

### ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ІзіФрі <sup>®</sup> , порошок для інгаляцій, дозований, по 10 мкг/доза, у комплекті з інгаляційним пристроєм Елпенхалер <sup>®</sup>  (Тіотропій)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати  Даний лікарський засіб розроблявся як генеричний лікарський засіб до референтного препарату Спірива <sup>®</sup> порошок для інгаляцій, тверді капсули по 18 мкг, що буде доставлятися через інгалятор сухого порошку Хендіхейлер <sup>®</sup> , виробництва «Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина  Відповідно до статті 10.1 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України №426 від 26.08.2005 (діюча редакція) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного досьє.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
2) вторинна фармакодинаміка	
3) фармакологія безпеки	
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Доклінічні дослідження не проводились
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	

5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Доклінічні дослідження не проводились
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічні дослідження не проводились
2) токсичність у разі повторних введень	
3) генотоксичність: in vitro	
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Доклінічні дослідження не проводились
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	



**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

*оригінал*  
*10.08.20*

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІзіФрі®, порошок для інгаляцій, дозований, по 10 мкг/доза
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	ELPEN PHARMACEUTICAL CO., INC, Greece / ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК, Греція
4. Проведені дослідження:	так    ні    якщо ні, обґрунтувати <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване з двома послідовностями і двома періодами, перехресне двоетапне дослідження біоеквівалентності препарату Тіотропій/Елпен 13 мкг/блістер, порошок для інгаляцій, дозований, що буде доставлятися через інгалятор Елпенхалер, виробництва ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК, Греція (Тест) та препарату Спірива 18 мкг, порошок для інгаляцій, тверді капсули, що буде доставлятися через інгалятор Хендіхейлер, виробництва БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ, Німеччина (Референт) за участю здорових добровольців чоловічої та жіночої статі при прийомі натщесерце Код клінічного випробування: 2019-003020-20
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	З 02.12.2019 року по 18.02.2020 року
8. Країни, де проводилося	Румунія

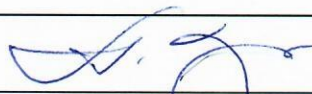
клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 42 Фактична: 39
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити порівнянність біодоступності препарату Тіотропій/Елпен (як броміду моногідрату) 2×(13 мкг), (Тест) після однократного прийому по відношенню до референтного препарату (однократна доза Спірива Хендіхейлер, 2×(18 мкг) капсули для інгаляції) у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі при прийомі натщесерце. Вторинною метою була оцінка безпеки після введення препаратів дослідження здоровим суб'єктам та порівняння профілю переносимості.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, з двома схемами лікування, двоетапне, з двома періодами та двома послідовностями, перехресне клінічне випробування з блоковою рандомізацією з оцінки біоеквівалентності з прийомом єдиної дози досліджуваного препарату натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові чоловіки та жінки, віком <math>\geq 18</math> років.</li> <li>2. Суб'єкти з індексом маси тіла (ІМТ) <math>\geq 18,5</math> та <math>\leq 30</math> кг / м<sup>2</sup>.</li> <li>3. Інша медична демографічна інформація в межах норми (зібрані дані не пізніше, аніж за 2 тижні до початку дослідження).</li> <li>4. Загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі на скринінгу в межах норми (незначні відхилення за межами референтних значень будуть прийняті, якщо на думку Дослідника вони не є клінічно значущими).</li> <li>5. Відсутність ниркової та печінкової недостатності.</li> <li>6. Відсутність серцево-судинних і важких респіраторних захворювань.</li> <li>7. Відсутність будь-яких гострих чи хронічних інфекційних хвороб.</li> <li>8. Некурці або колишні курці (визначається як людина, яка кинула палити щонайменше за 2 роки до дослідження).</li> <li>9. Значення об'єму форсованого видиху за 1 секунду в межах норми при спірометрії.</li> <li>10. Суб'єкт погоджується утримуватись від вживання алкоголю, кави та інших метилксантинвісних продуктів чи напоїв (таких як чай, кола, енергетичні напої, шоколад тощо) грейпфрут, помело, карамболь, севільські апельсини, журавлина, ананас та їх соки та настойки звіробію звичайного за 72 години до введення досліджуваного препарату та до кінця кожного періоду дослідження (72 години після прийому).</li> <li>11. Здатність зрозуміти всю природу і мету досліджень, включаючи можливі ризики і побічні дії, здатність співпрацювати з Головним Дослідником і відповідати вимогам всього дослідження.</li> <li>12. Письмова інформована згода перед початком процедур скринінгу.</li> <li>13. Лише для жінок: жінки, що не годують груддю.</li> <li>14. Лише для жінок: негативний результат тесту на вагітність.</li> <li>15. Лише для жінок: використання ефективного негормонального методу контрацепції (презервативи, внутрішньоматкова спіраль, губка,</li> </ol>

	діафрагма або їх комбінації) або утримання від сексу, починаючи зі скринінгу і аж до контрольного обстеження. 16. Здатність вчитись правильному використанню інгаляційного пристрою 17. На підставі результатів скринінгової оцінки та висновку дослідника суб'єкт не має медичних протипоказів до участі в дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тіотропій/Елпен, порошок для інгаляцій, дозований, по 10 мкг/доза, виробник ELPEN PHARMACEUTICAL CO., INC, Greece / ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ИНК, Греція  2 блістера, шляхом інгаляції
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Спірива, 18 мкг, порошок для інгаляцій, тверді капсули, виробництва «Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ», Німеччина  2 дози, шляхом інгаляції
15. Супутня терапія	Не дозволялося приймати будь-які ліки, що відпускаються за рецептом (за винятком контрацептивів), або безрецептурні лікарські засоби. Ці обмеження застосовувались протягом всього дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	На основі вимірювань тіотропію в плазмі крові визначали наступні фармакокінетичні параметри. <u>Первинні фармакокінетичні параметри:</u> $C_{max}$ , $AUC_{(0-72h)}$ <u>Вторинні фармакокінетичні параметри:</u> $T_{max}$ , $K_{el}$ , $t_{1/2}$ .
17. Критерії оцінки безпеки	- Небажані явища. - Лабораторні показники. - Показники життєво важливих функцій. - ЕКГ.
18. Статистичні методи	Для тіотропію були використані наступні процедури: <u>Етап I</u> - $C_{max}$ , $AUC_{(0-72h)}$ – ANOVA після логарифмічного перетворення. <u>Етап II</u> - $C_{max}$ , $AUC_{(0-72h)}$ – ANOVA після логарифмічного перетворення. - $T_{max}$ – критерій рангових знаків Вилкоксона. - $K_{el}$ , $t_{1/2}$ – ANOVA після логарифмічного перетворення Використовувались методи описової статистики для усіх фармакокінетичних параметрів тіотропію: арифметичне середнє, геометричне середнє, стандартна помилка середнього значення, стандартне відхилення, медіана, діапазон. Для даних оцінки безпеки: - Клінічні лабораторні параметри та показники життєво важливих функцій під час скринінгу та подальшого спостереження – ANOVA-тест.

	- Показники життєво важливих функцій перед та після застосування досліджуваного лікарського засобу – методи описової статистики (середнє, стандартне відхилення і діапазони).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	В групи були включені добровольці віком від 18 до 65 років. Середній вік добровольців склав $39,02 \pm 11,55$ років. Серед включених в клінічне дослідження пацієнтів було 23 чоловіків та 19 жінок.
20. Результати ефективності	94,12% довірчий інтервал для співвідношення логарифмів сукупностей значень основних фармакокінетичних параметрів були наступними: $C_{max}$ – 87.11-104.84, $AUC_{(0-72h)}$ – 95.34-109.39. Так як нижня і верхня межа довірчого інтервалу лежать в межах діапазону прийнятності 80,00-125,00% можна зробити висновок про біоеквівалентність тестового продукту референтному.
21. Результати безпеки	Під час дослідження у п'ятьох суб'єктів спостерігалось, в цілому, п'ять небажаних явищ. Усі небажані явища дослідник розцінив як легкі або помірні за інтенсивністю. Жодних серйозних небажаних явищ та випадків смерті не було.
22. Висновок (заключення)	Статистичний аналіз фармакокінетичних даних підтвердив біоеквівалентність досліджуваного препарату Тіотропій/Елпен, порошок для інгаляцій, дозований, по 10 мкг/доза, виробник ELPEN PHARMACEUTICAL CO., INC, Greece / ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК, Греція та референтного препарату Спірива, 18 мкг, порошок для інгаляцій, тверді капсули, виробництва «Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ», Німеччина, як на основі швидкості всмоктування, так і на основі ступеня всмоктування після одноразового введення двох доз. Тіотропій (у вигляді броміду моногідрату) – тестовий та референтний – при інгаляціях здоровим чоловікам та жінкам під час дослідження мав гарну переносимість.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)



  
(підпис)  
*Зарієв П. І. Б.*  
(П. І. Б.)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІзіФрі®, порошок для інгаляцій, дозований, по 10 мкг/доза (тіотропій)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	ELPEN PHARMACEUTICAL CO., INC, Greece / ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК, Греція
4. Проведені дослідження:	так    ні    якщо ні, обґрунтувати <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване з двома послідовностями і двома періодами, перехресне двоетапне дослідження біоеквівалентності препарату Тіотропій/Елпен 13 мкг/блістер, порошок для інгаляцій, дозований, що буде доставлятися через інгалятор Елпенхалер, виробництва ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК, Греція (Тест) та препарату СПРИВА 18 мкг, порошок для інгаляцій, тверді капсули, що буде доставлятися через інгалятор Хендіхейлер, виробництва БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ, Німеччина (Референт) за участю здорових добровольців чоловічої та жіночої статі при прийомі натщесерце Код клінічного випробування: ТТР-BESD-04-EPP/18
6. Фаза клінічного випробування	I фаза(пілотне дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	з 16.03.2019 року по 14.05.2019 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Румунія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 80 Фактична: 80
10. Мета та вторинні цілі	Попередньо оцінити порівнянність біодоступності препарату Тіотропій/Елпен (як броміду моногідрату) 2×(13 мкг), (Тест) після

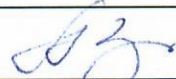


клінічного випробування	<p>однократного прийому по відношенню до референтного препарату (однократна доза Спірива Хендіхейлер, 2×(18 мкг) капсули для інгаляції) у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі при прийомі натщесерце.</p> <p>Вторинною метою була оцінка безпеки після введення препаратів дослідження здоровим суб'єктам та порівняння профілю переносимості.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, з двома схемами лікування, двоетапне, з двома періодами та двома послідовностями, перехресне клінічне випробування з блоковою рандомізацією з оцінки біодоступності з прийомом єдиної дози досліджуваного препарату натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові добровольці, чоловіки та жінки, віком <math>\geq 18</math> років.</li> <li>2. Суб'єкти з індексом маси тіла <math>\geq 18,5</math> та <math>\leq 30</math> кг/м<sup>2</sup>.</li> <li>3. Інша медична демографічна інформація в межах норми (зібрані дані не пізніше, аніж за 2 тижні до початку дослідження).</li> <li>4. Загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі на скринінгу в межах норми (незначні відхилення за межами референтних значень будуть прийняті, якщо вони не є клінічно значущими).</li> <li>5. Відсутність ниркової та печінкової недостатності.</li> <li>6. Відсутність серцево-судинних і важких респіраторних захворювань.</li> <li>7. Відсутність будь-яких гострих чи хронічних інфекційних хвороб.</li> <li>8. Некурці або колишні курці, які кинули курити щонайменше за 2 роки до дослідження.</li> <li>9. Значення об'єму форсованого видиху за 1 секунду в межах норми при спірометрії.</li> <li>10. Суб'єкт погоджується утримуватись від вживання алкоголю, кави та інших метилксантинвмісних продуктів чи напоїв (таких як чай, кола, енергетичні напої, шоколад, тощо) грейпфрут, помело, карамболь, севільські апельсини, журавлина, ананас та їх соки та настойки звіробієм звичайного за 72 години до введення досліджуваного препарату та до кінця кожного періоду дослідження (72 години після прийому).</li> <li>11. Здатність зрозуміти всю природу і мету досліджень, включаючи можливі ризики і побічні дії, здатність співпрацювати з Головним Дослідником і відповідати вимогам протягом дослідження.</li> <li>12. Письмова інформована згода перед початком процедур скринінгу.</li> <li>13. Лише для жінок: жінки, які не годують груддю.</li> <li>14. Лише для жінок: негативний результат тесту на вагітність.</li> <li>15. Лише для жінок: використання ефективного негормонального методу контрацепції (презервативи, внутрішньоматкова спіраль, губка, діафрагма або їх комбінації), або утримання від сексу, починаючи зі скринінгу і до контрольного обстеження.</li> <li>16. Здатність вчитись правильному використанню інгаляційного пристрою.</li> <li>17. На підставі результатів скринінгової оцінки та висновку дослідника суб'єкт не має медичних протипоказань для участі в дослідженні.</li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тіотропій/Елпен, порошок для інгаляцій, дозований, 13 мкг/блістері, виробник ELPEN PHARMACEUTICAL CO., INC, Greece / ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК, Греція</p> <p>2 дози шляхом інгаляції (2 активації), однократно</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб	Спірива, 18 мкг, порошок для інгаляцій, тверді капсули, виробництва «Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ», Німеччина

застосування, сила дії	2 дози шляхом інгаляції (4 активації), однократно
15. Супутня терапія	Не дозволялося приймати будь-які ліки, що відпускаються за рецептом (за винятком контрацептивів), або безрецептурні лікарські засоби. Ці обмеження застосовувались протягом всього дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	На основі вимірювань тіотропію в плазмі крові визначали наступні фармакокінетичні параметри. <u>Первинні фармакокінетичні параметри:</u> $C_{max}$ , $AUC_{(0-72)}$ <u>Вторинні фармакокінетичні параметри:</u> $AUC_{(0-0.5)}$ , $T_{max}$ , $K_{el}$ , $t_{1/2}$ , Препарати вважались біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення T/R логарифмічно перетворених середніх геометричних LSM для $C_{max}$ та $AUC_{0-72}$ знаходились в межах 0,8000-1,25000 (80,00%–125,00%).
17. Критерії оцінки безпеки	- Небажані явища. - Лабораторні показники. - Показники життєво важливих функцій. - ЕКГ.
18. Статистичні методи	Для тіотропію були використані наступні статистичні процедури: - $C_{max}$ , $AUC_{(0-72)}$ – ANOVA після логарифмічного перетворення. - $T_{max}$ – критерій рангових знаків Уїлкоксона. - $AUC_{(0-0.5)}$ , $K_{el}$ , $t_{1/2}$ – ANOVA після логарифмічного перетворення Використовувались методи описової статистики для усіх фармакокінетичних параметрів тіотропію: арифметичне середнє, геометричне середнє, стандартна помилка середнього значення, стандартне відхилення, медіана, діапазон. Для даних оцінки безпеки: - Клінічні лабораторні параметри та показники життєво важливих функцій під час скринінгу та подальшого спостереження – ANOVA-тест. - Показники життєво важливих функцій перед та після застосування досліджуваного лікарського засобу – методи описової статистики (середнє, стандартне відхилення і діапазони).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	В групі були включені здорові добровольці, обох статей, європеїдної раси, віком від 20 до 69 років. Середній вік добровольців склав $45,06 \pm 12,35$ років. Серед включених в клінічне дослідження було 56 чоловіків та 24 жінки.
20. Результати ефективності	<b>Порівняння біоеквівалентності, первинні параметри:</b> 90% ДІ середніх співвідношень T/P при лікуванні Тіотропієм становило: $C_{max}$ – 77.08-88.70, $AUC_{(0-72)}$ – 85.4-93.43. 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмів сукупностей значення $C_{max}$ для досліджуваного та референтного лікарських засобів при їх прийомі натщесерце не відповідає заявленому критерію біоеквівалентності 80,00 – 125,00%. 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмів сукупностей значень $AUC_{0-72}$ для досліджуваного та референтного лікарських засобів при їх прийомі натщесерце відповідає критерію біоеквівалентності 80,00 –125,00%.
21. Результати безпеки	Під час дослідження у шести суб'єктів дослідження спостерігалось, в цілому, чотири небажаних реакцій. Усі небажані реакції дослідник

	<p>розцінив як помірні за інтенсивністю. Жодних серйозних небажаних реакцій та випадків смерті не зареєстровано.</p> <p>Аналіз клінічних лабораторних параметрів за допомогою тесту ANOVA виявив п'ять статистично значущих відмінностей щодо нижчих значень гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів, базофілів та сечовини та одного випадку підвищеного рівня відносно глікемії в контрольних обстеженнях у порівнянні зі скринінгом.</p> <p>Результати порівняння тесту ANOVA для параметрів життєво важливих функцій не виявили статистично значущих відмінностей під час контрольного спостереження та скринінгу.</p> <p>Ці статистичні відмінності не мали клінічної значущості.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Грунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-72}</math>, отриманих в клінічному випробуванні, досліджуваний лікарський засіб Тіотропій/Елпен, порошок для інгаляцій, дозований, по 10 мкг/доза, виробник ELPEN PHARMACEUTICAL CO., INC, Greece / ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ІНК, Греція, не є біоеквівалентним референтному лікарському Спірива, 18 мкг, порошок для інгаляцій, тверді капсули, виробництва «Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ», Німеччина щодо швидкості всмоктування, але є біоеквівалентним щодо ступеню всмоктування після прийому однократної дози натщесерце.</p> <p>Тіотропій (у вигляді бромиду моногідрату) – тестовий та референтний – при інгаляціях здоровим чоловікам та жінкам під час дослідження мав гарну переносимість.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
 \_\_\_\_\_  
 (підпис)  
 Зарєєстровано  
 \_\_\_\_\_  
 (П. І. Б.)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ІзіФрі®, порошок для інгаляцій, дозований, по 10 мкг/доза (тіотропій)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	ELPEN PHARMACEUTICAL CO., INC, Greece / ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК, Греція
4. Проведені дослідження:	так    ні    якщо ні, обґрунтувати <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гібридний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, 3-х періодне, з шістьма послідовностями, перехресне з трьома схемами лікування дослідження біоеквівалентності препарату Тіотропій Елпенхалер (у вигляді броміду моногідрат) 13 мкг, порошок для інгаляцій, попередньо дозований, виробництва ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК, Греція (Тест 1) та Тіотропій Елпенхалер (у вигляді броміду моногідрат) 14 мкг, порошок для інгаляцій, попередньо дозований, виробництва ЕЛПЕН С.А. ФАРМАСЬЮТИКАЛ ІндастріФ – Греція (Тест 2) у порівнянні з препаратом СПРИВА ХЕНДІХЕЙЛЕР 18 мкг, порошок для інгаляцій, тверді капсули, виробництва БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ, Німеччина (Референт) за участю здорових добровольців чоловічої та жіночої статі при прийомі натщесерце Код клінічного випробування: ТТР-РВЕ-03-ЕРР/18
6. Фаза клінічного випробування	I фаза (пілотне дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування	З 18.06.2018 року по 25.07.2018 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Молдова

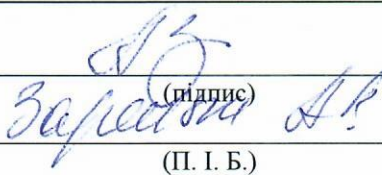
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 15 Фактична: 14
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Попередня оцінка порівняльної біодоступності препарату Тіотропій Елпенхалер (у вигляді броміду моногідрат) 2×(13 мкг) (Тест 1) та Тіотропій Елпенхалер (у вигляді броміду моногідрат) 2×(14 мкг) (Тест 2) з наступним прийомом однократної дози по відношенню до референтного препарату (однократна доза Спірива Хендіхейлер, 2×(18 мкг) капсули для інгаляції) у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі при прийомі натщесерце.</p> <p>Вторинною метою була оцінка безпеки після введення препаратів дослідження здоровим суб'єктам та порівняння профілю переносимості.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, з трьома схемами лікування, з трьома періодами та шістьма послідовностями, з блоковою рандомізацією перехресне клінічне випробування з порівняльної біодоступності з прийомом однократної дози досліджуваного препарату здоровими добровольцями чоловічої та жіночої статі натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові добровольці, чоловіки та жінки, віком <math>\geq 18</math> років та <math>\leq 55</math> років.</li> <li>2. Суб'єкти з індексом маси тіла <math>\geq 18,5</math> та <math>\leq 30</math> кг/м<sup>2</sup>.</li> <li>3. Інша медична демографічна інформація в межах норми (зібрані дані не пізніше, аніж за 2 тижні до початку дослідження).</li> <li>4. Загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі на скринінгу в межах норми (незначні відхилення за межами референтних значень будуть прийняті, якщо на думку Дослідника вони не є клінічно значущими).</li> <li>5. Відсутність ниркової та печінкової недостатності.</li> <li>6. Відсутність серцево-судинних і важких респіраторних захворювань.</li> <li>7. Відсутність будь-яких гострих чи хронічних інфекційних хвороб.</li> <li>8. Некурці або колишні курці, які кинули курити щонайменше за 2 роки до дослідження.</li> <li>9. Значення об'єму форсованого видиху за 1 секунду в межах норми при спірометрії.</li> <li>10. Суб'єкт погоджується утримуватись від вживання алкоголю, кави та інших метилксантинвмісних продуктів чи напоїв (таких як чай, кола, енергетичні напої, шоколад, тощо) грейпфрут, помело, карамболь, севільські апельсини, журавлина, ананас та їх соки та настойки звіробою звичайного за 72 години до введення досліджуваного препарату та до кінця кожного періоду дослідження (72 години після прийому).</li> <li>11. Здатність зрозуміти всю природу і мету досліджень, включаючи можливі ризики і побічні дії, здатність співпрацювати з Головним Дослідником і відповідати вимогам протягом дослідження.</li> <li>12. Письмова інформована згода перед початком процедур скринінгу.</li> <li>13. Лише для жінок: жінки, що не годують груддю.</li> <li>14. Лише для жінок: негативний результат тесту на вагітність.</li> <li>15. Лише для жінок: використання ефективного негормонального методу контрацепції (презервативи, внутрішньоматкова спіраль, губка, діафрагма або їх комбінації) або утримання від сексу, починаючи зі скринінгу і до контрольного обстеження.</li> <li>16. Здатність вчитись правильному використанню інгаляційного пристрою.</li> <li>17. На підставі результатів скринінгової оцінки та висновку дослідника суб'єкт не має медичних протипоказань для участі в дослідженні.</li> </ol>

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Тіотропій Елпенхалер (у вигляді броміду моногідрат) 13 мкг, порошок для інгаляцій, попередньо дозований, виробник ELPEN PHARMACEUTICAL CO., INC, Greece / ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК, Греція (Тест 1) 2 дози (2×13 мкг) шляхом інгаляції, однократно</p> <p>Тіотропій Елпенхалер (у вигляді броміду моногідрат) 14 мкг, порошок для інгаляцій, попередньо дозований, виробник ELPEN PHARMACEUTICAL CO., INC, Greece / ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК, Греція виробництва ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ІНК, Греція (Тест 2) 2 дози (2×14 мкг) шляхом інгаляції, однократно</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>СПРИВА ХЕНДІХЕЙЛЕР 18 мкг, порошок для інгаляцій, тверді капсули, виробництва «Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ», Німеччина</p> <p>2 дози (2×18 мкг) шляхом інгаляції, однократно</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не дозволялося приймати будь-які ліки, що відпускаються за рецептом (за винятком контрацептивів), або безрецептурні лікарські засоби. Ці обмеження застосовувались протягом всього дослідження.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>На основі вимірювань тіотропію в плазмі крові визначали наступні фармакокінетичні параметри. <u>Первинні ФК-параметри:</u> <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{(0-72)}</math> <u>Вторинні ФК-параметри:</u> <math>T_{max}</math> <u>Додаткові ФК-параметри:</u> <math>K_{el}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>AUC_{(0-0.5)}</math> та <math>AUC_{(0-36)}</math> (як допоміжні).</p> <p>Препарати вважались біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення T/R логарифмічно перетворених середніх геометричних LSM для <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-72}</math> знаходились в межах 0,8000-1,25000 (80,00%–125,00%).</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Небажані явища.</li> <li>- Лабораторні показники.</li> <li>- Показники життєво важливих функцій.</li> <li>- ЕКГ.</li> </ul>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для тіотропію були використані наступні статистичні процедури:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{(0-72)}</math>, <math>AUC_{(0-0.5)}</math>, <math>AUC_{(0-36)}</math> – ANOVA після логарифмічного перетворення.(модель: лікування, послідовність, суб'єкти в межах послідовності та періодів прийому), класичний (найкоротший) 90% довірчий інтервал для внутрішньоіндивідуальних меж та два односторонніх параметричних Т-критерії Шуірмана).</li> <li>- <math>T_{max}</math> – критерій рангових знаків Уїлкоксона.</li> <li>- <math>K_{el}</math>, <math>t_{1/2}</math> – ANOVA після логарифмічного перетворення.</li> </ul> <p>Використовувались методи описової статистики для усіх фармакокінетичних параметрів тіотропію: арифметичне середнє, геометричне середнє, стандартна помилка середнього значення, стандартне відхилення, медіана, діапазон.</p> <p>Для даних оцінки безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Клінічні лабораторні параметри та показники життєво важливих функцій під час скринінгу та подальшого спостереження – ANOVA-тест.</li> </ul>

	<p>– Показники життєво важливих функцій перед та після застосування досліджуваного лікарського засобу – методи описової статистики (середнє, стандартне відхилення і діапазони).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>В групі були включені здорові добровольці, обох статей, європеїдної раси, віком від 19 до 45 років. Середній вік добровольців склав <math>29,00 \pm 8,45</math> років. Серед включених в клінічне дослідження було 12 чоловіків та 3 жінки.</p>
20. Результати ефективності	<p>При прийомі <b>Тест 1/Референт</b> 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмів сукупностей значення <math>C_{max}</math> – 85.25-123.77 та <math>AUC_{(0-72)}</math> – 93.44-141.32 для досліджуваного та референтного лікарських засобів при їх прийомі натщесерце не відповідає заявленому критерію біоеквівалентності 80,00 – 125,00%.</p> <p>90% Ді середніх співвідношень <b>Тест 2/Референт</b> при лікуванні Тіотропієм становило:</p> <p>При прийомі <b>Тест 2/Референт</b> 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмів сукупностей значення <math>C_{max}</math> – 74.81-110.53 та <math>AUC_{(0-72)}</math> – 76.12-112.51 для досліджуваного та референтного лікарських засобів при їх прийомі натщесерце не відповідають заявленому критерію біоеквівалентності 80,00 – 125,00%.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження жодних небажаних явищ не спостерігалось. Жодних серйозних небажаних реакцій та випадків смерті не зареєстровано.</p> <p>Аналіз клінічних лабораторних параметрів за допомогою тесту ANOVA виявив дві статистично значущі відмінності щодо нижчих значень еритроцитів та сечовини в контрольних обстеженнях у порівнянні зі скринінгом.</p> <p>Результати порівняння тесту ANOVA для параметрів життєво важливих функцій не виявили статистично значущих відмінностей під час контрольного спостереження та скринінгу.</p> <p>Ці статистичні відмінності не мали клінічної значущості.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Ґрунтуючись на результатах статистичного аналізу фармакокінетичних параметрів можна зробити висновок, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Тест 1 формуляції Тіотропій Елпенхалер (у вигляді броміду моногідрат) 13 мкг, порошок для інгаляцій, виробництва ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ІНК, Греція та референтний препарат СПРИВА ХЕНДІХЕЙЛЕР 18 мкг, порошок для інгаляцій, тверді капсули, виробництва БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ, Німеччина є біоеквівалентними щодо швидкості всмоктування, але не є біоеквівалентними щодо ступеня всмоктування після прийому однократної дози (що складається з 2-х доз);</li> <li>- Тест 2 формуляції Тіотропій Елпенхалер (у вигляді броміду моногідрат) 14 мкг, порошок для інгаляцій, виробництва ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ІНК, Греція та референтний препарат СПРИВА ХЕНДІХЕЙЛЕР 18 мкг, порошок для інгаляцій, тверді капсули, виробництва БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ, Німеччина не є біоеквівалентні щодо швидкості та ступеню всмоктування після прийому однократної дози (що складається з 2-х доз).</li> <li>- Три схеми застосування Тіотропію (у вигляді броміду моногідрату) (Тест 1, Тест 2 та референтний препарати) при прийомі здоровими</li> </ul>

	чоловіками та жінками, під час дослідження мали гарну переносимість.
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)