

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):	Ентерожерміна®
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
2) проведені дослідження	<b>Так</b> Ні якщо «ні», обґрунтувати
2. Фармакологія:	Неопубліковані дослідження не перелічено нижче, оскільки вони є конфіденційними (інтелектуальна власність компанії «Санофі»)
1) первинна фармакодинаміка	<p><u>Дослідження:</u> In vitro, старі (1984) та поточні штами Ентерожерміни O/C, T, N/R та SIN, еталонні штами <i>B. clausii</i> та <i>B. subtilis</i>: фізіологічні та біохімічні ознаки, послідовності генів 16S рРНК, реасоціація ДНК-ДНК, поліморфізм довжини міжгенного спейсера тРНК, спейсерні ділянки генів тРНК, ампліфіковані ПЛР та довільно ампліфікована поліморфна ДНК показали, що всі аналізовані старі (1984) та поточні штами <i>B. clausii</i> належать до одного геновиду, ідентифікованого як <i>B. clausii</i>, з низькою різноманітністю геному.</p> <p><u>Дослідження:</u> In vitro, штами O/C, T, N/R, SIN, аналіз накладення колоній та аналіз дифузії агарових лунок: всі досліджені штами <i>B. clausii</i> виявили антистафілококову активність, але не виявили антисальмонельозну активність. Безклітинний супернатант (O/C) показав антимікробну активність проти кількох грампозитивних бактерій (наприклад, <i>S. aureus</i>, <i>E. faecium</i>, <i>Micrococcus</i> sp., <i>C. difficile</i>). Продукція антимікробної речовини (речовин) збіглася зі спороношенням. Селективна інактивація</p>

	<p>проназою характеризується бактеріоцинопоподібною активністю.</p> <p><u>Дослідження:</u> In vitro, CD4+ T-клітини селезінки миші, клітини селезінки швейцарських або C57Bl/6j мишей, перитонеальні клітини швейцарських мишей: усі 4 штами стимулювали проліферацію CD4+ T-клітин у присутності антиген-презентуючих клітин (опромінені клітини селезінки миші). Усі 4 штами виявили сильний стимулювальний вплив на вироблення інтерферону-<math>\gamma</math>. Штами V. clausii індукували значне вироблення нітриту (стабільного окисленого похідного оксиду азоту), який був блокований інгібітором індукованої синтази оксиду азоту.</p> <p><u>Дослідження:</u> In vivo, миша (Balb/c): вироблення інтерферону перитонеальними клітинами, стимульованими ліпополісахаридом (IFN-<math>\beta</math>), або клітинами селезінки, стимульованими стафілотоксином або конканаваліном А (IFN-<math>\gamma</math>), було більшим у тварин, які отримували Ентерожерміну. Підвищений трафік лімфоцитів у Песерових бляшках мишей, які отримували Ентерожерміну.</p> <p><u>Дослідження:</u> In vivo, кролик (Нова Зеландія) значне збільшення активності інтерферону в плазмі крові протягом кількох днів лікування та прогресуюче зниження активності після припинення лікування. Гіпертрофія селезінки та приплив лімфоцитів у Песерових бляшках. Збільшення частки М-клітин.</p> <p><u>Дослідження:</u> In vivo, миша (Balb/c): лікування помітно збільшило продукцію інтерферону-<math>\gamma</math> стимульованими клітинами селезінки або інтерферону-<math>\beta</math> стимульованими перитонеальними клітинами мишей усіх вікових груп.</p> <p><u>Дослідження:</u> In vitro, епітеліальні клітини людини (HEp-2); клітини раку товстої кишки (Caco 2): більша адгезивність спор до HEp-2, ніж до клітин Caco-2. Активація шляхом попередньої обробки кислотою збільшує адгезію до клітин Caco-2. Вегетативні клітини виявляли меншу адгезивність до 2 клітинних ліній.</p>
--	---

2) вторинна фармакодинаміка	<p><u>Дослідження:</u> In vitro, штам O/C (спори, вегетативні клітини): вегетативні клітини руйнуються протягом 10 хвилин при рН 2–3. Навпаки, спори виживають без ушкоджень протягом 120 хвилин при впливі шлункового соку при рН від 2 до 7. Схоже, вплив тепла або кислотності активує та синхронізує проростання спор.</p> <p><u>Дослідження:</u> In vitro, штам O/C (спори; середовище ЛБ): спори можуть проростати та розмножуватися при значеннях рН 5 або більше.</p> <p><u>Дослідження:</u> In vitro, штами O/C, T, N/R, SIN (поживний бульйон, поживний агар): усі штами можуть рости в лужних умовах. Максимальне зростання збільшується зі збільшенням рН. рН 8 є оптимальним для всіх штамів. Всі штами можуть зростати в присутності від 0,5 до 1 % кон'югованих солей жовчних кислот. Штами можуть зростати в мікроаерофільних умовах та в анаеробних умовах у присутності нітрату натрію.</p> <p><u>Дослідження:</u> In vitro, штами O/C, T, N/R, SIN (штрихи на твердому середовищі): загальна стійкість антибіотиків до пеніцилінів, цефалоспоринів, еритроміцину та лінкоміцину. Специфічна стійкість до антибіотиків: хлорамфеніколу (штам O/C), тетрацикліну (штам T), новобіоцину та рифампіцину (штам N/R), неоміцину та стрептоміцину (штам SIN).</p> <p><u>Дослідження:</u> In vitro, штами O/C, T, N/R, SIN (в рідкому бульйоні): після повторних посівів (до ~ 200 поколінь) за відсутності антибіотика стійкість до тетрацикліну, рифампіцину та стрептоміцину залишалася незмінною, тоді як стійкість до хлорамфеніколу поступово знижувалася (але повністю відновлювалася в присутності антибіотика).</p>
3) фармакологія безпеки	<p><u>Дослідження:</u> In vitro, O/C, T, N/R, SIN у порівнянні з 3 еталонними штамами <i>B. clausii</i>, 2 еталонними штамами <i>B. subtilis</i>, 1 штамом <i>B. cereus</i> (штрихи на агарі з кров'ю або яєчним жовтком): відсутність гемолізу на агарі з овечою або кінською кров'ю та відсутність осадження гідролізованого</p>

	<p>лецитину на агарі з яєчним жовтком зі штамми <i>B. clausii</i> та <i>B. subtilis</i> (<math>\neq</math> <i>B. cereus</i>).</p> <p>Комплексні гени Hbl або Nhe не виявляються за допомогою ПЛР у хромосомній ДНК (<math>\neq</math> <i>B. cereus</i>).</p> <p>Субодиниці HblC і NheA за допомогою імуноаналізу не виявлені (<math>\neq</math> <i>B. cereus</i>). У хромосомній ДНК не виявлено генів цитотоксину K (cytK) або ентеротоксину T (eceT) (<math>\neq</math> <i>B. cereus</i>).</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Ентерожерміна не містить хімічних речовин, окрім спор 4 штамів <i>B. clausii</i> , та не призначена для системного всмоктування. Тому дослідження ФК взаємодії не проводилися.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їхньої валідації	Ентерожерміна не призначена для системного всмоктування. Тому класичні тести на всмоктування, розподіл, метаболізм та екскрецію (дослідження ADME) не проводилися, а класичні параметри ФК не оцінювалися.
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Конфіденційно, власність компанії «Санофі».
2) токсичність у разі повторних введень	Конфіденційно, власність компанії «Санофі».
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Конфіденційно, власність компанії «Санофі».
<i>in vivo</i> (включно з додатковою оцінкою з токсикокінетики)	Конфіденційно, власність компанії «Санофі».
4) канцерогенність:	

довгострокові дослідження	Не застосовується, дослідження не проводилися через відсутність системного розподілу препарату «Ентерожерміна» у тварин. Крім того, відсутність генотоксичного потенціалу та перенеопластичних уражень у 26-тижневому дослідженні токсичності введення повторних доз свідчить про те, що наявність канцерогенного потенціалу Ентерожерміна не очікується.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується, дослідження не проводилися, оскільки не очікується негативних наслідків для репродукції та розвитку, оскільки спори <i>Bacillus clausii</i> не розподіляються системно, що свідчить про відсутність трансплацентарного перенесення.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Конфіденційно, власність компанії «Санофі».
6) місцева переносимість	Не застосовується, оскільки розділ «місцева переносимість» стосується досліджень, проведених для препаратів, що застосовуються місцево, тобто для очей, шкіри, слизових оболонок (див. шаблон ЗТД); це не стосується випадків, коли препарат «Ентерожерміна» вводять перорально.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується, оскільки спори <i>Bacillus clausii</i> не розподіляються системно.
імунотоксичність	Конфіденційно, власність компанії «Санофі».
дослідження механізмів дії	Конфіденційно, власність компанії «Санофі».
лікарська залежність	Не застосовується, оскільки спори <i>Bacillus clausii</i> не розподіляються системно.
токсичність метаболітів	Не застосовується через природу препарату Ентерожерміна.

токсичність домішок	Не застосовується через природу препарату Ентерожерміна.
інше	Конфіденційно, власність компанії «Санофі».
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Висновок щодо доклінічного огляду такий: «Доклінічна документація препарату Ентерожерміна вказує на те, що він наділений усіма якістьми, що тепер вимагаються для пробіотика (тобто чітка справжність, встановлена ефективність, виживання в організмі та непатогенність), і при цьому демонструє гарну переносимість».
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">         _____        (підпис)        Переслегіна Ірина Сергіївна        (П. І. Б.)     </div>

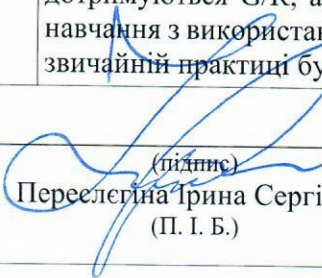
Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,  
що подаються  
на державну реєстрацію (перереєстрацію), а  
також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №1**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія.
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні    якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ідентифікаційний номер дослідження: DIREGL07037 Назва дослідження: STABLE
6. Фаза клінічного випробування	Не застосовується (неінтервенційне дослідження) Реєстр хвороб
7. Період проведення клінічного випробування	з 16.01.2016 по 21.11.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бахрейн

9. Кількість досліджуваних	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
11. Дизайн клінічного випробування	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
12. Основні критерії включення	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
15. Супутня терапія	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
16. Критерії оцінки ефективності	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
17. Критерії оцінки безпеки	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
20. Результати ефективності	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
21. Результати безпеки	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»



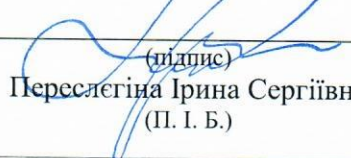
22. Висновок (заклучення)	Дане дослідження вказує на належне використання пробіотиків у Бахреїні, які в основному призначаються для полегшення симптомів захворювання та як допоміжні засоби при лікуванні. Засоби <i>Bacillus clausii</i> були найбільш прописаними пробіотиками у цьому дослідженні. Дослідники дотримуються G/R, але подальша освіта та навчання з використання пробіотиків у своїй звичайній практиці будуть корисними.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Переселіна Ірина Сергіївна (П. І. Б.)

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

**ЗВІТ  
про клінічне випробування №2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ідентифікаційний номер дослідження: DIREGL07690 Назва дослідження: MIRACLE
6. Фаза клінічного випробування	Не застосовується (неінтервенційне дослідження) Реєстр хвороб
7. Період проведення клінічного випробування	з 15.09.2015 по 22.09.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Пакистан

9. Кількість досліджуваних	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
11. Дизайн клінічного випробування	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
12. Основні критерії включення	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
15. Супутня терапія	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
16. Критерії оцінки ефективності	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
17. Критерії оцінки безпеки	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
20. Результати ефективності	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
21. Результати безпеки	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»

22. Висновок (заклучення)	<p>Значна частина випадків гострої діареї, що надходять до амбулаторій у міських районах Пакистану, мають середній та важкий характер. Використання ORS поширене, хоча і не універсальне. Широко поширене застосування пробіотиків. Переважна більшість медичного персоналу задоволені результатом вживання пробіотиків при діареї. Результати показали, що пробіотики призначали у 98,6 випадках гострої діареї, але загальна частка рецептів становила 16% серед усіх призначених методів лікування. Можуть існувати причини меншої частки рецептів, які не були зібрані у формах даних. Однак існує можливість для підвищення обізнаності щодо використання пробіотиків як на рівні первинної медичної допомоги, так і на рівні доглядальників. Призначений пробіотик зменшив симптоми діареї протягом 3,3 днів та покращив консистенцію фекалій більш ніж у 86% випадків.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"> (підпис) Переслегіна Ірина Сергіївна (П. І. Б.)</p>

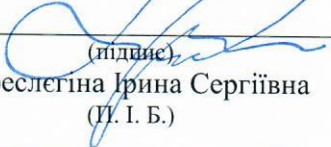
## Додаток 30

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №3**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ідентифікаційний номер дослідження: OTC 0501 Назва дослідження: ADVENTURE
6. Фаза клінічного випробування	III фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 16.09.2003 по 09.08.2004
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
11. Дизайн клінічного випробування	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
12. Основні критерії включення	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
15. Супутня терапія	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
16. Критерії оцінки ефективності	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
17. Критерії оцінки безпеки	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
20. Результати ефективності	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
21. Результати безпеки	Конфіденційна інформація, власність групи компаній «Санофі»
22. Висновок (заключення)	Дане дослідження показує, що Ентерожерміна® (суспензія для перорального застосування) переноситься так само добре, як плацебо у дітей віком від

	<p>3 до 6 років у хороших загальних станах, з рецидивною інфекцією дихальних шляхів в анамнезі. Дослідження не дає остаточних доказів щодо ефективності Ентерожерміна® у запобіганні випадків РІДШ у цій популяції пацієнтів завдяки статистичній значущості центру за взаємодією лікування (<math>p = 0,04</math>).</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"> (підпис) Переслегіна Ірина Сергіївна (І. І. Б.)</p>

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

**ЗВІТ  
про клінічне випробування №4**

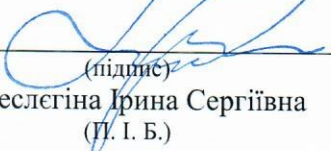
1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Васіллус клаусії у профілактиці діареї, асоційованої з антибіотикотерапією, у немовлят та дітей на Філіппінах: багатоцентрове рандомізоване відкрите клінічне випробування ефективності та безпеки  Ідентифікаційний номер дослідження: ENTER_L_01125  Назва дослідження: PADRE
6. Фаза клінічного випробування	IV фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 17.07.2006 по 05.10.2007



8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Філіппіни
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 324 Фактична: 323
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Головна мета</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити ефективність та безпеку пробіотику <i>Bacillus clausii</i> у профілактиці діареї, асоційованої з антибіотикотерапією, серед імунокомпетентних немовлят та дітей на Філіппінах.</li> </ul> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити ефективність <i>Bacillus clausii</i> у зниженні частоти випадків діареї, асоційованої з антибіотикотерапією, у групі лікування та контрольній групі.</li> <li>Оцінити ефективність <i>Bacillus clausii</i> у зменшенні симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та тривалості днів діареї серед учасників з діареєю, пов'язаною з антибіотикотерапією.</li> <li>Оцінити вплив введення добавок <i>Bacillus clausii</i> на загальне скорочення днів госпіталізації.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове рандомізоване відкрите клінічне випробування
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>Госпіталізовані імунокомпетентні немовлята або діти</li> <li>Вік від 6 місяців до 12 років</li> <li>Звернення з приводу інфекції сечовивідних шляхів, дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин від легкого до середнього ступеня тяжкості</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Батьки чи опікуни яких надали письмову інформовану згоду.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Vacillus clausii, 2 млрд спор/5 мл. Очікувана тривалість лікування становить приблизно 7–21 день
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутні
15. Супутня терапія	Антибіотики за призначенням
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Основні результати</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зниження числа випадків діареї, асоційованої з антибіотикотерапією, серед дітей, які отримують антибіотики, визначається як: зміна ритму випорожнення кишечника при проходженні трьох або більшої кількості рідких випорожнень на добу протягом щонайменше 2 днів поспіль, що відбуваються щонайменше через 48 годин після початку антибіотикотерапії.</li> </ul> <p><b>Вторинні результати</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зменшення кількості випадків діареї, асоційованої з антибіотикотерапією, на добу</li> <li>• Зниження ступеня тяжкості діареї</li> <li>• Зменшення симптомів, пов'язаних із ШКТ (нудота, блювання, біль у животі)</li> <li>• Зменшення кількості днів госпіталізації</li> <li>• Зниження частоти діареї або коліту, асоційованих з <i>C. difficile</i></li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Повідомлені небажані явища
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всього було успішно рандомізовано 323 немовлят та дітей. Респіраторні інфекції були провідним джерелом інфекції, що вимагало застосування антибіотиків, а найпоширенішими типами антибіотиків були пеніциліни та цефалоспорини.
20. Результати ефективності	<p>Хоча в цьому дослідженні очікувалося, що серед дітей, включених до дослідження, спостерігатиметься 31 % випадків діареї, асоційованої з антибіотикотерапією, у включеній популяції спостерігалось лише 10 випадків діареї (3 %), що є вкрай низьким показником, щоб зробити будь-який висновок.</p> <p>Було зареєстровано сім (7) випадків у групі «Без втручання» та три (3) випадки у групі <i>Bacillus clausii</i>, але різниця не досягла статистичної значущості (<math>p = 0,22</math>). Частота інших симптомів, пов'язаних зі шлунково-кишковим трактом, також була низькою, та значної різниці між двома групами не спостерігалось.</p> <p>Також не було істотної різниці між групою <i>Bacillus clausii</i> та групою «Без втручання» щодо вторинних результатів, таких як середня кількість епізодів діареї, тривалість госпіталізації та середній об'єм випорожнень. Було більше випадків запальної діареї (3 випадки), що спостерігалися в групі «Без втручання», та у 1 пацієнта розвинулася діарея, викликана <i>C. difficile</i>. Однак у цьому дослідженні це не досягло статистичної значущості через несподівано низьку частоту діареї, асоційованої з антибіотикотерапією.</p>
21. Результати безпеки	Протягом періоду втручання та періоду спостереження в цьому дослідженні не спостерігалось небажаних явищ, пов'язаних з випробуванням.

<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>У цьому дослідженні поширеність діареї, асоційованої з антибіотикотерапією, була напрочуд низькою в порівнянні з аналогічною популяцією та факторами ризику, дослідженими в інших випробуваннях.<sup>2</sup> Очікувана поширеність діареї, асоційованої з антибіотикотерапією, в цьому дослідженні становила 31 %, і хоча більшу кількість випадків було зареєстровано серед дітей, які не отримували досліджуваній лікарський засіб (<i>Bacillus clausii</i>) 7/10, невелика кількість випадків не дозволила досягти статистичної значущості. Рекомендується провести додаткові дослідження потенційних захисних механізмів, властивих популяції, що вивчається в аспекті генетичної сприйнятливості, імунної толерантності слизових оболонок, а також навколишніх факторів ризику та захисту.</p> <p>Низька поширеність діареї, асоційованої з антибіотикотерапією, в педіатричній популяції на Філіппінах, включеної в це дослідження, не дозволяє зробити будь-які висновки за результатами дослідження. Безпека була дуже хорошою та не повідомлялося про жодні небажані явища, пов'язані з <i>Bacillus clausii</i>.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;">         (підпис)        Переслегіна Ірина Сергіївна        (І. І. Б.)     </p>

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №5**

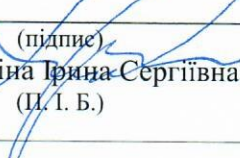
1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Контрольоване відкрите рандомізоване багатоцентрове порівняльне дослідження III фази в паралельних групах для оцінки ефективності та безпеки оральної регідраційної терапії (ОРТ) у поєднанні зі спорами <i>Vacillus clausii</i> (Ентерожерміна®) у порівнянні з ОРТ окремо, які призначаються протягом 5 днів при лікуванні гострої діареї у дітей  Ідентифікаційний номер дослідження: ENTER_L_01486  Назва дослідження: ENIGMA
6. Фаза клінічного випробування	III фаза

7. Період проведення клінічного випробування	з 02.03.2007 по 26.12.2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 264 Фактична: 264
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Головна мета</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Продемонструвати ефективність лікування ОРТ у поєднанні з пробіотичним штамом <i>Bacillus clausii</i> (Ентерожерміна®) порівняно з лікуванням лише ОРТ протягом 5 днів у скороченні тривалості гострої діареї у дітей в Індії.</li> </ul> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити клінічну безпеку застосування препарату Ентерожерміна® при гострій діареї у дітей</li> <li>Продемонструвати вплив препарату Ентерожерміна® на частоту випорожнень, консистенцію випорожнень, кількість епізодів блювання, гідратацію у дітей, що страждають на гостру діарею</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Контрольоване відкрите рандомізоване багатоцентрове порівняльне дослідження III фази у паралельних групах
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>До дослідження були включені немовлята та діти віком від 6 місяців до 5 років, які страждали на гостру діарею тривалістю менше 48 годин, які відвідували амбулаторне відділення та чії батьки/законні опікуни дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.</li> </ul>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ОРТ та добавки цинку 20 мг/добу + Ентерожерміна® — 2 флакони на день; протягом 5 днів
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутні
15. Супутня терапія	ОРТ та добавки цинку 20 мг/добу
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Основний кінцевий показник:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тривалість діареї, яка відлічується від першого прийому досліджуваного препарату до першої появи рідких випорожнень з подальшими двома послідовними нормальними випорожненнями.</li> </ul> <p><b>Другорядні кінцеві показники:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Середня кількість випорожнень на добу</li> <li>• Вплив на консистенцію випорожнень</li> <li>• Виникнення епізодів блювання на день після включення у дослідження</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фізикальне обстеження, проведене під час В1 та В2 (включно з масою тіла)</li> <li>• Небажані явища, повідомлені пацієнтом/досліджуваним або відзначені дослідником</li> <li>• Загальна глобальна оцінка переносимості на думку батьків (відмінна, хороша, задовільна, погана) наприкінці періоду лікування</li> </ul>
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	255 пацієнтів у віковій групі від 6 місяців до 5 років пройшли оцінку для лікування діареї. Пацієнти були рандомізовані у дві групи, при цьому контрольна група отримувала лише ОРТ, а група лікування - ОРТ +

	<p>препарат Ентерожерміна®. Обидві групи отримували цинкову добавку як стандартну терапію відповідно до рекомендацій ВООЗ</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Хоча середня тривалість діареї була меншою в групі Е + О (<math>48,6 \pm 38,2</math>), різниця не була статистично значущою порівняно з групою О. Аналогічний аналіз проведено в двох підгрупах, сформованих за віком.</p> <p>У дітей віком від 6 місяців до 2 років спостерігалася перевага у групі Е + О (<math>50,4 \pm 38,2</math>) над групою О (<math>58,1 \pm 40,9</math>) з точки зору меншої тривалості діареї. Різниця між двома групами не була статистично значущою</p> <p>У дітей віком від 2 до 5 років спостерігалася перевага у групі Е + О (<math>43,2 \pm 38,2</math>) над групою О (<math>51,9 \pm 40,9</math>) з точки зору меншої тривалості діареї. Різниця між двома групами не була статистично значущою</p> <p>Середня кількість випорожнень до одужання була більшою в групі О (<math>8,6 \pm 6,5</math>), ніж у групі Е + О (<math>7,4 \pm 6,5</math>). Різниця між двома групами не була статистично значущою.</p> <p>Порівнюючи консистенції випорожнень в двох групах у різні дні, було відзначено, що зниження частки пацієнтів з водянистими або рідкими випорожненнями було більшим у групі Е + О. Різниця при порівнянні з групою О не була статистично значущою. Статистично значуще зниження кількості епізодів блювання в групі Е + О сталося на 3-й день, тоді як в групі О це спостерігалось на 4-й день.</p> <p>Жоден пацієнт у групі Е + О не страждав на зневоднення під час 2-го візиту, тоді як 1 пацієнт (0,8 %) у групі О страждав на деяке зневоднення під час 2-го візиту.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Не було значного збільшення частоти небажаних явищ у групі Е + О порівняно з групою О (група Е + О = 46; група О = 41). Більшість НЯ, виявлених під час</p>



	<p>дослідження, були з боку ШКТ, та задокументовані як не пов'язані з досліджуваним</p> <p>лікарським засобом. У дослідженні не було зафіксовано серйозних небажаних явищ. Як виглядає, загальна переносимість Ентерожерміна® відмінна, оскільки близько 69 % пацієнтів (n = 90) у групі E + O оцінили лікування як відмінне. Решта батьків (n = 35) оцінили ефективність як хорошу, і жоден з батьків не оцінив ефективність як погану. Тільки ефективність першої отриманої дози була оцінена двома батьками як «погана». Жодна наступна доза не була оцінена батьками пацієнтів як погана.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Застосування Ентерожерміна® з ОРТ у порівнянні з ОРТ окремо у дітей з гострою діареєю не пов'язано зі зменшенням тривалості діареї, але прискорює одужання через раннє зменшення кількості водянистих випорожнень та епізодів блювання. Поєднання Ентерожерміна® з ОРТ є безпечним та добре переноситься.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">(підпис)    Переслегіна Ірина Сергіївна  (І. І. Б.)</p>

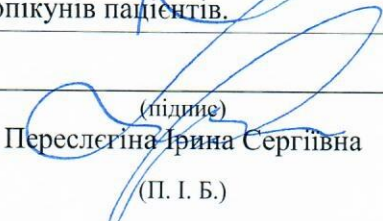
Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,  
що подаються  
на державну реєстрацію (перереєстрацію), а  
також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ  
про клінічне випробування №6**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Vacillus clausii у лікуванні гострої позалікарняної діарей серед дітей на Філіппінах Ідентифікаційний номер дослідження: ENTER_L_02805 Назва дослідження: CODDLE
6. Фаза клінічного випробування	Не застосовується (неінтервенційне дослідження) Спостережне післяреєстраційне дослідження
7. Період проведення клінічного випробування	з 03.01.2007 по 04.10.2010

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Філіппіни
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 3000 Фактична: 3178
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність <i>Bacillus clausii</i> як доповнення до стандартної терапії гострої позалікарняної діареї вірусного походження або пов'язаної з прийомом антибіотиків.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите спостережне післяреєстраційне дослідження
12. Основні критерії включення	Немовлята або діти <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вік від 1 місяця до 19 років</li> <li>• Позалікарняна діарея вірусного походження або пов'язана з прийомом антибіотиків</li> <li>• Діарея, що триває менше 48 годин</li> <li>• Три або більше водянистих випорожнень протягом попередніх 24 годин</li> <li>• Батьки чи опікуни яких надали письмову інформовану згоду.</li> <li>• Підписана форма згоди (для пацієнтів віком від 7 років)</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Рекомендована доза <i>Bacillus clausii</i> (Ентерожерміна®) для немовлят та дітей віком від 1 місяця до 11 років становила 1–2 флакони на добу у вигляді оральної суспензії. Починаючи з 12-річного віку, рекомендована доза становить 2–3 флакони на добу. Приймати слід перорально протягом 5–7 днів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується (неінтервенційне дослідження)
15. Супутня терапія	Не застосовується (неінтервенційне дослідження)
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується (неінтервенційне дослідження)

	<p>Критерії ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тривалість діареї, яка відлічується від першого прийому досліджуваного препарату до першої появи рідких випорожнень з подальшими двома послідовними нормальними випороженнями.</li> <li>• Середня кількість випорожнень на добу</li> <li>• Зникнення симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, біль у животі)</li> <li>• Загальна оцінка прийнятності на думку батьків (відмінна, хороша, задовільна, погана)</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Повідомлення про небажані явища, отримані за запитом
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Ми включили 3178 пацієнтів віком від 1 місяця до 19 років, які страждали на позалікарняну діарею вірусного походження (88,3 %) та діарею, пов'язану з прийомом антибіотиків (4,09 %). Співвідношення пацієнтів чоловічої та жіночої статі становило 1,2 : 1 із середнім віком 2 роки. На вихідному рівні госпіталізовані пацієнти також зазнавали блювання (43,7 %), біль у животі (25,17 %), нудоту (15,64 %) та здуття живота (12,37 %). У пацієнтів випороження були водянистими (81,37 %), рідкими (44,18 %), слизовими (8,56 %) і кров'янистими (0,66 %). Тільки у одного відсотка пацієнтів були сформовані випороження на вихідному рівні. Середня кількість епізодів діареї на початку дослідження становила 5 на день.</p>
20. Результати ефективності	<p>Ефективність</p> <p>У вісімдесяти шести відсотків (2534) пацієнтів діарея зникла протягом 7 днів лікування. Ми спостерігали медіану тривалості діареї 3 дні. Близько 3 відсотків (97) вирішилися в перший</p>

	<p>день лікування, 19,65 % на другий день, 29,66 % на третій день, 17,49 % на четвертий день, 10,7 % на п'ятий день, 4,94 % на шостий день та 1,13 % на останній день лікування.</p> <p>Кількість епізодів діареї також зменшувалася з кожним днем лікування від середньої кількості 5 епізодів на день до лише одного разу на день, починаючи з п'ятого дня лікування. Подібним чином, поява симптомів з боку шлунково-кишкового тракту значно зменшилася від вихідного рівня до кінця лікування. Частота виникнення нудоти знизилася з 15,5 % до 2,91 %, здуття живота з 12,31 % до 1,95 %, блювання з 44,2 % до 4,97 % та болю в животі з 25,21 % до 2,81 % при <math>p &lt; 0,0001</math>.</p> <p>Загальна оцінка лікування була хорошою (10,5 %), дуже хорошою (56,7 %) та відмінною (30,4 %).</p>
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні випадки небажаних явищ були зареєстровані у 3 пацієнтів. Частота небажаних явищ становила 0,09 %. Спостерігалися випадки блювання, еритематозних висипань та зміни кольору випорожнень від легкого до помірного ступеня тяжкості. До кінця дослідження всі пацієнти одужали без ускладнень.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження підтвердило хороший профіль безпеки та переносимості препарату Ентерожерміна®, а також його ефективність як допоміжного засобу при лікуванні як вірусного гастроентериту, так і гастроентериту, пов'язаного з антибіотикотерапією. Він одночасно отримав глобальну оцінку 87,04 % від «дуже добре» до «відмінно» від батьків і опікунів пацієнтів.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">(підпис)    Переслегіна Ірина Сергіївна  (П. І. Б.)</p>

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

(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №7**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проходила або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження з оцінки фармакокінетичного профілю у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі, що порівнювало дві форми оральних суспензій <i>Bacillus clausii</i> : препарат Ентерожерміна® 2 x 10 <sup>9</sup> спор 2 р/добу у порівнянні з препаратом Ентерожерміна® Форте 4 x 10 <sup>9</sup> спор 1 р/добу  Ідентифікаційний номер дослідження: ENTER_L_05572  Назва дослідження: EGKINETIC4
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 30.05.2011 по 04.08.2011

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 18 Фактична: 22
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Головна мета</b></p> <p>Головна мета дослідження полягала в порівнянні фармакокінетичного профілю двох лікарських форм <i>V. clausii</i> та схем дозування (Ентерожерміна® оральна суспензія, що містить <math>2 \times 10^9</math> спор, 2 р/добу у порівнянні з Ентерожерміна® Форте <math>4 \times 10^9</math> спор 1 р/добу).</p> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити виживання/стійкість спор <i>V. clausii</i> (Ентерожерміна®) у кишечнику здорових добровольців шляхом порівняння кількості бактерій (спор та вегетативних форм) у фекаліях між двома лікарськими формами.</li> <li>• Оцінити безпеку досліджуваних препаратів (ДП).</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове національне перехресне порівняльне рандомізоване відкрите дослідження.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки європеїдної раси у віці від 18 до 45 років; ІМТ від 19 до 28 кг/м <sup>2</sup> ; артеріальний тиск і пульс, а також лабораторні показники в межах норми; регулярне спорожнення кишечника (щоденне випорожнення); негативний тест на вагітність та використання високоефективних методів контрацепції для жінок; письмова інформована згода; відповідна дієта.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ентерожерміна® (спори <i>V. clausii</i> ) $4 \times 10^9$ спор у флаконах, для орального прийому,

	для прийому один раз на добу, одноденний прийом
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ентерожерміна® (спори <i>V. clausii</i> ) 2 x 10 <sup>9</sup> спор у флаконах, для орального прийому, для прийому два рази на добу, одноденний прийом
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Основний кінцевий показник:</b></p> <p>Первинною змінною дослідження була оцінка профілю фармакокінетики (ФК), яка ґрунтувалася на щоденному вимірюванні КУО спор/вегетативних форм, що виводяться з калом, доки не виявляли відсутність діючої речовини.</p> <p><b>Другорядні кінцеві показники:</b></p> <p>Вторинною змінною ефективності була медіана часу виживання/присутності для спор та вегетативних форм.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, лабораторні показники (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ліпідний профіль, показники електролітів) та основні показники організму (маса тіла, ІМТ, артеріальний тиск та частота серцевих скорочень).
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Одинадцять досліджуваних були рандомізовані для отримання послідовності Ентерожерміна® 2 x 10 <sup>9</sup> спор 2 р/добу → Ентерожерміна® 4 x 10 <sup>9</sup> спор 1 р/добу (група E2 2 р/добу → E4 1 р/добу надалі), а інші 11 були рандомізовані для отримання послідовності Ентерожерміна® 4 x 10 <sup>9</sup> спор 1 р/добу → Ентерожерміна® 2 x 10 <sup>9</sup> спор 2 р/добу (група E4 1 р/добу → E2 2 р/добу



	<p>надалі). Один досліджуваний з групи послідовності E2 2 р/добу → E4 1 р/добу передчасно припинив дослідження через порушення протоколу (прийом забороненого лікарського засобу).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Середня (<math>\pm</math> СВ) кількість спорових форм, виражена як AUC<sub>0-t</sub>, становила <math>11,51 \pm 6,30</math> (медіана 10,48) в E2 2 р/добу та <math>9,31 \pm 2,34</math> (медіана 8,97) в E4 1 р/добу. Профіль AUC був схожим для двох лікарських форм Ентерожерміна® в цілому та протягом двох періодів дослідження.</p> <p>Аналогічним чином, денна крива кількості спороутворювальних форм двох лікарських форм Ентерожерміна® накладалася в цілому та протягом двох періодів дослідження (також див. рисунок). Описова статистика показала лише дещо вищу медіану та середні значення на 2-й день у групі E4 1 р/добу у порівнянні з групою E2 2 р/добу (ймовірно, через різний режим дозування: 1 р/добу у порівнянні з 2 р/добу), і зворотні значення на 3-й день, з аналогічними результатами двох лікарських форм в інші дні.</p> <p>Функція розподілу виживання двох лікарських форм була подібною. Оцінка виживаності спор за кривими Каплана-Мейєра показала середню (<math>\pm</math> СП) виживаність <math>7,58 \pm 0,50</math> дня (медіана: 7,95 дня; 95% ДІ: 6,00 до 8,00) в групі E2 2 р/добу та <math>8,45 \pm 0,66</math> дня (медіана: 8,40 дня); 95% ДІ: від 6,00 до 9,40) в групі E4 1 р/добу.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Небажані явища, що виникли в ході лікування, були зареєстровані у 11 досліджуваних. Однак жодне з них не вважалося пов'язаним з лікуванням, не було серйозним або важким, та не призвело до передчасного припинення участі у дослідженні.</p> <p>Результати лабораторних показників (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз</p>

	<p>крові, ліпідний профіль та параметри електролітів) не показали клінічно значущих змін від вихідного рівня до кінця дослідження. Жодних істотних змін основних показників організму (маса тіла, ІМТ, артеріальний тиск та частота серцевих скорочень) в порівнянні з попереднім лікуванням не спостерігалось для жодної з лікарських форм.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Фармакокінетичний профіль нещодавно розробленої лікарської форми оральної суспензії Ентерожерміна® Форте (4 x 10<sup>9</sup> спор В. clausii для прийому 1 р/добу) подібний до того, що спостерігається у нинішній лікарській формі оральної суспензії Ентерожерміна® (2 x 10<sup>9</sup> спор В. clausii для прийому 2 р/добу). Накладення АUC та профілю денної кривої спорових форм спостерігали для двох лікарських форм до 8-го дня після введення дози. Профіль виживання/стійкості спор В. clausii (Ентерожерміна®) у кишечнику здорових добровольців не відрізнявся між двома лікарськими формами. Обидві лікарські форми препарату Ентерожерміна® добре переносилися з точки зору небажаних явищ, лабораторних показників та основних показників організму.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">(підпис) Переслегіна Ірина Сергіївна (П. І. Б.)</p>

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

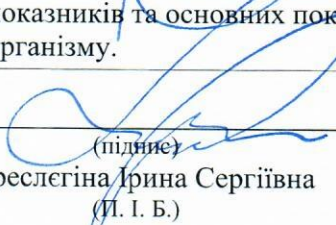
**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №8**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження з оцінки фармакокінетичного профілю у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі, що порівнювало дві лікарські форми <i>Bacillus clausii</i> : капсули Ентерожерміна® 2 x 10 <sup>9</sup> спор для прийому 3 р/добу у порівнянні порошком для оральної суспензії Ентерожерміна 6 x 10 <sup>9</sup> спор у саше для прийому 1 р/добу. Ідентифікаційний номер дослідження: ENTER_L_05682 Назва дослідження: EGKINETIC6
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 26.08.2011 по 11.11.2011

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 18 Фактична: 22
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Головна мета</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Головна мета дослідження полягала в порівнянні фармакокінетичного профілю двох лікарських форм <i>B. clausii</i> та схем дозування (капсули Ентерожерміна, що містять <math>2 \times 10^9</math> спор, для прийому 3 р/добу у порівнянні з порошком для оральної суспензії Ентерожерміна <math>6 \times 10^9</math> спор 1 р/добу).</li> </ul> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити виживання/стійкість спор <i>B. clausii</i> (Ентерожерміна) у кишечнику здорових добровольців шляхом порівняння кількості бактерій (спор та вегетативних форм) у фекаліях між двома лікарськими формами.</li> <li>Оцінити безпеку досліджуваних препаратів (ДП).</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове національне перехресне порівняльне рандомізоване відкрите дослідження.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>Чоловіки та жінки європеїдної раси у віці від 18 до 45 років; ІМТ від 19 до 28 кг/м<sup>2</sup>; артеріальний тиск і пульс, а також лабораторні показники в межах норми; регулярне спорожнення кишечника (щоденне випорожнення); негативний тест на вагітність та використання високоефективних методів контрацепції для жінок; письмова інформована згода; відповідна дієта.</li> </ul>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ентерожерміна (спори <i>V. clausii</i> ) $6 \times 10^9$ спор, для прийому один раз на добу (саше), для перорального прийому, для прийому один раз на добу, одноденний прийом
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ентерожерміна (спори <i>V. clausii</i> ) $2 \times 10^9$ спор у флаконах, для орального прийому, для прийому 3 рази на добу, одноденний прийом
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Основний кінцевий показник:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Первинною змінною дослідження була оцінка профілю фармакокінетики (ФК), яка ґрунтувалася на щоденному вимірюванні КУО спор/вегетативних форм, що виводяться з калом, доки не виявляли відсутність діючої речовини.</li> </ul> <p><b>Другорядні кінцеві показники:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вторинною змінною ефективності була медіана часу виживання/присутності для спор та вегетативних форм.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Небажані явища, лабораторні показники (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ліпідний профіль, показники електролітів) та основні показники організму (маса тіла, ІМТ, артеріальний тиск та частота серцевих скорочень).</li> </ul>
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Одинадцять досліджуваних були рандомізовані для отримання послідовності капсули Ентерожерміна® $2 \times 10^9$ спор 3

	<p>р/добу → саше Ентерожерміна® 6 x 10<sup>9</sup> спор 1 р/добу (група ЕС 2 3 р/добу → ЕС 6 1 р/добу надалі) та інші 11 були рандомізовані для отримання послідовності саше Ентерожерміна® 6 x 10<sup>9</sup> спор 1 р/добу → капсули Ентерожерміна® 2 x 10<sup>9</sup> спор 3 р/добу (група ЕС 6 1 р/добу → ЕС 2 3 р/добу надалі). Жоден з досліджуваних не припинив участь у дослідженні передчасно.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Середнє значення (± СВ) спорових форм, виражене як AUC<sub>0-t</sub>, становило 12,92 ± 8,70 (медіана 13,26) у групі ЕС 2 3 р/добу та 12,80 ± 8,65 (медіана 10,22) у групі ЕС 6 1 р/добу. Профіль AUC був схожим для двох лікарських форм Ентерожерміни в цілому та протягом двох періодів дослідження.</p> <p>Аналогічним чином, денна крива кількості спороутворювальних форм двох лікарських форм Ентерожерміни накладалася в цілому та протягом двох періодів дослідження.</p> <p>Описова статистика показала лише дещо вищу медіану та середні значення на 2-й день у групі ЕС 6 1 р/добу у порівнянні з групою ЕС 2 3 р/добу (ймовірно, через різний режим прийому: 1 р/добу у порівнянні з 3 р/добу), а на 3-й день — зворотні значення.</p> <p>Функція розподілу виживання двох лікарських форм була подібною. Оцінка виживання спор за кривими Каплана-Мейєра показала середню (± СП) виживаність 8,81 ± 0,59 днів (медіана: 9,10 днів; 95% ДІ: 6,10 до 10,50) у групі ЕС 2 3 р/добу та 9,01 ± 0,65 дня (медіана: 8,20 дня) ; 95% ДІ: від 6,50 до 11,50) з ЕС 6 1 р/добу.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Небажані явища, що виникли в ході лікування, були зареєстровані у 9 досліджуваних. Однак жодне з них не вважалося пов'язаним з лікуванням, не було серйозним або важким, та не призвело до передчасного припинення участі у дослідженні.</p>

	<p>Результати лабораторних показників (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ліпідний профіль та параметри електролітів) не показали клінічно значущих змін від вихідного рівня до кінця дослідження. Жодних істотних змін основних показників організму (маса тіла, ІМТ, артеріальний тиск та частота серцевих скорочень) в порівнянні з попереднім лікуванням не спостерігалось для жодної з лікарських форм.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Фармакокінетичний профіль нещодавно розробленої оральної лікарської форми Ентерожерміна® (саше, що містять <math>6 \times 10^9</math> спор <i>V. clausii</i> для прийому 1 р/добу) подібний до того, що спостерігається у нинішній лікарській формі оральних капсул Ентерожерміна (<math>2 \times 10^9</math> спор <i>V. clausii</i> для прийому 3 р/добу).</p> <p>Накладення AUC та профілю денної кривої спорових форм спостерігали для двох лікарських форм до 8-го дня після введення дози.</p> <p>Профіль виживання/стійкості спор <i>V. clausii</i> (Ентерожерміна®) у кишечнику здорових добровольців не відрізнявся між двома лікарськими формами.</p> <p>Обидві лікарські форми препарату Ентерожерміна® добре переносилися з точки зору небажаних явищ, лабораторних показників та основних показників організму.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;">         (підпис)        Переслегіна Ірина Сергіївна        (І. І. Б.)     </p>

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

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №9**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження з оцінки фармакокінетичного профілю у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі, що порівнювало дві лікарські форми <i>Bacillus clausii</i> для прийому один раз на добу: порошок Ентерожерміна® $6 \times 10^9$ спор для оральної суспензії та оральний порошок <i>Bacillus clausii</i> $6 \times 10^9$ спор в саше  Ідентифікаційний номер дослідження: ENTERL07650  Назва дослідження: EGKINETIC6OP
6. Фаза клінічного випробування	I фаза

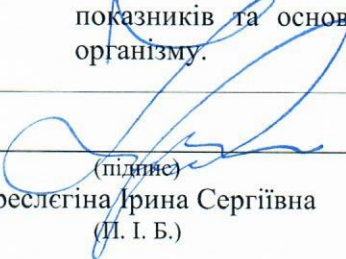


7. Період проведення клінічного випробування	з 09.10.2015 по 04.01.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 Фактична: 30
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Головна мета</b></p> <p>Основною метою дослідження було порівняння фармакокінетичного профілю двох лікарських форм <i>V. clausii</i> для прийому один раз на добу (порошок спор Ентерожерміна® <math>6 \times 10^9</math> для оральної суспензії (стандартна лікарська форма) та оральний порошок <i>V. clausii</i> <math>6 \times 10^9</math> у саше (досліджувана лікарська форма)).</p> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка виживання/стійкості спор <i>V. clausii</i> у кишечнику здорових добровольців шляхом порівняння кількості бактерій (спор) у фекаліях між двома препаратами.</li> <li>• Оцінка безпеки досліджуваних лікарських засобів (ДЛЗ) відповідно до правил компанії «Санофі» та Європейського регламенту з фармаконагляду.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите рандомізоване перехресне дослідження з двома послідовностями, двома періодами та двома видами лікування
12. Основні критерії включення	Досліджувані чоловічої та жіночої статі; вік від 18 до 45 років; європеїдна етнічна група. Індекс маси тіла (ІМТ) від 19 до 28 кг/м <sup>2</sup> , стабільний протягом останніх 6 місяців.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ентерожерміна® (спори <i>V. clausii</i> ) $6 \times 10^9$ спор, для прийому один раз на добу (порошок для перорального застосування), одноденний прийом
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ентерожерміна® (спори <i>V. clausii</i> ) $6 \times 10^9$ спор, для прийому один раз на добу (порошок для приготування суспензії для перорального застосування), одноденний прийом
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Основний кінцевий показник:</b></p> <p>Первинною змінною дослідження була оцінка фармакокінетичного (ФК) профілю, основана на щоденному вимірі КУО спорових форм, виведених з фекаліями, аж до зникнення <i>V. clausii</i> з фекалій. Вимірювання КУО спор, виведених з фекаліями, тривало максимум 18 днів після першого та другого періодів лікування.</p> <p><b>Другорядні кінцеві показники:</b></p> <p>Переносимість та безпечність двох лікарських форм спор <i>V. clausii</i> оцінювали шляхом реєстрації небажаних явищ та вимірювань лабораторних показників і основних показників організму.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, лабораторні показники (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ліпідний профіль, показники електролітів) та основні показники організму (маса тіла, ІМТ, артеріальний тиск та частота серцевих скорочень).
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Загальний набір аналізу безпеки включав 19 чоловіків та 11 жінок. Середній вік у двох послідовностях лікування був подібним. Всі досліджувані належали до європеоїдної етнічної групи.
20. Результати ефективності	<p>Протягом двох періодів дослідження AUC (логарифмічно перетворені значення) спорових форм були подібними для двох лікарських форм V. clausii загалом та окремо. Середнє (<math>\pm</math> СВ) логарифмічно перетворене значення AUC становило <math>1104,69 \pm 315,98</math> КУО/г (медіана 1071,68 КУО/г) для досліджуваної лікарської форми та <math>1101,47 \pm 340,38</math> КУО/г (медіана 1159,86 КУО/г) для стандартної лікарської форми. Стах (логарифмічно перетворені значення) та tmax кількості спор також були аналогічними для двох лікарських форм. Середнє (<math>\pm</math> СВ) логарифмічно перетворене значення Стах становило <math>6,70 \pm 0,24</math> КУО/г (медіана 6,72 КУО/г) для досліджуваної лікарської форми та <math>6,78 \pm 0,44</math> КУО/г (медіана 6,88 КУО/г) для стандартної лікарської форми. Середнє (<math>\pm</math> СВ) значення tmax становило <math>42,2 \pm 22,5</math> години (медіана 32,0 години) для досліджуваної лікарської форми та <math>46,0 \pm 25,6</math> годин (медіана 36,0 години) для стандартної лікарської форми.</p> <p>Добовий профіль кривої кількості спор був подібним у двох лікарських формах (загалом та у двох періодах дослідження) до 15-го дня, коли у меншості досліджуваних все ще можна було виявити спори у фекаліях. Фактично, оцінка профілю кривої, отриманого з двома лікарськими формами за останні кілька днів збору фекалій, може бути погіршена через малу кількість досліджуваних зі спорами V. clausii у їхніх зразках фекалій.</p> <p>Усі 29 досліджуваних у популяції для оцінки ефективності досягли значення кількості</p>

	<p>спор <math>\geq 105/\text{г}</math> КУО/г за обидва періоди дослідження.</p> <p>Оцінка виживання/стійкості спор <i>V. clausii</i> в кишечнику здорових добровольців у порівнянні лікування за кривими Каплана-Мейєра показала порівнянний профіль з двома лікарськими формами, без істотних відмінностей у середньому часі виживання, який становив 12,0 днів (95 % ДІ: від 10,0 до 13,0 днів) для досліджуваної лікарської форми та 12,0 днів (95 % ДІ: від 8,0 до 14,0 днів) для стандартної лікарської форми. Медіана часу досягнення значення кількості спор <math>\geq 104/\text{г}</math> або <math>\geq 105/\text{г}</math> також була аналогічною для двох лікарських форм.</p>
21. Результати безпеки	<p>Обидві лікарські форми <i>V. clausii</i> добре переносилися. У жодній досліджуваній групі не було небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням, та серйозних небажаних явищ, та жодне небажане явище не призвело до передчасного припинення дослідження. На думку дослідника, усі небажані явища, зареєстровані у всіх учасників дослідження, були не пов'язані з досліджуваним препаратом. Результати лабораторних показників (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ліпідний профіль, показники електролітів та аналіз сечі) не показали клінічно значущих змін від вихідного рівня до кінця дослідження, а також істотних змін від попереднього лікування щодо основних показників організму (маса тіла, ІМТ, артеріальний тиск та частота серцевих скорочень) з будь-якою лікарською формою.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>На закінчення, основні результати цього дослідження показали, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фармакокінетичний профіль (AUC, максимальна концентрація та час до максимальної концентрації спор) нещодавно розробленої</li> </ul>

	<p>досліджуваної лікарської форми спор <i>V. clausii</i> (оральний порошок спор <i>V. clausii</i> <math>6 \times 10^9</math>) подібний до того, що спостерігається у нинішній стандартній лікарській формі Ентерожерміни (порошок спор <i>V. clausii</i> <math>6 \times 10^9</math> для оральної суспензії), обидві приймаються одноразово за рандомізованими послідовностями.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• З двома лікарськими формами спостерігали накладений профіль денної кривої спорових форм.</li><li>• Профіль виживання/стійкості спор <i>V. clausii</i> у кишечнику здорових добровольців не відрізнявся між двома лікарськими формами.</li><li>• Обидві лікарські форми спор <i>V. clausii</i> добре переносилися з точки зору небажаних явищ, лабораторних показників та основних показників організму.</li></ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"> (підпис) Переслегіна Ірина Сергіївна (Д. І. Б.)</p>

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

(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №10**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Bacillus clausii у лікуванні гострої позалікарняної діареї серед дітей в Латинській Америці Ідентифікаційний номер дослідження: ENTERR06929 Назва дослідження: CADILAC
6. Фаза клінічного випробування	IV фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 18.07.2014 по 07.01.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Бразилія, Колумбія, Гватемала, Мексика, Перу, Венесуела

9. Кількість досліджуваних	Запланована: 759 Фактична: 627
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Головна мета</b></p> <p>Продемонструвати ефективність лікування пробіотичним штамом <i>Bacillus clausii</i> (Етерожерміна®) у поєднанні з оральною регідраційною терапією (ОРТ) впродовж 5 днів протягом тривалості гострої позалікарняної діареї у дітей в Латинській Америці. Тривалість діареї рахуватимуть від дати та часу першого прийому препарату Етерожерміна® до дати та часу першої появи рідких випорожнень, а потім двох послідовних нормальних випорожнень.</p> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити клінічну безпеку застосування препарату Етерожерміна® при гострій діареї у дітей за допомогою звітів про небажані явища і фізикального огляду та продемонструвати його ефективність щодо: частоти випорожнень, консистенції випорожнень та кількості епізодів блювання.</li> <li>• Оцінити загальну глобальну оцінку батьків.</li> <li>• Оцінити безпеку та ефективність препарату Етерожерміна® у пацієнтів з гострим гастроентеритом (ГГЕ) з позитивними результатами аналізу на норовірус.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Регіональне проспективне багатоцентрове відкрите нерандомізоване дослідження, що включає немовлят або дітей з гострою позалікарняною діареєю.
12. Основні критерії включення	Діти віком від 6 місяців до 5 років з гострою позалікарняною діареєю (> 3 рідких або водянистих випорожнень, що виникають протягом 24 годин) тривалістю менше 48 годин з клінічними показаннями ОРТ за формулою, описаною у протоколі

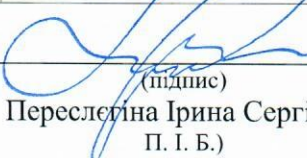
	дослідження, чий батьки або законні опікуни підписали письмову інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Флакони препарату Ентерожерміна® 5 мл, що містить водну суспензію 2 мільярдів спор <i>Bacillus clausii</i> , для перорального прийому, двічі на добу
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутні
15. Супутня терапія	Оральна регідраційна терапія (ОРТ): лікарська форма з низькою осмолярністю, загальна концентрація речовин 245 ммоль/л = глюкоза (75 ммоль/л) + натрій (75 ммоль/л) + калій (20 ммоль/л) + цитрат (10 ммоль/л) + хлорид (65 ммоль/л)
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Основний кінцевий показник:</b></p> <p>Середня тривалість діареї (у годинах) визначається як проміжок часу між першим прийомом препарату Ентерожерміна® та першою появою рідкого (або водянистого) випорожнення, за яким слідує два послідовних нормальних випорожнення.</p> <p><b>Другорядні кінцеві показники:</b></p> <p>Середня кількість випорожнень; кількість та відсоток випорожнень за частотою (немає, 1–3, 4–6, 7–10 та <math>\geq 10</math>); середня кількість випорожнень за консистенцією (нормальна, рідка та водяниста); середня кількість епізодів блювання; кількість та відсоток епізодів блювання за частотою (немає, 1–3, 4–6 та <math>\geq 6</math>); кількість та відсоток дітей за загальним станом (добрий, задовільний, поганий) згідно з даними батьків. Всі вони оцінювалися кожного дня (з 1-го по 5-й день). Середня тривалість діареї за результатами аналізу на норовірус (позитивний та негативний).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Аналіз безпеки ґрунтувався на всіх небажаних явищах, про які повідомлялося в щоденнику



	<p>пацієнта та оцінювалися лікарем. Дані, наведені в цьому звіті, включають небажані явища, що виникли в ході лікування, тобто явища, що відбулися протягом періоду лікування (визначається як час від першого прийому до останнього прийому препарату Ентерожерміна®, а також ті, які сталися під час залишкового періоду лікування (визначається як час від останнього прийому препарату Ентерожерміна® до візиту закінчення дослідження). За пацієнтами із серйозним небажаним явищем або небажаним явищем, що представляє особливий інтерес, слід спостерігати до зникнення симптомів, стабілізації або смерті, залежно від ситуації). Також була представлена частота потенційно клінічно значущого відхилення для пульсу, частоти дихання та температури залежно від конкретної вікової групи.</p>
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Більшість пацієнтів були хлопчиками (58,7 %), європеїдної раси (35,6 %) та середнім віком 2,2 року.
20. Результати ефективності	<p>Щодо основного кінцевого показника ефективності, середня тривалість діареї у популяції відповідно до протоколу становила 82,9 години (приблизно 3,5 дня), а 95 % довірчий інтервал склав [79,7–86,1] (приблизно 3,3–3,6 дня). Медіана часу за Капланом-Мейером становила 87,1 години (приблизно 3,6 дня). Враховуючи ІТТ-популяцію (другорядна кінцева точка ефективності), середня тривалість діареї становила 83,4 години, а 95 % довірчий інтервал склав [80,3–86,6]. Медіана часу за Капланом-Мейером становила 96,0 годин.</p> <p>Враховуючи пацієнтів, які пройшли аналіз на норовірус, середній час тривалості діареї становив 85,0 годин у позитивній групі та 82,6 години у негативній групі (приблизно 3,5 та 3,4 дня відповідно), згідно з t-критерієм</p>

	<p>Стьюдента різниця не є статистично значущою (<math>p = 0,646</math>).</p> <p>Щодо консистенції випорожнень, можна також відзначити, що середня кількість нормальних випорожнень зросла під час досліджуваного лікування (починаючи з 0,1 у 1-й день до 0,9 у 5-й день), тоді як середня кількість водянистих зменшилася (починаючи з 2,4 у 1-й день до 0,2 у 5-й день). Середня кількість рідких випорожнень була майже постійною.</p> <p>За словами батьків/опікунів, загальний стан вважався хорошим для 34,0 % дітей у 1-й день, цей відсоток збільшився до 91,7 % на 5-й день.</p> <p>Задовільний та поганий загальний стан спостерігався у 51,8 % та 14,2 % у 1-й день, цей показник знизився до 7,8 % та 0,5 % на 5-й день відповідно.</p>
21. Результати безпеки	<p>Протягом усього періоду дослідження п'ятдесят дев'ять (9,4 %) пацієнтів в цілому мали 75 небажаних явищ. Лише один (0,2 %) пацієнт мав серйозне явище, але воно не було пов'язане з досліджуваним лікарським засобом та не призвело до смерті. У двох (0,3 %) пацієнтів було 2 явища, які закінчилися остаточним припиненням прийому препарату Ентерожерміна®, включно з пацієнтом з серйозним небажаним явищем, яке також закінчилося остаточним припиненням ОРТ.</p> <p>Лише один (0,2 %) пацієнт мав серйозне явище (судоми) середнього ступеня вираженості, яке вимагало коригувального лікування/терапії та вважалось не пов'язаним з досліджуваним лікарським засобом, але призвело до припинення прийому як препарату Ентерожерміна®, так і ОРТ.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Це перше масштабне дослідження в Латинській Америці (<math>N = 627</math> оцінюваних пацієнтів), яке включало пацієнтів дитячого віку у реальних умовах зі стандартним лікуванням легкої діареї (сироватка для</p>

	<p>оральної регідратації + загальна орієнтація) та використанням пробіотику <i>Bacillus clausii</i> (Ентерожеміна® - компанія «Санофі»).</p> <p>Кінцеві показники ефективності базувалися на кількості випорожнень на день, тривалості діареї, консистенції випорожнень, епізодах блювання, загальному прийнятті дітьми препарату Ентерожерміна® та загальному стані дітей на одного з батьків/опікуна.</p> <p>Кількість випорожнень на день з кожним днем лікування демонструвала зменшення кількості від вихідного рівня до початку лікування (в середньому 5,6 випорожнення на вихідному рівні та 2,7 під час лікування), та навіть на кожен наступний день лікування (починаючи з 3,5 випорожнення у 1-й день до 1,8 випорожнення на 5-й день). Хоча був запланований будь-який статистичний висновок, провели дисперсійний аналіз (ANOVA) з повторними вимірюваннями, щоб перевірити відмінності в кількості випорожнень на день, від вихідного рівня до 5-го дня. Тест був значущим (<math>p &lt; 0,001</math>), а множинні порівняння (за методом Тьюкі) підтвердили прогресивне зменшення кількості випорожнень на день під час лікування (з 1-го по 5-й день) у порівнянні з вихідним рівнем. Середня тривалість діареї 82,9 години (приблизно 3,5 дня) зі значним зменшенням кількості випорожнень на день.</p> <p>Щодо консистенції випорожнень, можна також відзначити, що середня кількість нормальних випорожнень зросла під час досліджуваного лікування (починаючи з 0,1 у 1-й день до 0,9 у 5-й день), тоді як середня кількість водянистих зменшилася (починаючи з 2,4 у 1-й день до 0,2 у 5-й день). Середня кількість рідких випорожнень була майже постійною.</p> <p>Епізоди блювання також зменшилися з 0,9 епізоду на вихідному рівні до 0,6 епізоду протягом періоду лікування. Також можна відзначити, що епізоди блювання</p>
--	---

	<p>зменшувалися протягом кожного дня лікування, починаючи від середнього значення 0,3 епізоду у 1-й день до майже нульового на 5-й день.</p> <p>Враховуючи дві добові дози препарату Ентерожерміна®, було взято загалом 5936 флаконів, та для більшості з них (73,0 %) загальне сприйняття дітей було оцінено як відмінне. Вважалося, що діти добре сприймають 20,4 % застосованих флаконів, задовільно — 5,1 %, та незадовільно — тільки 1,5 % застосованих флаконів. Також було продемонстровано, що асоціація з пробіотиками не збільшує ризик розвитку небажаних явищ і чудово сприймається пацієнтами.</p> <p>За словами батьків/опікуна, загальний стан вважався хорошим для 34,0 % дітей у 1-й день, цей відсоток збільшився до 91,7 % на 5-й день. Задовільний та поганий загальний стан спостерігався у 51,8 % та 14,2 % у 1-й день, цей показник знизився до 7,8 % та 0,5 % на 5-й день відповідно.</p> <p>Дослідження також показало високий рівень вакцинації проти ротавірусу у досліджуваній популяції. Наскільки нам відомо, це дослідження також було першим дослідженням, яке вивчало наявність норовірусу в калі, і хоча поширеність позитивного результату була низькою, статистичної різниці між позитивною та негативною групами пацієнтів щодо основного кінцевого показника (тривалість діареї) не було.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Переслегіна Ірина Сергіївна П. І. Б.)</p>

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

(пункт 4 розділу IV)

### ЗВІТ про клінічне випробування №11

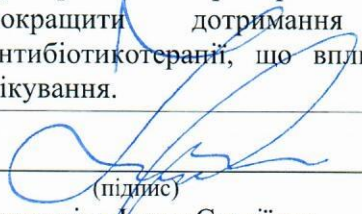
1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка ефективності препарату Ентерожерміна, 2 мільярди спор <i>Bacillus clausii</i> , щодо симптомів з боку шлунково-кишкового тракту у досліджуваних, що проходять антибіотикотерапію для знищення <i>Helicobacter pylori</i> : рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження в паралельних групах  Ідентифікаційний номер дослідження: ОТС 0202  Назва дослідження: ENT DUE
6. Фаза клінічного випробування	ІІІ фаза

7. Період проведення клінічного випробування	з 19.11.2001 по 19.07.2002
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 120 Фактична: 120
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Головна мета</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити ефективність застосування спор <i>Bacillus clausii</i>, стійких до комплексної антибіотикотерапії, щодо симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, спричинених антибіотикотерапією, для знищення шлункової інфекції, викликаной <i>Helicobacter pylori</i></li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах
12. Основні критерії включення	Пацієнти віком від 18 до 65 років, без симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, позитивні на шлункову інфекцію <i>Helicobacter pylori</i> , діагностовану за допомогою дихального тесту з С-сечовиною
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Оральна суспензія Ентерожерміна® 2 млрд/5 мл, по одному флакону 3 рази на добу протягом 2 тижнів
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нерозрізняване плацебо, по 1 флакону 3 рази на добу
15. Супутня терапія	Подвійна антибіотикотерапія, що виключає <i>Helicobacter pylori</i> (кларитроміцин 500 мг × 2 рази на добу та амоксицилін 1 г × 2 рази на добу) + інгібітор протонного насоса

	(рабепразол 20 мг/2 рази на добу) протягом 7 днів.
16. Критерії оцінки ефективності	Щоденник пацієнта для оцінки симптомів з боку шлунково-кишкового тракту
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінюється шляхом виявлення небажаних явищ та вимірювання основних фізіологічних показників організму
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Шістдесят пацієнтів (чоловіки/жінки 33/27, середній вік $46,2 \pm 12,83$ ) були випадковим чином віднесені до групи лікування, тоді як шістдесят пацієнтів (чоловіки/жінки 25/35, середній вік $43,1 \pm 13,36$ ) були випадково віднесені до групи плацебо.
20. Результати ефективності	<p>Лікування препаратом Ентерожерміна® було ефективнішим, ніж плацебо, щодо таких симптомів: нудота, діарея, біль у епігастральній ділянці та порушення смаку.</p> <p>Аналіз поширеності симптомів.</p> <p>Частота виникнення симптомів нудоти, болі в епігастрії та діареї протягом першого тижня дослідження в групі Ентерожерміна була значно нижчою, ніж у групі плацебо, як у популяції відповідно до протоколу (24,0 % у порівнянні з 48,0 %, <math>p = 0,012</math>; 44,0 % у порівнянні з 64,0 %, <math>p = 0,045</math>; 10,0 % у порівнянні з 30,0 %, <math>p = 0,012</math>, відповідно) і в ІТТ-популяції (25,9 % у порівнянні з 50,0 %, <math>p = 0,011</math>; 44,4 % у порівнянні з 65,4 %, <math>p = 0,030</math>; 9,3 % у порівнянні з 30,8, <math>p = 0,006</math> відповідно). Різниця у частоті нудоти залишалася статистично значущою на другому тижні, тоді як відмінності порівняно з плацебо на межі статистичної значущості також очевидні щодо симптомів порушень смаку та шкірного висипу.</p>

	<p>Аналіз щоденних симптомів.</p> <p>В цілому в обох групах лікування спостерігалось зменшення як ступеня вираженості, так і частоти різних симптомів; з часом не було виявлено жодних відмінностей у кількох проявах блювання, закрепів та висипань. Для кожного лікування в щоденнику записувалася тільки одна взаємодія для симптому діареї.</p> <p>У порівняльному аналізі методів лікування інтенсивність нудоти та діареї в групі Ентерожерміна була значно нижчою, ніж у групі плацебо (популяція відповідно до протоколу: <math>p = 0,006</math> та <math>p = 0,024</math>; ІТТ-популяція: <math>p = 0,018</math> та <math>p = 0,010</math> відповідно), як і частота появи тих самих двох симптомів (популяція відповідно до протоколу: <math>p = 0,019</math> та <math>p = 0,018</math>; ІТТ-популяція: <math>p = 0,048</math> та <math>p = 0,008</math> відповідно); різниця між методами лікування щодо частоти порушення смаку також є статистично значущою у популяції відповідно до протоколу (<math>p = 0,044</math>).</p> <p>Дані, що стосуються загальної думки про переносимість, яка є більш сприятливою у групі пацієнтів, які отримували препарат Ентерожерміна, порівняно з групою плацебо, досягають значень <math>\chi^2</math>-квдрата, близьких до значущості (популяція відповідно до протоколу: <math>p = 0,07</math>; ІТТ-популяція: <math>p = 0,05</math>) на другому тижні.</p>
21. Результати безпеки	<p>Частка пацієнтів, які повідомляли про небажані явища, становила 5,3 % для Ентерожерміна® та 7,0 % для плацебо. У групі Ентерожерміна® зафіксовано один випадок кожного з наступних небажаних явищ: біль у животі, набряк, мігрень, шкірний висип та смолисті випорожнення. У групі плацебо стався один випадок кожного з наступних явищ: біль у животі, сильна застуда, грип, нудота та шкірний висип.</p>



	У кожному випадку зв'язок з активним лікуванням (Ентерожерміна®) завжди виключався.
22. Висновок (заклучення)	На закінчення було показано, що препарат Ентерожерміна® ефективний у зменшенні основних симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних зі специфічною антибіотикотерапією для знищення <i>Helicobacter pylori</i> . Цей ефект, який підтверджує пробіотичну активність, вже продемонстровану препаратом Ентерожерміна® в попередніх дослідженнях, ймовірно, походить від позитивної взаємодії між <i>Bacillus clausii</i> та кишковою екосистемою. Тому лікування препаратом Ентерожерміна® також може покращити дотримання пацієнтами антибіотикотерапії, що впливає на успіх лікування.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Переслегіна Ірина Сергіївна (Д. І. Б.)</p>

## Додаток 30

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

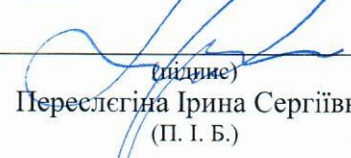
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ  
про клінічне випробування №12**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Ентерожерміна 2 мільярди спор <i>Bacillus clausii</i> , суспензія у флаконах у порівнянні з капсулами: перехресне дослідження біоеквівалентності з рандомізацією послідовностей, стратифікованих за статтю  Ідентифікаційний номер дослідження: OTC 0203  Назва дослідження: BIOENT
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 21.06.2002 по 22.09.2002
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія

9. Кількість досліджуваних	Запланована: 20 Фактична: 21
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Головна мета</b></p> <p>Оцінити біоеквівалентність між двома лікарськими формами - флакон Ентерожерміна та капсули Ентерожерміна® 2 млрд спор.</p> <p><b>Вторинна ціль</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити виживання/стійкість спор <i>B. clausii</i> в складі препарату Ентерожерміна в кишечнику здорових добровольців</li> <li>• Оцінити здатність спор <i>B. clausii</i> в складі препарату Ентерожерміна проростати в кишковому тракті</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове перехресне рандомізоване дослідження зі стратифікацією за статтю
12. Основні критерії включення	20 здорових добровольців (10 досліджуваних чоловічої статі та 10 досліджуваних жіночої статі) у віці від 18 до 40 років, що брали участь у клінічних дослідженнях, що підтверджують стан їхнього здоров'я шляхом фізичного огляду, проведеного клінічним дослідником
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ентерожерміна® 2 млрд спор <i>Bacillus clausii</i> , тверда капсула, 3 капсули, які приймаються одноразово
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ентерожерміна® 2 млрд спор <i>Bacillus clausii</i> , флакон для орального прийому, 3 флакони, які приймаються одноразово
15. Супутня терапія	Відсутні
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загальна кількість знищених спор/вегетативних форм</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC0-t: площа під кривою від часу лікування до повної відсутності вимірюваних величин, обчислена за допомогою трапецієподібного методу. Цей параметр був розрахований з використанням КУО х загальна маса фекалій.</li> <li>• Cmax: максимальне значення КУО х загальна маса фекалій</li> <li>• Tmax: час до Cmax</li> <li>• Медіана часу виживання/наявність спор/вегетативних форм у фекаліях</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка шляхом оцінки небажаних явищ
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Шістдесят пацієнтів (чоловіки/жінки 33/27, середній вік $46,2 \pm 12,83$ ) були випадковим чином віднесені до групи лікування, тоді як шістдесят пацієнтів (чоловіки/жінки 25/35, середній вік $43,1 \pm 13,36$ ) були випадково віднесені до групи плацебо.
20. Результати ефективності	<p>Значення вилучених КУО виявилось порівнянним для двох лікарських форм, а співвідношення між двома значеннями становило 1,2, з 90 % довірчим інтервалом, рівним 0,84–1,71 (флакони: спори <math>1,9 \times 10^9</math>, вегетативні форми <math>1,4 \times 10^9</math>; капсули : спори <math>1,9 \times 10^9</math>, вегетативні форми <math>2,0 \times 10^9</math>).</p> <p>Співвідношення капсули/ флакони та відносний 90 % довірчий інтервал для змінної AUC виявилися еквівалентними 1,18, 0,83–1,69.</p> <p>Також для максимального значення вилучених КУО (Cmax) обидві лікарських форми виявилися порівнянними (флакони: спори <math>1,2 \times 10^9</math>, вегетативні форми <math>0,9 \times 10^9</math>; капсули: спори <math>1,2 \times 10^9</math>, вегетативні форми <math>1,3 \times 10^9</math>).</p> <p>Аналіз tmax не показав жодних значущих відмінностей між двома лікарськими</p>

	<p>формами, а медіана значення перебувала у діапазоні між 46 та 48 годинами.</p> <p>Медіана часу виживання/присутності спор/вегетативних форм у фекаліях виявилася ідентичною (флакони: спори 214 години, вегетативні форми 214 години; капсули: спори 190,9 години, вегетативні форми 190,9 години) та суттєво не відрізнялася між двома лікарськими формами (для спор <math>P = 0,318</math>; для вегетативних форм <math>P = 0,267</math>). Час до появи спор/вегетативних форм у фекаліях вперше після введення препарату Ентерожерміна становив від 1 до 3 днів для обох лікарських форм.</p> <p>Модель дисперсійного аналізу для перехресного дизайну не виявила значного впливу послідовності, статі, елемента (спори або вегетативні форми) та лікарської форми для деяких з розглянутих змінних, тоді як для всіх змінних було доведено вплив періоду.</p>
21. Результати безпеки	<p>Застосування препарату Ентерожерміна® в разовій дозі 6 мільярдів спор <i>V. clausii</i> не призвело до розвитку будь-яких небажаних явищ для жодної з двох досліджуваних лікарських форм.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>На закінчення, за допомогою кінетичної поведінки <i>V. clausii</i> дослідження дозволило підтвердити ідентичність твердих капсул Ентерожерміна® та флаконів (Ентерожерміна® 2 млрд /5 мл оральної суспензії) і дало змогу встановити виживання <i>V. clausii</i> при проходженні через шлунково-кишковий тракт, дійшовши гіпотези, що вони можуть проростати при проходженні через кишечник.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">         (підпис)        Переслегіна Ірина Сергіївна        (П. І. Б.)     </p>

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

(пункт 4 розділу IV)

### ЗВІТ про клінічне випробування №13

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка ефективності капсул Ентерожерміна, 2 мільярди спор <i>Bacillus clausii</i> , щодо шлунково-кишкової симптоматики досліджуваних, які отримували антибіотикотерапію для знищення <i>Helicobacter pylori</i> : рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах  Ідентифікаційний номер дослідження: OTC 0401  Назва дослідження: CENTER
6. Фаза клінічного випробування	III фаза

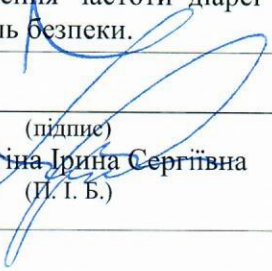
7. Період проведення клінічного випробування	з 17.06.2003 по 28.05.2004
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 130 Фактична: 130
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Головна мета</b> Оцінити ефективність резистентних до поліантибіотиків штамів <i>Bacillus clausii</i> щодо гастроентерологічних симптомів внаслідок ерадикаційної терапії <i>Helicobacter pylori</i> ( <i>H. pylori</i> ).
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах
12. Основні критерії включення	Дорослі пацієнти, які отримували антибіотикотерапію для знищення <i>H. pylori</i> , що викликає симптоми з боку шлунково-кишкового тракту
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Капсули Ентерожерміна®, що містять $2 \times 10^9$ спор штамів <i>Bacillus clausii</i> , стійких до поліантибіотиків, 1 капсула для перорального прийому 2 р/добу
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Підібране плацебо, що містить каолін, целюлозу мікрокристалічну, магнію стеарат, 1 капсула для перорального прийому 2 р/добу
15. Супутня терапія	Ерадикаційна терапія <i>H. pylori</i> базувалася на наступних препаратах: кларитроміцин 500 мг 2 р/добу, амоксицилін 1 г 2 р/добу та рабепразол 20 мг 2 р/добу.
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Основний кінцевий показник</b>

	<p>Наявність/відсутність діареї протягом першого тижня за даними, отриманими під час 1-го візиту</p> <p><b>Другорядні кінцеві показники</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наявність/відсутність діареї (2-й тиждень)</li> <li>• Наявність/відсутність інших симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (1-й та 2-й тижні): блювання, порушення смаку, втрата апетиту, нудота, біль у епігастральній ділянці, метеоризм, закрепи, шкірний висип</li> <li>• Щоденна частота епізодів блювання та діареї з щоденника (1-й та 2-й тижні)</li> <li>• Щоденна інтенсивність порушення смаку, втрата апетиту, нудота, біль у епігастрії, здуття живота, закрепи, шкірний висип, порядкова шкала: 0 = відсутня, 1 = легка, 2 = помірна, 3 = важка, з щоденника (1-й та 2-й тижні)</li> <li>• Глобальна оцінка переносимості, напівкількісна порядкова шкала: 1 = Без порушень; 2 = Легкі порушення, що не заважають повсякденній діяльності; 3 = Помірні порушення, які іноді заважають повсякденній діяльності; 4 = Важкі порушення, що серйозно заважають повсякденній діяльності, але не призводять до перерви у прийомі препарату; 5 = Важкі порушення, що призводять до перерви у прийомі препарату</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Небажані явища</li> <li>• Основні фізіологічні показники</li> </ul>
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	В цілому 130 пацієнтів були рандомізовані для отримання V. clausii (n = 65) або плацебо (n = 65).



	<p>Усі пацієнти, призначені до групи В. clausii, завершили дослідження, тоді як один пацієнт із групи плацебо припинив прийом препарату через НЯ (кишкову інфекцію) через 8 днів після початку лікування.</p> <p>У групі лікування було 28 чоловіків (середній вік: 43,08 року) та 37 жінок (середній вік: 56,92 року). У групі плацебо було 26 чоловіків (середній вік 40,00) та 39 жінок (середній вік 60,00).</p>
20. Результати ефективності	<p>В обох групах аналізу частота діареї протягом 1-го тижня була значно нижчою у групі</p> <p>препарату Ентерожерміна порівняно з групою плацебо (<math>p = 0,0305</math> та <math>0,0381</math>).</p> <p>Протягом 2-го тижня значущість симптомів діареї зберігалася в обох популяціях, і також стала очевидною для болю в епігастрії.</p> <p>Аналіз, проведений на основі даних з щоденників, щодо загального середнього показника дав результат про різницю між лікуваннями поблизу рівня значущості (<math>p = 0,0585</math>) для симптому діареї; в обох групах лікування більшість симптомів (діарея, порушення смаку, втрата апетиту, нудота, біль у епігастрії та метеоризм) значно зменшилися в період з першого до другого тижня.</p> <p>Такі ж результати були підтверджені при аналізі кількості днів з відсутністю симптомів: у цьому випадку різниця між видами лікування також була статистично значущою щодо діареї.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження у двох пацієнтів із групи плацебо розвинулися три небажані явища: кишкова інфекція внаслідок міцетизму та гастроентерит, спричинений ешерихією, у одного пацієнта та афтозний стоматит у іншого. Перше НЯ призвело до перерви у прийомі препарату, хоча явище не</p>

	було пов'язане з досліджуваним лікуванням. Серйозні небажані явища зареєстровані не були.
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати, отримані в цьому клінічному дослідженні, суттєво підтверджують застосування капсул Ентерожерміна® 2 мільярди спор <i>V. clausii</i> як допоміжного лікування під час ерадикаційної терапії <i>H. pylori</i>. Ми повідомляємо, що пацієнти, які застосовували оральну бактеріотерапію з <i>V. clausii</i> під час ерадикаційної терапії <i>H. pylori</i>, мали меншу частоту небажаних явищ, про які повідомлялося самостійно, та мали кращу переносимість комплексної антибіотикотерапії порівняно з досліджуваними, режим яких був доповнений плацебо. Клінічно значущі відмінності порівняно з плацебо спостерігалися у частоті діареї протягом 1-го та 2-го тижня лікування та у частоті епігастрального болю протягом 2-го тижня лікування.</p> <p>Серед небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту діарея є єдиним симптомом, який може бути безпосередньо пов'язаний з порушенням мікрофлори кишечника антибіотиками. Навпаки, зв'язок з мікроекологією кишечника щодо інших поширених небажаних явищ, таких як біль у епігастрії, не доведена.</p> <p>У цьому дослідженні жоден пацієнт, який приймав <i>V. clausii</i> під час ерадикаційної терапії <i>H. pylori</i>, не зазнав небажаних явищ, тоді як два пацієнти з групи плацебо повідомили про небажані явища, які в одному випадку призвели до перерви у прийомі препарату. Дотримання було хорошим, всі пацієнти в групі препарату Ентерожерміна завершили дослідження, таким чином додатково продемонструвавши чудовий профіль безпеки капсул Ентерожерміна®.</p>

	<p>На закінчення, це дослідження показує, що лікування В. clausii під час та після стандартних сімох днів режиму лікування Н. рулогі ефективно у порівнянні з плацебо для зменшення частоти діареї та має чудовий профіль безпеки.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p> _____ (підпис) Переслегіна Ірина Сергіївна (І. І. Б.)</p>

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

**ЗВІТ  
про клінічне випробування №14**

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка ефективності препарату Ентерожерміна, 2 млрд спор <i>Bacillus clausii</i> , щодо знищення надлишкового бактеріального росту в тонкому кишечнику: рандомізоване відкрите дослідження в паралельних групах. Ідентифікаційний номер дослідження: РМ_L_0161 Назва дослідження: EFESO
6. Фаза клінічного випробування	IV фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 26.04.2006 по 31.07.2008
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія

9. Кількість досліджуваних	Запланована:312 Фактична: 250
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Головна мета</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити ефективність <i>Bacillus clausii</i> у знищенні SIBO (надлишковий бактеріальний ріст у тонкому кишечнику) у порівнянні з метронідазолом через 30 днів після закінчення лікування.</li> </ul> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити ефективність <i>Bacillus clausii</i> у порівнянні з Метронідазолом у запобіганні рецидиву SIBO через 90 днів після закінчення лікування.</li> <li>Оцінити ефективність <i>Bacillus clausii</i> у порівнянні з Метронідазолом щодо покращення симптомів, пов'язаних із СРК.</li> <li>Оцінити ефективність <i>Bacillus clausii</i> у порівнянні з Метронідазолом щодо задовільного полегшення загальних симптомів СРК та дискомфорту або болю в животі.</li> <li>Оцінити ефективність <i>Bacillus clausii</i> у порівнянні з Метронідазолом щодо покращення якості життя.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване порівняльне відкрите дослідження у двох паралельних групах.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дорослі досліджувані чоловічої та жіночої статі з SIBO та діагнозом синдрому подразненого кишечника відповідно до Римських критеріїв II, які можуть підтримувати свій звичайний раціон харчування та спосіб життя під час дослідження.</li> </ul>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Флакони Ентерожерміна, що містять $2 \times 10^9$ спор стійкої до антибіотиків <i>Bacillus clausii</i> . 3 флакони Ентерожерміна на добу протягом одного місяця
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Метронідазол, таблетки 250 мг. 3 таблетки метронідазолу на добу протягом тижня
15. Супутня терапія	Відсутні
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Основний кінцевий показник</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Первинною змінною ефективності був рівень знищення SIBO через 30 днів після закінчення лікування, вимірний за допомогою дихального тесту на глюкозу та дихального тесту на лактулозу.</li> </ul> <p><b>Другорядні кінцеві показники</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Рецидив SIBO за результатами дихального тесту, проведеного через 90 днів після закінчення лікування</li> <li>Оцінка симптомів, пов'язаних із СРК, на основі щоденника; пацієнти щоденно реєстрували наявність та тяжкість кількох симптомів, пов'язаних із СРК, протягом усього періоду лікування та одного місяця після лікування. Пацієнтів просили охарактеризувати дискомфорт або біль у животі, здуття живота, частоту випорожнень та їхню консистенцію</li> <li>Задовільне полегшення загальних симптомів СРК та дискомфорту або болю в животі</li> <li>Підвищення якості життя за опитувальником щодо якості життя з СРК (IBS-QOL)</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Реєстрація небажаних явищ (НЯ)</li> <li>Основні фізіологічні показники та фізикальне обстеження</li> </ul>

18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Більшість пацієнтів в обох групах були жіночої статі (71,6 % в групі Ентерожерміни, 80,2 % в групі метронідазолу), а результат критерію хі-квадрат показує однорідність між двома групами лікування (р-значення = 0,1266).</p> <p>За допомогою t-критерію однорідність також спостерігалася за віком (р-значення = 0,4836), в середньому 38 і 39 років у групах Ентерожерміни та Метронідазолу відповідно.</p>
20. Результати ефективності	<p>Рівень знищення SIBO був значно вищим в групі Метронідазолу, ніж у групі Ентерожерміни, як в ІГТ-популяції (54,5 % у порівнянні з 28,4 %, р-значення = 0,0003), так і в популяції відповідно до протоколу (62,9 % у порівнянні з 33,3 %, р-значення = 0,0001).</p> <p>Пошуковий аналіз проводився лише у пацієнтів, що мали позитивний статус за результатами тесту H2 на вихідному рівні. Рівень знищення все ще був значно нижчим у групі Ентерожерміни у порівнянні з групою Метронідазолу (26,6 % у порівнянні з 52,1 %, р-значення = 0,0002).</p> <p>Стратифікація за віковими групами, визначеними вибірковими квантилями, та за захворюваннями щитоподібної залози підтвердила ці результати. У ІГТ-популяції відносний ризик успіху (Ентерожерміна у порівнянні з Метронідазолом) коливався від мінімуму 0,46 для вікової групи 38–47 років до максимуму 0,70 для групи 18–27 років.</p> <p>Тест Кохрана-Мантеля-Хензеля (КМХ) показав загальне значуще р-значення (р-значення = 0,0002), а тест Бреслоу-Дея не відкинув гіпотезу про загальний відносний ризик за віковими групами.</p> <p>Подібна тенденція спостерігалася при стратифікації за захворюваннями щитоподібної залози, причому Метронідазол</p>

	<p>перевершував Ентерожерміну як у пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози, так й у пацієнтів без них (р-значення КМХ =0,0001).</p> <p>Результати рівня знищення SIBO через 90 днів після закінчення лікування підтвердили результати, що спостерігалися через 30 днів після закінчення лікування: показники успіху Ентерожерміни у порівнянні з Метронідазолом становили 26,6 % проти 50,4 % у ІТТ-популяції (р-значення = 0,0004) та 25,3 % проти 56,7 % у популяції відповідно до протоколу (р-значення &lt;0,0001).</p> <p>Стратифікація за віком та захворюваннями щитоподібної залози підтвердила ці результати.</p> <p>Вища частота рецидивів SIBO через 90 днів після закінчення лікування спостерігалася у групі Ентерожерміни (41,9 % у порівнянні з 15,2 %, р-значення = 0,0054).</p> <p>На вихідному рівні Метронідазол мав гірший загальний бал, ніж Ентерожерміна для якості життя за опитувальником IBS-QOL. Тенденція до поступового покращення була очевидною від початку до останнього візиту, приблизно однаковою мірою для обох видів лікування.</p> <p>Модель коваріаційного аналізу (ANCOVA) була використана для дослідження відмінностей між видами лікування у проміжки часу через 30 та 90 днів після закінчення лікування, включаючи вихідний бал як коваріантний. Ні через 30 днів, ні через 90 днів після закінчення лікування не вдалося виявити різниці між видами лікування, тоді як коваріація на вихідному рівні була значущою.</p> <p>Наприкінці лікування в групі Ентерожерміни був зареєстрований вищий відсоток полегшення симптомів СРК як щодо симптомів СРК (14,7 % у порівнянні з 1,7 %, р-значення = 0,0055), так і болю в животі (13,7 % у порівнянні з 3,4 %, р-значення = 0,0306). Через 30 днів після закінчення лікування відсотковий розподіл змінився на</p>
--	--



	<p>користь Метронідазолу: фактично процентне співвідношення двох класів у сумі становило 31,3 % (метронідазол) у порівнянні з 11,5 % (ентерожерміна) для симптомів СРК (р-значення = 0,0007) і до 30,4 % (метронідазол) у порівнянні з 11,5 % (ентерожерміна) при болях у животі (р-значення = 0,0008). Під час останнього візиту різниці між видами лікування не виявлено.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Частка пацієнтів з небажаними явищами була низькою для обох видів лікування (5,5 % для Ентерожерміни у порівнянні з 6,6 % для Метронідазолу).</p> <p>Жодних серйозних небажаних явищ не зареєстровано. У двох пацієнтів у групі розвинулися небажані явища 3 ступеня (важкий ступінь вираженості): у групі Ентерожерміни - бронхопневмонія та інфекція дихальних шляхів, жодне з яких не було пов'язано з прийомом препарату або призвело до припинення прийому препарату; в групі Метронідазолу - мігрень і блювання, причому останнє пов'язане з прийомом препарату та призвело до припинення прийому препарату.</p> <p>Ще один випадок блювання вважався пов'язаним з Метронідазолом. Два пацієнта, класифіковані як такі, що припинили лікування через небажані явища, в групі Ентерожерміна, були визнані порушниками протоколу щодо основної причини припинення лікування, незважаючи на те, що стосовно цих явищ було вжито заходів «остаточне припинення досліджуваного лікування»; фактично, небажані явища, на які вони скаржилися (наприклад, бронхопневмонія й інфекція дихальних шляхів), вимагали застосування заборонених препаратів (антибіотиків), і це було основною причиною, через яку вони припинили участь у дослідженні.</p>

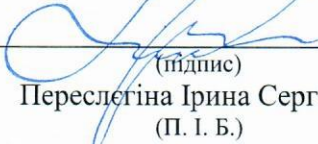
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Рівень знищення SIBO <i>Bacillus clausii</i> через 30 днів після закінчення лікування був нижчим, ніж у групі Метронідазолу, як у ІТТ-популяції та популяції відповідно до протоколу, так і в кожній віковій групі. Це не дивно, враховуючи, що Метронідазол - це системний антибіотик широкого спектру дії. Однак рівень знищення <i>Bacillus clausii</i> становив 28,4 % та 33 % в аналізах ІТТ-популяції та популяції відповідно до протоколу.</p> <p>Що стосується рівня знищення та частоти рецидивів через 90 днів після закінчення лікування, Метронідазол знову перевершив <i>Bacillus clausii</i>, незалежно від аналізованої популяції. Однак отримані результати становлять чималий інтерес, відсоток рівня знищення SIBO через 90 днів після закінчення лікування, отриманий за допомогою <i>Bacillus clausii</i> (ІТТ-популяція: 26,6 % і популяція відповідно до протоколу: 25,3 %), передбачає альтернативний підхід до терапії в підгрупах пацієнтів.</p> <p>Пацієнти з групи <i>Bacillus clausii</i> демонструють вищий відсоток полегшення симптомів СРК і болю в животі наприкінці лікування в порівнянні з групою Метронідазолу. Через тридцять днів після закінчення лікування розподіл у відсотках змінився, змінившись на користь Метронідазолу. Через дев'яносто днів після закінчення лікування в обох групах спостерігалася повторна поява симптомів, без різниці між видами лікування.</p> <p>Отримані результати свідчать про ефективність пробіотиків у знищенні SIBO та полегшенні симптомів у великій когорті пацієнтів, які страждають на синдром подразненого кишечника.</p> <p>Обидва види лікування були безпечними і дуже добре переносилися.</p>
----------------------------------	--

Ми можемо припустити, що сприятливий вплив *Bacillus clausii* (конкуренція бактерій, стимуляція імунної системи, вироблення антимікробних речовин, взаємодія бактерій і слизових) тісно пов'язаний з введенням пробіотиків, що свідчить про необхідність циклічних курсів *Bacillus clausii*. З іншого боку, нещодавні дані, очевидно, дають змогу припустити, що за наявності нелікованих сприятливих станів рецидив SIBO після деконтамінації антибіотиками є звичайним явищем (12,6 %, 27,5 % і 43,7 % через 3, 6 і 9 місяців відповідно).

Що стосується полегшення симптомів СРК, пацієнти в групі *Bacillus clausii* демонструють вищий відсоток полегшення наприкінці лікування в порівнянні з групою Метронідазолу. Цей результат можна пояснити іншими ефектами *Bacillus clausii*, а не деконтамінацією SIBO, включно з корисною модуляцією імунної системи кишечника, газоутворенням і чутливістю кишечника. У період подальшого спостереження пацієнти в групі Метронідазолу виявляли сприятливіший профіль. Однак цей результат може бути пов'язаний з частішими рецидивами SIBO в групі *Bacillus clausii*, що, як передбачається в нещодавній статті, пов'язане зі значним рецидивом шлунково-кишкових симптомів.

На закінчення, ці результати становлять чималий науковий інтерес, тому що EFESO - перше велике дослідження, в якому перевіряється ефективність пробіотика у знищенні SIBO і полегшенні симптомів у великій групі пацієнтів, які страждають на синдром подразненого кишечника.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
(підпис)  
Переслегіна Ірина Сергіївна  
(П. І. Б.)

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

(пункт 4 розділу IV)

### ЗВІТ про клінічне випробування №15

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Ентерожерміна®
2. Заявник	ТОВ «Опелла Хелскеа Україна», Україна
3. Виробник	Опелла Хелскеа Італі С.р.л., Італія
4. Проведені дослідження:	<u>Так</u> Ні якщо «ні», обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка впливу препарату Ентерожерміна®, 2 мільярдів спор <i>Bacillus clausii</i> , на кишкову флору дітей, які приймають антибіотики з приводу бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів: відкрите пілотне дослідження  Ідентифікаційний номер дослідження: РМ_L_0199  Назва дослідження: DIAMANTE
6. Фаза клінічного випробування	IV фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 15.12.2006 по 28.12.2007

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 50 Фактична: 60
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Головна мета</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити вплив <i>Bacillus clausii</i> (Ентерожерміна®) на мікробну флору фекалій (методом ПЛР-ДГГЕ) у дітей, що приймають антибіотики, з ускладненим гострим середнім отитом або бета-гемолітичним стрептококовим фаринготонзилітом.</li> </ul> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити вплив <i>Bacillus clausii</i> (Ентерожерміна®) на симптоми та ознаки з боку шлунково-кишкового тракту у дітей, які отримували антибіотики, із ускладненим гострим середнім отитом або бета-гемолітичним стрептококовим фаринготонзилітом.</li> <li>Оцінити наявність <i>Bacillus clausii</i> у зразках фекалій.</li> <li>Оцінити безпеку та переносимість <i>Bacillus clausii</i> (Ентерожерміна®) шляхом фізикального обстеження та спостереження за небажаними явищами, що виникли на фоні лікування.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите національне контрольоване пілотне дослідження в паралельних групах
12. Основні критерії включення	Діти будь-якої статі віком від 1 до 6 років; пацієнти зі стійкими симптомами, які потребують антибіотиків з приводу бактеріальних інфекцій верхніх дихальних

	<p>шляхів, наприклад, ускладненого гострого середнього отиту або бета-гемолітичного стрептококового фаринготонзиліту; амбулаторні пацієнти або пацієнти, які звертаються до відділення невідкладної допомоги для діагностики, а також стаціонарні пацієнти в разі ускладненого гострого середнього отиту; письмова інформована згода обох батьків.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Два флакона Ентерожерміна® на добу; флакони, що містять <math>2 \times 10^9</math> спор стійких до антибіотиків <i>Bacillus clausii</i></p> <p>Амоксицилін: 50 мг/кг/доба, розділений на 3 добові дози (кожні 8 годин)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Амоксицилін: 50 мг/кг/доба, розділений на 3 добові дози (кожні 8 годин)</p>
15. Супутня терапія	Відсутні
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Основний кінцевий показник</b></p> <p>Зміни мікробного складу фекальної бактеріальної флори за допомогою ПЛР-ДГГЕ-аналізу (відмінності у групах бактерій між зразками, отриманими на вихідному рівні та під час подальшого спостереження)</p> <p><b>Другорядні кінцеві показники</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміни маси тіла з вихідного рівня.</li> <li>• Оцінка таких абдомінальних симптомів, як: дискомфорт або біль у животі, здуття живота, напруження, частота та консистенція випорожнень (вимірюється за допомогою опитувальників та/або рейтингових шкал).</li> <li>• Наявність спор <i>Bacillus clausii</i> у фекаліях.</li> <li>• Кількість та частка пацієнтів із симптомами з боку ШКТ (включаючи</li> </ul>

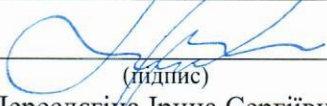
	діарею) та час до розвитку перших симптомів.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка безпеки включала моніторинг та реєстрацію всіх небажаних явищ, що виникали в ході лікуванні (НЯВХЛ) та серйозних небажаних явищ (СНЯ).</li> <li>Кінцевою точкою безпеки була частота та тяжкість НЯВХЛ, що виникли під час досліджуваного лікування.</li> </ul>
18. Статистичні методи	Конфіденційна інформація
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні характеристики двох груп лікування для всіх рандомізованих пацієнтів були подібними, за винятком розподілу за статтю. Частка пацієнтів чоловічої статі була вищою (63,3 %) в групі Амоксициліну плюс Ентерожерміна®, ніж у групі Амоксициліну (35,7 %); різниця в частці була статистично значущою. Середній вік пацієнта (СВ) становив приблизно 40,0 (18,88) місяців у групі Амоксициліну плюс Ентерожерміна® та 42,1 (18,94) місяців у групі Амоксициліну. Понад 80 % пацієнтів були європеїдної раси.
20. Результати ефективності	Первинним аналізом була зміна мікробного складу фекальної бактеріальної флори від вихідного рівня за даними аналізу ДГТЕ. В жодній з груп лікування не спостерігалось ніяких значних змін мікрофлори кишечника після антибіотикотерапії. Не було виявлено статистично значущих відмінностей щодо частоти успіху лікування між двома групами лікування для трьох алгоритмів Дайса, Пірсона і Жаккара, що використовуються в обох групах - ІТТ-популяції та популяції відповідно до протоколу. Наприклад, в ІТТ-популяції частка пацієнтів, які відповідали на лікування, при використанні алгоритму Дайса склала 31,6 % серед пацієнтів, які отримували Амоксицилін плюс Ентерожерміна®, та 28,6 % серед пацієнтів, які отримували

	<p>Амоксицилін. Співвідношення шансів склало 1,15 (95 % ДІ: 0,30; 4,47, р-значення 0,836).</p> <p>Медіана коефіцієнту подібності (МКП) для ІТТ-популяції, отримана за алгоритмом Дайса, була дуже подібною між групами лікуваннями (74,4 % та 74,6 % у групі Амоксициліну плюс Ентерожерміна® та групі Амоксициліну відповідно), з помірним міжквартильним діапазоном (МКЛ) (13,6 % і 18,8 %). Середній коефіцієнт подібності також був дуже подібним між групами лікуваннями (74,4 % та 72,4 % відповідно у групі Амоксициліну плюс Ентерожерміна® та у групі Амоксициліну). Середня різниця між цими двома групами становила 2,03 % (95 % ДІ: -5,31; 9,38) і не була статистично значущою (р-значення 0,578).</p> <p>При використанні алгоритму Дайса та Жаккара спостерігався взаємозв'язок між часткою пацієнтів, які відповіли на лікування, й віком. Частка пацієнтів, які відповіли на лікування, була вищою серед пацієнтів віком старше 2 років, ніж серед пацієнтів віком до 2 років. Зокрема, згідно з алгоритмом Дайса, частка пацієнтів, які відповіли на лікування, становила 45,8 % (11/24) серед пацієнтів віком старше 2 років та 6,3 % (1/16) серед пацієнтів віком до 2 років, співвідношення шансів становило 12,69 (95 % ДІ: 1,44; 112,02, р-значення 0,007).</p> <p>Аналіз ANOVA, проведений у підгрупах, ідентифікованих за кожною віковою групою, показав, що для молодших пацієнтів (<math>\leq 2</math> років) середній коефіцієнт подібності Дайса (%) у ІТТ-популяції був більшим в групі Амоксициліну плюс Ентерожерміна® (71,1 %), ніж у групі Амоксициліну (61,5 %). Середня різниця між цими двома групами становила 9,66 % (95 % ДІ: 2,48; 16,84) та була статистично значущою (р-значення 0,016). Результати для середнього коефіцієнта подібності Жаккара були аналогічними.</p> <p>В жодній з груп не спостерігалось зміни маси тіла наприкінці лікування (ІТТ-популяція) (р-</p>
--	---



	<p>значення 0,167). Наступною вторинною кінцевою точкою була зміна абдомінальних симптомів, таких як дискомфорт, здуття живота, напруження, частота і консистенція випорожнень, які щодня реєструвалися в щоденнику пацієнта за допомогою бальної шкали або критеріїв наявності/відсутності. Не було виявлено статистично значущих змін у порівнянні з досліджуваним лікуванням або відмінностей між групами лікування щодо зміни абдомінальних симптомів при порівнянні першого дня і останнього наявного значення. Тільки відносно здуття живота різниця у групі Амоксициліну була статистично, але не клінічно значущою (р-значення 0,037).</p> <p>Слід відзначити, що наприкінці лікування не було виявлено відмінностей щодо діареї між групами як за частотою, так і за консистенцією.</p> <p>Покращення цього параметра з плином часу для обох груп спостерігалось без статистичної різниці між групами.</p> <p>Протягом періоду дослідження жоден пацієнт з ІТТ-популяції не повідомляв про симптоми з боку ШКТ.</p> <p>Спостерігалася залежність між кількістю спор <i>Bacillus clausii</i> та коефіцієнтом подібності. Результат для коефіцієнта Спірмена становив 0,70 (р-значення 0,011).</p>
21. Результати безпеки	<p>Кількість пацієнтів, які повідомили про НЯВХЛ протягом періоду спостереження, становила 12 (41,4 %) у групі Амоксициліну та Ентерожерміна® та 14 (53,8 %) у групі Амоксициліну. Відносний ризик становив 0,768 (95 % ДІ: 0,439; 1,346).</p> <p>Було зареєстровано лише 1 серйозне НЯВХЛ у пацієнта у групі Амоксициліну плюс Ентерожерміна®.</p> <p>Частка пацієнтів, які зазнали НЯВХЛ, що призвела до припинення лікування, була</p>

	<p>вищою у групі Амоксициліну (7,7 %), ніж у групі Амоксициліну плюс Ентерожерміна® (3,4 %). Відносний ризик становив 0,448 (95% ДІ: 0,043; 4,660).</p> <p>У дослідженні не було виявлено жодних НЯВХЛ та смертей, пов'язаних з лікуванням.</p> <p>Найчастішими НЯВХЛ були симптоми, що звичайно спостерігаються під час першопричинного захворювання: гіпертермія (Амоксицилін плюс Ентерожерміна® 24,1 % у порівнянні з Амоксициліном 23,1 %), біль у вухах (Амоксицилін плюс Ентерожерміна® 0 % у порівнянні з Амоксициліном 11,5 %), кашель (Амоксицилін плюс Ентерожерміна® 0 % у порівнянні з Амоксициліном 11,5 %) та блювання (Амоксицилін плюс Ентерожерміна® 10,3 % у порівнянні з 3,8 % Амоксициліном).</p> <p>Жодної істотної різниці у зміні температури тіла між двома групами лікування не спостерігалось.</p> <p>На закінчення, обидва види лікування добре переносилися, і під час дослідження не виникло жодних клінічно значущих проблем безпеки.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>У ІТТ-популяції спостерігався зв'язок між часткою пацієнтів, які відповіли на лікування (кожен пацієнт був класифікований як такий, що відповів на лікування, якщо коефіцієнт подібності перевищував або дорівнював 80 %), та віком. Частка пацієнтів, які відповіли на лікування, була вищою серед пацієнтів віком старше 2 років, ніж серед пацієнтів віком до 2 років. Це може свідчити про стабільнішу мікрофлору кишечника у дітей віком старше 2 років; навпаки, у осіб віком молодше 2 років мікрофлора більш «слабка».</p> <p>Дані, проаналізовані в цілому, хоча й зі статистичними обмеженнями через невелике число досліджених пацієнтів, показують ефект від застосування Амоксициліну з</p>

	<p>незначними змінами мікробіоти у дітей віком старше 2 років.</p> <p>Навпаки, зміна кишкової флори під час антибіотикотерапії більш важлива у дітей віком до 2 років. У цій групі дітей Ентерожерміна® має стабілізаційний вплив на мікробіоту, протидіючи негативному впливу Амоксициліну на мікрофлору.</p> <p>Підбиваючи підсумок, результати дослідження показали, що два види лікування добре переносяться і клінічно безпечні. Щодо частоти успіху лікування та зміни маси тіла, статистично значущих відмінностей між двома групами лікування не виявлено.</p> <p>Не було виявлено навіть статистично значущих змін у досліджуваному лікуванні або різниці між лікуванням щодо зміни абдомінальних симптомів. Різниця в групі Амоксициліну була статистично, але не клінічно значущою тільки відносно здуття живота.</p> <p>Крім того, взаємозв'язок між кількістю спор <i>Bacillus clausii</i> та спостережуваним коефіцієнтом подібності передбачає, що тільки при достатньо високих концентраціях <i>Bacillus clausii</i> може бути отримано вплив на стабільність мікрофлори.</p> <p>Загалом, слід особливо уважно ставитися до введення та дотримання фармакотерапії <i>per os</i>, що часто не так просто досягти у дітей молодшого віку.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Переслегіна Ірина Сергіївна (П. І. Б.)