max</sub> та AUC<sub>t</sub> для формотеролу з препаратом Ізіхейлер при введенні паралельно з активованим вугіллям (протокольна популяція, N = 48)

Застосування	C <sub>max</sub>	IX/ контрольний	90% ДІ <sup>1</sup>	AUC <sub>t</sub>	IX/ контрольний	90% ДІ <sup>1</sup>
	формотеролу (пг/мл)			формотеролу (пг-год/мл)		
IX	20,790			41,945		
ТХа	23,243	0,899	0,824-0,982	46,527	0,904	0,814-1,005



ТХб	27,326	0,761	0,698-0,830	59,218	0,708	0,639-0,785
<sup>1</sup> Прийнятний діапазон біоеквівалентності для 90% ДІ 0,80-1,25						
Таблиця 5. Зведені результати статистичних аналізів порівнянь $AUC_{\infty}$ з ІХ, що вводився паралельно з активованим вугіллям (протокольна популяція, N = 47-48)						
Застосування	$AUC_{\infty}$ будесоніду (пг-год/мл) <sup>2</sup>	ІХ/ контрольний	90% ДІ <sup>1</sup>	$AUC_{\infty}$ формотеролу (пг-год/мл) <sup>3</sup>	ІХ/ контрольний	90% ДІ <sup>1</sup>
ІХ	4404,986			51,752		
ТХа	4023,486	1,095	1,024-1,170	58,537	0,886	0,813-0,966
ТХб	4502,856	0,978	0,915-1,046	71,409	0,725	0,666-0,789
<sup>1</sup> Прийнятний діапазон біоеквівалентності для 90% ДІ 0,80-1,25						
<sup>2</sup> Не було величин $AUC_{\infty}$ з екстрапольованим відсотком > 20%						
<sup>3</sup> Відсоток спостережень $AUC_{\infty}$ з екстраполяцією >20% становив 33,6%.						
Було показано, що для будесоніду препарат ІХ був біоеквівалентним обом серіям Симбікорт ТХ. Було показано, що для формотеролу ІХ був біоеквівалентним з серією ТХа. Показники $C_{max}$ та $AUC_t$ формотеролу серії ТХб були вищі, аніж для ІХ, і біоеквівалентність досягнута не була. Різниця між показниками $t_{max}$ і $t_{1/2}$ різних застосувань не було.						
<b>Результати параметра вдиху:</b> Середня пікова швидкість вдиху для всіх застосувань знаходилася у цільовому діапазоні. Середній об'єм вдиху для всіх застосувань дорівнював приблизно 3 літри. Застосування з точки зору параметрів швидкості вдиху були успішними, оскільки пікова швидкість вдиху та об'єм вдиху були в межах попередньо встановлених діапазонів для всіх учасників, окрім 2, для яких були встановлені періоди перепланування.						
21. Результати безпеки	Під час дослідження не було повідомлень про смерті, серйозні побічні ефекти або інші суттєві побічні ефекти. Найпоширенішим побічним ефектом після початку дослідження був головний біль – загалом було повідомлено про 15 таких випадків у 9 учасників (18,8%). Найпоширенішим побічним ефектом, пов'язаним із застосуванням, також був головний біль. Частота пов'язаних побічних ефектів була трохи вищою при застосуванні ІХ, аніж ТХ.					
22. Висновок (заклучення)	Це дослідження являло собою подвійне сліпе з подвійною імітацією рандомізоване, однодозове фармакокінетичне дослідження, що проводилося у одному центрі на здорових учасниках. Метою дослідження було порівняння фармакокінетичних параметрів будесоніду і формотеролу після застосування двох серій препарату Симбікорт ТХ. Первинними фармакокінетичними параметрами були $C_{max}$ та $AUC_t$ . Для $C_{max}$ будесоніду 90% ДІ становив лежав у межах прийнятного діапазону біоеквівалентності 0,80-1,25. Для $AUC_t$ будесоніду критерій біоеквівалентності було дотримано. Для формотеролу критерій біоеквівалентності не був виконаний для жодного з оцінених параметрів. Таким чином, можна зробити висновок, що не вдалося показати, що дві серії препарату Симбікорт ТХ є біоеквівалентними щодо відкладання у легенях відповідно до поточних критеріїв біоеквівалентності.					



Вторинною метою дослідження було порівняння фармакокінетичних параметрів будесоніду та формотеролу після застосування препарату Будесонід/Формотерол ІХ і двох різних серій препарату Симбікорт ТХ. Було показано, що для будесоніду препарат ІХ був біоеквівалентним обом серіям Симбікорт ТХ. Було показано, що для формотеролу ІХ був біоеквівалентним з серією ТХа. Величини  $C_{max}$  та  $AUC_t$  формотеролу в серії ТХб були вище аналогічних величин для серії ТХа та ІХ, а біоеквівалентність не була досягнута ні у порівнянні ТХа з ТХб, ні у порівнянні ТХа з ІХ. Величини  $t_{max}$  та  $t_{1/2}$  були подібними для всіх застосувань в рамках дослідження як для будесоніду, так і для формотеролу. Таким чином, можна зробити висновок, що ІХ біоеквівалентний серії ТХа.

Введення препаратів в рамках застосування загалом були успішними, при цьому лише 1 період був перепланований для 2 учасників. Середня пікова швидкість вдиху для всіх застосувань знаходилася у цільовому діапазоні. Середній об'єм вдиху для всіх застосувань дорівнював приблизно 3 літри.


Під час дослідження не було повідомлень про смерті, серйозні побічні ефекти або інші суттєві побічні ефекти. До єдиних побічних ефектів, які траплялися більш ніж у одного учасника, відносилися головний біль, нудота і втома. Найпоширенішим побічним ефектом після початку дослідження був головний біль – загалом було повідомлено про 15 таких випадків у 9 учасників (18,8%). Частота пов'язаних побічних ефектів була трохи вищою при застосуванні ІХ.

Таким чином, не вдалося показати, що дві серії препарату Симбікорт ТХ є біоеквівалентними щодо відкладання у легенях відповідно до поточних критеріїв біоеквівалентності. Було показано, що препарат ІХ біоеквівалентний з серією ТХа, але не з серією ТХб. У цьому дослідженні не було виявлено жодних нових занепокоєнь з приводу безпеки.

Дата звіту	18 лютого 2013 року
------------	---------------------

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Голова Представництва Орїон Корпорейшн  
Пушкарьов В.В.



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 №5**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	БУФОМІКС ІЗІХЕЙЛЕР Порошок для інгаляцій, 80 мкг/4,5 мкг/доза Порошок для інгаляцій, 320 мкг/9 мкг/доза
2. Заявник	Оріон Корпорейшн, Фінляндія/ Orion Corporation, Finland
3. Виробник	Оріон Корпорейшн, Фінляндія/ Orion Corporation, Finland
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження з порівняння бронхорозширювальної ефективності двох інгаляторів сухого порошку – Будесонід/Формотерол Ізіхейлер та Симбікорт Турбухейлер, рандомізоване, подвійне сліпе, з подвійною імітацією, багаточентрове, однодозове, перехресне дослідження на хворих на астму. BUFODIL (коротка назва дослідження) 3103013 (код дослідження)
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	14 грудня 2014 року – 12 червня 2015 року

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Багатоцентрове дослідження: 12 центрів - у Болгарії (7) та Угорщині(5)
9. Кількість досліджуваних	запланована:72 фактична:67
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження полягала у підтвердженні еквівалентної бронхолітичної ефективності випробуваного препарату (Будесонід/Формотерол Ізіхейлер) порівняно з контрольним препаратом (Симбікорт Турбухейлер).
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження являє собою подвійне сліпе, з подвійною імітацією, багатоцентрове, односторове, перехресне дослідження у вигляді 4 періодів та 4 видів застосування. Дослідження включало скринінговий візит, 4 дні застосування в рамках дослідження і візит завершення дослідження. Скринінговий візит відбувався за 30 днів до першого введення препарату в рамках дослідження. У дні застосування в рамках дослідження учасникам давали одну дозу препарату в рамках дослідження і вони залишалися у дослідницькому центрі з ранку до 12 годин після отримання дози. Всі учасники отримали всі дози препаратів в рамках дослідження. Періоди застосування розділялися періодами відмивання тривалістю 3-14 днів. Візит завершення дослідження був проведений через 3-14 днів після отримання останньої дози препарату в рамках дослідження.
12. Основні критерії включення	Чоловіки і жінки, що страждають на астму та перебувають на стабільному регулярному лікуванні, у віці 18-70 років, з об'ємом форсованого видиху за 1 секунду до вживання бронхолітичного засобу (FEV <sub>1</sub> ) 45-90% прогнозованої величини, з продемонстрованою зворотною обструкцією дихальних шляхів після впливу короткодійного агоніста бета-2-адренорецептора та продемонстрованою поступовою зворотністю при впливі формотеролу, які задовольняють всім критеріям включення і не відповідають жодним критеріям виключення, за умови отримання від них письмової інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Будесонід/Формотерол Ізіхейлер® 320/9 мкг/інгаляцію, інгалятор сухого порошку, відмірюваного пристроєм (Оріон). 1 інгаляція та 4



	<p>інгаляції 320/9 мкг вводили у вигляді однієї дози. Препарат в рамках дослідження вводили шляхом інгаляції через рот у легені.</p> <p>Плацебо Будесонід/Формотерол Ізіхейлер.</p> <p>Випробувані препарати мали такі номери серії: Будесонід/Формотерол Ізіхейлер 320/9 мкг/інгаляцію, порошок для інгаляцій, 60 доз: 1581562</p> <p>Плацебо Будесонід/Формотерол Ізіхейлер, порошок для інгаляцій, 60 доз: 1600398</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Симбікорт® Турбухейлер® 320/9 мкг/інгаляцію, інгалятор сухого порошку, відмірюваного пристроєм (Астра Зенека). 1 інгаляція і 4 інгаляції 320/9 мкг/інгаляцію вводили у вигляді однієї дози. Препарат в рамках дослідження вводили шляхом інгаляції через рот у легені.</p> <p>Плацебо Симбікорт Турбухейлер.</p> <p>Контрольні препарати мали такі номери серії: Симбікорт Турбухейлер 320/9 мкг/інгаляцію, порошок для інгаляцій, 60 доз: Комерційна серія Астра Зенека: РВТТ</p> <p>Плацебо Симбікорт Турбухейлер, порошок для інгаляцій, 60 доз: E126167-0001I006</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Під час дослідження і за чотири тижні до скринінгового візиту не дозволялося застосування бета-блокаторів (пероральних препаратів та очних крапель), пероральних, парентеральних, ректальних і системних стероїдів, бета-2-агоністів тривалої дії і похідних ксантину (наприклад, теофіліну).</p> <p>Під час дослідження не дозволялося використання хінідину, дизопірамиду, прокаїнамиду, фенотіазину, терфенадину, астемізолу, дифенгідраміну, інгібіторів моноамінооксидази, трициклічних антидепресантів та будь-якого іншого лікарського засобу, що продовжує QT-інтервал.</p> <p>У разі застосування перелічених нижче лікарських засобів не можна було змінювати дозу протягом 4 тижнів до скринінгового візиту і під час дослідження: натрію кромоглікат (перорально, у вигляді інгаляції, назально, у вигляді очних крапель), недокроміл натрію (у вигляді інгаляції, назально, у вигляді очних крапель), інгаляційні і назальні стероїди, антигістаміни (перорально, назально) і антагоністи рецептора лейкотрієна.</p> <p>Вранці застосування в рамках дослідження і під час перебування у дослідницькому центрі</p>

учасники, якщо це можливо, утримувалися від паралельного приймання цих препаратів.

У випадку регулярного прийняття інших лікарських засобів паралельно, дозу потрібно було підтримувати на стабільному рівні під час дослідження.

До спірометричних вимірювань у день скринінгу та у дні застосування в рамках дослідження учасникам потрібно було уникати вживання перелічених нижче лікарських засобів:

- інгаляційних симпатоміметиків короткочасної дії протягом не менше 8 годин

- оральних симпатоміметиків протягом не менше 24 годин

- інгаляційних антихолінергічних засобів протягом не менше 8 годин

- лікарських засобів від кашлю, що містять сальбутамол або ефедрин протягом не менше 72 годин

- псевдоєфедрин з вмістом антигістамінів протягом не менше 72 годин.

Якщо у дні застосування в рамках дослідження потрібний був інший бронхолітичний засіб послаблення симптомів, в якості рятівного засобу застосовували інгаляційний аерозоль сальбутамолу. Кількість інгаляцій рятівного лікарського засобу фіксувалася.

Крім того, жінок, які приймають оральні контрацептиви, попросили використовувати додаткову механічну контрацепцію разом зі своїм партнером-чоловіком під час дослідження до візиту завершення дослідження. Жінок дітородного віку, які користуються лише механічною контрацепцією, попросили використовувати додаткові вагінальні сперміцидні засоби зі своїм партнером-чоловіком під час дослідження.

Всі супутні лікування під час дослідження фіксувалися в індивідуальній реєстраційній карті щодо супутнього лікування. Разом з застосуваннями препаратів в рамках дослідження не дозволялося паралельно приймати жодні інші досліджувані лікарські засоби. Учасникам дослідження не дозволялося брати участь паралельно чи раніше у жодному іншому



	клінічному дослідженні за 4 тижні до першого застосування в рамках дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинною змінною ефективності дослідження був середній показник FEV<sub>1</sub> за 12 годин, який визначався за результатами послідовної спірометрії та розраховувався на основі площі під кривою (AUC) показника FEV<sub>1</sub> (AUC, розділений на час спостереження).</p> <p>Вторинні змінні ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Максимальне значення FEV<sub>1</sub> у послідовних оцінках за 12 годин</li> <li>• FEV<sub>1</sub> через 12 годин після прийняття дози (тобто FEV<sub>1</sub> на мінімумі ефективності)</li> </ul> <p>Послідовна спірометрія за 12 годин була виконана у моменти 10, 20, 60, 120, 180, 240, 360, 480, 600 і 720 хвилин після застосування препарату в рамках дослідження.</p> <p>Додаткові аналізи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відносна активність</li> <li>• Кількість учасників, які використовують рятівні лікарські засоби під час кожного дня застосування в рамках дослідження</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Під час дослідження оцінювалися такі змінні безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Побічні ефекти</li> <li>• Фізикальне обстеження</li> <li>• Вага</li> <li>• Діастолічний та систолічний артеріальний тиск (АТ) і частота серцевих скорочень (ЧСС)</li> <li>• Електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях</li> <li>• Лабораторні аналізи безпеки (аналіз крові, клінічна біохімія і аналіз сечі)</li> <li>• Тест на вагітність (для жінок дітородного віку)</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Первинною змінною ефективності був середній показник FEV<sub>1</sub> за 12 годин.</p> <p>У цьому дослідженні було 2 набори гіпотез.</p> <p>По-перше, чутливість кількісного аналізу, тобто перевірка, чи середнє значення FEV<sub>1</sub> за 12 годин було однаковим для обох доз, проводилася з використанням звичайного методу кутових коефіцієнтів, і перевірялася така гіпотеза:</p> <p><math>H_0: \beta = 0</math></p> <p><math>H_1: \beta \neq 0</math></p> <p>де <math>\beta</math> – це звичайний нахил логарифма дози.</p>

	<p>Перша пара гіпотез перевірялася з використанням такої статистичної моделі:</p> $Y = d + s + p + t + b + e,$ <p>де <math>Y</math> – середнє значення <math>FEV_1</math> за 12 годин, <math>d</math> – логарифм дози, <math>s</math> – учасник, <math>p</math> – період, <math>t</math> = застосування, <math>b</math> – вихідне значення <math>FEV_1</math>, <math>e</math> – залишкова похибка моделі.</p> <p>Це означає, що паралельні прямі лінії, по одній для кожного інгалятора, були поставлені у відповідність до відношення між натуральним логарифмом дози формотеролу і скоригованим середнім з аналізу середніх значень <math>FEV_1</math> за 12 годин за коваріаційною моделлю (ANCOVA). З цієї моделі перевіряли, чи нахил логарифму дози статистично відмінний від нуля, тобто перевіряли, чи план дослідження був достатньо чутливим для розділення доз одна від одної.</p> <p>По-друге, еквівалентність застосувань в рамках дослідження в межах рівнів дози перевіряли шляхом розрахунку відмінності між інгаляторами в межах доз у середньому значенні <math>FEV_1</math> за 12 годин і розрахунку 95% довірчих інтервалів (ДІ) та з використанням таких гіпотез:</p> <p><math>H_0</math>: Ізіхейлер-Турбухейлер <math>\leq -0,170</math> л або Ізіхейлер-Турбухейлер <math>\geq 0,170</math> л</p> <p><math>H_1</math>: <math>-0,170</math> л <math>&lt;</math> Ізіхейлер-Турбухейлер <math>&lt;</math> <math>0,170</math> л.</p> <p>Друга пара гіпотез перевірялася з використанням такої статистичної моделі:</p> $Y = d + s + p + t + b + t*d + e,$ <p>де <math>Y</math> – середнє значення <math>FEV_1</math> за 12 годин, <math>d</math> – логарифм дози, <math>s</math> – учасник, <math>p</math> – період, <math>b</math> – вихідне значення <math>FEV_1</math>, <math>t</math> = застосування, <math>t*d</math> – взаємодія застосувань за дозами, <math>e</math> – залишкова похибка моделі.</p> <p>Це означає, що 2 окремі прямі лінії (необов'язково паралельні), по одній для кожного інгалятора, були поставлені у відповідність до відношення між натуральним логарифмом дози формотеролу і скоригованим середнім з аналізу середніх значень <math>FEV_1</math> за 12 годин за коваріаційною моделлю (ANCOVA).</p> <p>На основі цієї моделі перевіряли, чи різниця між інгаляторами була у абсолютних величинах менше <math>0,170</math> л. Робилося це шляхом розрахунку</p>
--	---



	<p>контрастів в межах дози між інгаляторами та розрахунку 95% ДІ відмінності.</p> <p>Статистичні методи, описані для первинної змінної ефективності, були застосовані до вторинних параметрів ефективності FEV<sub>1</sub>.</p> <p>Для додаткового аналізу відносної активності використовувалося середнє значення FEV<sub>1</sub> за 12 годин.</p> <p>Кількість інгаляцій рятівних лікарських засобів під час застосування в рамках дослідження аналізували в якості додаткової кінцевої точки шляхом зведення у таблицю кількості інгаляцій за застосуваннями і за дозами.</p> <p>Демографічні та вихідні характеристики і побічні ефекти були зведені в таблицю з описовою статистикою. Лабораторні аналізи безпеки були зведені у таблицю. Оцінювали фактичні величини ваги, систолічного та діастолічного АТ і ЧСС та їхню зміну від вихідного значення (скринінг) з використанням описової статистики. Результати фізикального обстеження і ЕКГ зводили у таблицю та проводили аналіз відмінності для одного учасника між різними візитами.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 72 рандомізованих учасників 46 (63,9%) були жінками, а 26 (36,1%) – чоловіками. Середній вік (стандартне відхилення) учасників складав 51,4 (13,5) років у діапазоні від 19 до 70 років. Всі учасники були світлошкірими. Середня (стандартне відхилення) вага учасників складала 75,7 (13,6) кг.</p> <p>Середнє значення FEV<sub>1</sub> за скринінг складало 1,92 л, а середня прогнозована величина FEV<sub>1</sub> – 62,2%.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Первинна змінна ефективності:</u></p> <p>У перевірці чутливості кількісного аналізу розрахункові значення середнього FEV<sub>1</sub> за 12 годин (протокольна популяція) склали 2,324 л для препарату Ізіхейлер і 2,332 л для препарату Турбухейлер у дозі 9 мкг (95% ДІ 2,287-2,360 та 2,295-2,368 для випробуваного і контрольного препаратів відповідно) та 2,411 л для препарату Ізіхейлер і 2,419 л для препарату Турбухейлер у дозі 36 мкг (95% ДІ 2,374-2,447 та 2,382-2,455 відповідно). Розрахунковий загальний нахил</p>

складав 0,063 (95% ДІ 0,032-0,093) та показав статистичну значущість ( $p < 0,001$ ), що вказує на позитивний зв'язок між дозою препарату і його впливом на середнє значення FEV<sub>1</sub> за 12 годин, а також на суттєвий ефект від застосування.

У перевірці еквівалентності розрахункові значення середнього FEV<sub>1</sub> за 12 годин склали 2,324 л для препарату Ізіхейлер і 2,321 л для препарату Турбухейлер у дозі 9 мкг (95% ДІ 2,292-2,376 та 2,279-2,364 для випробуваного і контрольного препаратів відповідно) і 2,401 л для препарату Ізіхейлер і 2,429 л для препарату Турбухейлер у дозі 36 мкг (95% ДІ 2,359-2,443 та 2,387-2,471 для випробуваного і контрольного препаратів відповідно). Розрахункова різниця у середніх значеннях FEV<sub>1</sub> за 12 годин між застосуваннями (Ізіхейлер-Турбухейлер) складала 0,013 л при нижчій дозі (95% ДІ від -0,047 до 0,073) і -0,028 л (95% ДІ від -0,087 до 0,032) при вищій дозі. Різниця у застосуваннях при обох рівнях дози потрапляла у межі критеріїв еквівалентності.

Вторинні змінні ефективності:

Розрахунковий максимум FEV<sub>1</sub> склав 2,526 л для препарату Ізіхейлер та 2,524 л для препарату Турбухейлер у дозі 9 мкг (95% ДІ 2,484-2,568 та 2,482-2,566 для випробуваного і контрольного препаратів відповідно) і 2,592 л для препарату Ізіхейлер і 2,614 л для препарату Турбухейлер у дозі 36 мкг (95% ДІ 2,551-2,634 та 2,634-2,656 для випробуваного і контрольного препаратів відповідно). Розрахункова різниця у максимальних значеннях FEV<sub>1</sub> за 12 годин між застосуваннями (Ізіхейлер-Турбухейлер) складала 0,002 л при нижчій дозі (95% ДІ від -0,058 до 0,062) і -0,022 л (95% ДІ від -0,081 до 0,037) при вищій дозі.

Розрахункове значення FEV<sub>1</sub> за 12 годин після прийняття дози склав 2,260 л для препарату Ізіхейлер і 2,261 л для препарату Турбухейлер у дозі 9 мкг (95% ДІ 2,202-2,318 та 2,203-2,320 для випробуваного і контрольного препаратів відповідно) і 2,358 л для препарату Ізіхейлер і 2,350 л для препарату Турбухейлер у дозі 36 мкг (95% ДІ 2,300-2,416 та 2,292-2,408 для випробуваного і контрольного препаратів відповідно). Розрахункова різниця у значеннях FEV<sub>1</sub> за 12 годин після прийняття дози між застосуваннями (Ізіхейлер-Турбухейлер) складала



	<p>-0,002 л при нижчій дозі (95% ДІ від -0,084 до 0,081) і 0,008 л (95% ДІ від -0,074 до 0,090) при вищій дозі.</p> <p><u>Додаткові аналізи:</u></p> <p>Відносна активність препаратів Ізіхейлер і Турбухейлер у доставці препаратів склала 1,1319 (90% ДІ 0,6237-2,1595). Була встановлена аналогія між двома застосуваннями, а відповідь на дозу була значною (<math>p &lt; 0,0001</math>). 2 учасниками, які зробили по 1 інгаляції препарату Турбухейлер у 4-му періоді застосування був використаний Сальбутамол в якості рятівного лікарського засобу.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом після початку застосування в рамках дослідження було повідомлено про 9 побічних ефектів у 6 учасників. З 9 побічних ефектів 4 були оцінені дослідником як пов'язані з застосуванням. Що стосується тяжкості, 6 побічних ефектів були легкими, 3 помірними. Жоден з побічних ефектів не був визнаний як серйозний побічний ефект. Найчастішим побічним ефектом з тих, що повідомлялися, був аномальний смак препарату (3 випадки у 2 учасників), потім за частотою йшла задишка (2 випадки у 2 учасників). Жоден з побічних ефектів не призвів до передчасного припинення участі у дослідженні.</p> <p>Не було нових аномальних клінічно значущих результатів у фізикальному обстеженні, життєвих показниках, ЕКГ, вазі і лабораторних параметрах між моментом скринінгу та завершенням дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Це дослідження було дослідженням фази III, рандомізованим, подвійним сліпим, з подвійною імітацією, багатоцентровим, однодозовим, перехресним у 4 періодах і 4 застосуваннях для підтвердження еквівалентної бронхолітичної ефективності препарату Будесонід/Формотерол Ізіхейлер порівняно з препаратом Симбікорт Турбухейлер. Згідно з планом дослідження мало відповідати технічним вимогам, визначеним у настанові з інгаляційних лікарських засобів (Комітет з лікарських засобів для медичного застосування, 2009). Стабільні дорослі, хворі на астму, в яких не досягнутий оптимальний контроль, були рандомізовані на отриманні 2 одиночних доз формотеролу (9 мкг і 36 мкг)</p>

випробуваного і контрольного препарату, щоб мати змогу продемонструвати чутливість кількісного аналізу дослідження. Первинна змінна ефективності, якою був середній показник FEV<sub>1</sub> за 12 годин, визначалася за результатами послідовної спірометрії та розраховувалася на основі площі під кривою (AUC) показника FEV<sub>1</sub> (AUC, розділений на час спостереження). Гіпотезами до дослідження були наявність різниці у первинному параметрі між дозами і еквівалентність випробуваних препаратів в межах рівнів дози (95% ДІ різниці в межах  $\pm 0,170$  л).

Учасники, залучені до дослідження, переважно були середнього віку (у середньому 51,4 роки), була незначна більшість жінок (64%). Середнє значення FEV<sub>1</sub> за скринінг складало 1,92 л, а середня прогнозована величина FEV<sub>1</sub> складала 62,2%.

Як видно з попередніх досліджень та існуючої літератури, вища доза виявилася кращою нижчої дози. Тому чутливість кількісного аналізу дослідження була продемонстрована позитивним зв'язком між дозою застосування та її впливом на середнє значення FEV<sub>1</sub> за 12 годин, а також суттєвим ефектом застосування. Розрахункова різниця у середніх значеннях FEV<sub>1</sub> за 12 годин між застосуваннями (Ізіхейлер-Турбухейлер) була незначною і при нижчій дозі (0,013 л, 95% ДІ від -0,047 до 0,073), і при вищій дозі (-0,028 л, 95% ДІ від -0,087 до 0,032). Результати підтверджують еквівалентну бронхолітичну ефективність препарату Будесонід/Формотерол Ізіхейлер порівняно з препаратом Симбікорт Турбухейлер. Результати аналізів для наборів даних пацієнтів, яким було призначене лікування, і аналізи чутливості відповідають первинним аналізам.

Результати вторинних параметрів ефективності, максимальне значення FEV<sub>1</sub> і значення FEV<sub>1</sub> за 12 годин після прийняття дози додатково підтверджують висновок про еквівалентність застосовуваних препаратів. Для обох параметрів різниця між застосуваннями була малою, не більше 0,022 л (для максимального значення FEV<sub>1</sub> при вищій дозі). 95% ДІ були в межах клінічно несуттєвої різниці для всіх порівнянь вторинних параметрів.


Результати первинної змінної ефективності підтверджують еквівалентну бронхолітичну



	ефективність препарату Будесонід/Формотерол Ізіхейлер порівняно з препаратом Симбікорт Турбухейлер. Результати вторинних змінних ефективності додатково посилюють висновок про еквівалентність між застосуваннями. У цьому дослідженні не було виявлено жодних нових занепокоєнь з приводу безпеки.
Дата звіту	30 жовтня 2015 року

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



  
\_\_\_\_\_  
(підпис)

Голова Представництва Оріон Корпорейшн  
Пушкар'ов В.В.  
(П. І. Б.)