ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ № номер протокола

Название протокола клинического исследования

|  |  |
| --- | --- |
| Спонсор исследования | ООО «Спонсор»Адрес:Тел.:Факс: |
| Тип документа | Протокол клинического исследования  |
| Версия | версия протокола |
| Тип исследования | Биоэквивалентность |
| Дата | дата протокола |

Соглашение о конфиденциальности

Настоящий документ является конфиденциальной интеллектуальной собственностью ООО «Спонсор», Россия. Информация, которая содержится в настоящем документе, предоставляется Главному исследователю и сотрудникам Исследовательского центра, задействованным в исследовании, Экспертному совету организации/Независимому этическому комитету (ЭСО/НЭК) и регуляторным органам. Принятие Вами настоящего документа подтверждает Ваше согласие на неразглашение информации, содержащейся в нем, иным лицам без письменного разрешения ООО «Спонсор», Россия, за исключением информации, необходимой для получения Информированного согласия от лиц, принимающих участие в данном исследовании.

Неопубликованная информация, содержащаяся в этом документе, не может быть раскрыта без предварительного письменного разрешения компании ООО «Спонсор».

Оглавление

1. Общая информация 6

1.1 Синопсис протокола исследования 6

2. Обоснование исследования 6

2.1 Название и описание исследуемых лекарственных препаратов 6

2.2 Результаты клинических и доклинических исследований 6

2.3 Описание известных и потенциальных рисков и пользы для добровольцев 6

Риски и неудобства, связанные с участием в исследовании 6

Возможная польза, связанная с участием в исследовании 6

2.4 Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и длительности применения 6

2.5 Соблюдение регуляторных требований 6

2.6 Описание и обоснование исследуемой популяции 6

2.7 Список литературы 6

3. Цели и задачи исследования 6

3.1 Цель исследования 6

3.2 Задачи исследования 6

4. Дизайн исследования 6

4.1 Основные и дополнительные исследуемые параметры 6

4.2 Дизайн исследования, графическая схема дизайна исследования, процедуры и этапы исследования 6

4.2.1 Описание дизайна исследования 6

4.2.2 Графическая схема дизайна исследования 6

4.2.3 Описание процедур исследования 6

Получение информированного согласия 6

Сбор демографических данных и анамнеза, антропометрия 6

Оценка жизненно важных показателей (ЖВП) и опрос для выявления НЯ 6

Физикальное обследование 6

Лабораторные исследования 6

Общий анализ крови 6

Биохимический анализ крови 6

Серологический анализ крови 6

Общий анализ мочи 6

Тест на беременность 6

Тест на содержание наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ в моче 6

Тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе 6

Инструментальные исследования 6

ЭКГ 6

Режим и ограничения 6

Режим питания 6

Питьевой режим 6

Положения тела и физическая активность 6

Применение методов контрацепции 6

Ограничение в ходе участия в клиническом исследовании 6

Установка кубитального катетера 6

Процедура приема исследуемого препарата 6

Отбор проб крови для изучения фармакокинетических параметров 6

Хранение, транспортировка и анализ образцов крови (для исследования фармакокинетики) 6

Маркировка образцов 6

Транспортировка образцов 6

4.2.4 Описание периодов исследования 6

Скрининг 6

Период приема исследуемого препарата I 6

Отмывочный период 6

Период приема исследуемого препарата II 6

Период наблюдения (визит наблюдения) 6

Внеплановый визит 6

Телефонный контакт 6

Завершение исследования 6

4.3 Меры, направленные на минимизацию/исключение субъективности - рандомизация 6

Скрытие данных 6

4.4 Описание способа применения используемого в исследовании препарата, дозировки, схемы применения. Описание лекарственной формы, упаковки и маркировки. 6

4.4.1 Информация об исследуемых препаратах 6

[Название тестируемого препарата] 6

[Название препарата сравнения] 6

4.4.2 Упаковка и маркировка 6

4.4.3 Условия хранения 6

4.5 Продолжительность участия добровольцев в исследовании 6

4.6 Описание «правил остановки» или «критериев исключения» для отдельных добровольцев или исследования в целом 6

4.7 Подготовка и учет исследуемых препаратов 6

4.7.1 Подготовка препарата перед дозированием 6

4.7.2 Процедуры учета исследуемых лекарственных препаратов 6

4.8 Хранение и правила раскрытия рандомизационных кодов 6

4.9 Перечень данных, регистрируемых непосредственно в ИРК и рассматриваемых в качестве первичных данных 6

5. Отбор и исключение добровольцев 6

5.1 Критерия включения 6

5.2 Критерии невключения 6

5.3 Критерии исключения 6

5.3.1 Преждевременное прекращение участия добровольца в исследовании 6

5.3.2 Сбор данных добровольцев, преждевременно завершивших участие в исследовании 6

5.3.3 Процедура замещения добровольцев 6

5.3.4 Последующее наблюдение за добровольцами, преждевременно завершившими участие в исследовании 6

6. Лечение 6

6.1 Схема приема исследуемых препаратов 6

6.2 Разрешенная и неразрешенная терапия 6

6.3 Методы контроля над соблюдением процедур исследования добровольцами 6

7. Оценка эффективности 6

7.1 Перечень параметров фармакокинетики 6

7.2 Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности 6

7.2.1 Описание биоаналитического метода 6

7.2.2 Валидация биоаналитической методики 6

Калибровочная кривая 6

Селективность 6

Перенос (carry-over) 6

НПКО (LLOQ) 6

ВПКО (HLOQ) 6

Внутрисерийная правильность 6

Межсерийная правильность 6

Внутрисерийная прецизионность 6

Межсерийная прецизионность 6

Матричные эффекты 6

Стабильность 6

8. Оценка безопасности 6

8.1 Перечень параметров безопасности 6

8.2 Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности 6

8.2.1 Нежелательные явления (НЯ) 6

8.2.2 Серьезное нежелательное явление (СНЯ) 6

8.2.3 Непредвиденная нежелательная реакция 6

8.2.4 Наступление беременности в период проведения исследования 6

8.2.5 Исход НЯ 6

8.3 Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях 6

8.3.1 Регистрация нежелательных явлений 6

8.3.2 Извещение Спонсора исследования 6

8.4 Метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных явлений 6

9. Статистика 6

9.1 Описание статистических методов 6

9.2 Планируемое количество добровольцев 6

9.3 Применяемый уровень значимости 6

9.4 Критерий прекращения исследования 6

9.5 Процедуры учета отсутствующих, сомнительных и не подлежащих анализу данных 6

9.6 Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана 6

9.7 Популяция для анализа 6

10. Прямой доступ к первичным данным 6

11. Контроль качества и обеспечение качества 6

Мониторинг исследования 6

12. Этические аспекты исследования 6

12.1 Общие положения 6

12.2 Процедура получения информированного согласия 6

12.3 Конфиденциальность и идентификация добровольцев 6

12.4 Набор добровольцев из уязвимых и особых групп 6

13. Работа с данными и ведение записей 6

Поправки к протоколу 6

Отклонения от протокола 6

Финальный отчет 6

Конфиденциальность 6

14. Финансирование и страхование 6

15. Публикации 6

15.1 Список литературы 6

16. Приложения 6

16.1 Приложение 1 6

16.2 Приложение 2 6

16.3 Приложение 3 6

16.4 Приложение 4 6

16.5 Приложение 5 6

Алгоритм Наранжо 6

Инструкция по использованию алгоритма Наранжо. 6

Подписи ответственных лиц

**Спонсор исследования**

Поставив подпись под данным заявлением, лицо, подписавшее настоящий документ, одобряет протокол клинического исследования № номер протокола: «Название протокола клинического исследования».

|  |
| --- |
| ООО «Спонсор» |
|  |  |  |  |
| [Должность] |  |  |
| [Ф.И.О.] | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ |
|  |  | подпись | Дата (день/месц/год) |

Контакты

|  |  |
| --- | --- |
| Производитель лекарственного препарата |  |
| Адрес: |  |
| Тел: |  |
| E-mail: |  |
| Спонсор исследования  |  |
| Адрес: |  |
| Тел.: |  |
| E-mail: |  |
| Представитель Спонсора | Ф.И.О. |  |
| Должность: |  |
| Тел.: |  |
| E-mail: |  |
| Экстренная круглосуточная связь для сообщений о серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) | Ф.И.О. |  |
| Должность: |  |
| Тел.: |  |
| E-mail: |  |
| Контактная исследовательская организация | *Заполняется после одобрения регуляторными органами РФ* |
| Адрес: |  |
| Тел.: |  |
| E-mail: |  |
| Аналитическая лаборатория  | *Заполняется после одобрения регуляторными органами РФ* |
| Адрес: |  |
| Тел.: |  |
| E-mail: |  |
| Статистическая обработка данных | *Заполняется после одобрения регуляторными органами РФ* |
| Адрес: |  |
| Тел.: |  |
| E-mail: |  |

Список сокращений

AUC – площадь под фармакокинетической кривой

Cmax– максимальная концентрация в плазме крови

СV – Coefficient of Variation ( коэффициент вариации)

GCP– Good Clinical Practice (Надлежащая Клиническая Практика)

HLOQ – Highest limit of quantitation (верхний предел количественного определения)

IS – Internal Standard (внутренний стандарт)

Kel –константа элиминации

LLOQ –Lowest limit of quantitation (нижний предел количественного определения)

MRT–Mean Residence Time **(**время удержания препарата в организме)

QC–Quality Control (контроль качества)

T½ **–** период полувыведения

Tmax–время достижения максимальной концентрации

Vd – объем распределения

АД– артериальное давление

АлАТ– аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

БАД – биологически активная добавка

БХ– биохимия

ВИЧ–вирус иммунодефицита человека

ВМА – Всемирная Медицинская Ассоциация

ВОЗ– Всемирная Организация Здравоохранения

ВПКО– верхний предел количественного определения

ВЭЖХ–высокоэффективная жидкостная хроматография

**ЕАЭС** - Евразийский экономический союз

ИИК – индивидуальный идентификационный код

**ИМТ** – индекс массы тела

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

**КИО** – контрактная исследовательская организация

ЛД50 – летальная доза токсического вещества, вызывающая гибель у половины из числа испытуемых животных

**МЗ РФ** – Министерство здравоохранения Российской Федерации

МНН – международное непатентованное название

НПКО– нижний предел количественного определения

**НЭК –** независимый этический комитет

НЯ – нежелательное явление

ОАК– общий анализ крови

ПО – программное обеспечение

СНЯ – серьезное нежелательное явление

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ФК– фармакокинетика

ФСП – фармакопейная статья предприятия

ЧCC–частота сердечных сокращений

ЧДД – частота дыхательных движений

ЭКГ– электрокардиография

**ЭСО** – экспертный совет организации

Определения

Здоровый доброволец (Доброволец) – добровольно участвующий в исследовании субъект с верифицированным диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования.

Исследователь – физическое лицо, отвечающее за проведение исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы.

Соисследователь – любой член исследовательского коллектива, назначенный исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры клинического исследования в исследовательском центре (например, интерн, ординатор, научный сотрудник).

Исследование биоэквивалентности лекарственного препарата - вид клинического исследования лекарственного препарата, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, количества лекарственного препарата, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенных лекарственной форме и дозировке, соответствующих форме и дозировке референтного лекарственного препарата.

Обезличивание персональных данных – действия (процедура), в результате которых становится невозможным без использования дополнительной информации определить принадлежность персональных данных конкретному субъекту персональных данных.

Персональные данные - любая информация, относящаяся к прямо или косвенно определенному или определяемому физическому лицу (субъекту персональных данных).

Воспроизведенный лекарственный препарат - лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями.

Исследуемый лекарственный препарат – лекарственный препарат, который в исследовании подвергается испытанию или применяется для сравнения, включая плацебо, в том числе зарегистрированный лекарственный препарат (в случае, если его способ применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию).

Референтный лекарственный препарат - лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов.

Тестируемый лекарственный препарат – исследуемый лекарственный препарат, установление биоэквивалентности которого, в отношении референтного лекарственного препарата, является целью исследования.

Отмывочный период – отрезок времени от момента приема лекарственного препарата до момента последующего приема, предназначенный для выведения действующего вещества из организма для разделения эффектов применения препаратов во времени или независимого изучения фармакокинетических параметров у одного субъекта.

Применимые (регуляторные) требования – акты, составляющие право ЕАЭС, и законодательство государств-членов в сфере обращения лекарственных средств, регулирующие проведение клинических исследований.

# Общая информация

## Синопсис протокола исследования

|  |  |
| --- | --- |
| Название исследования | Название протокола клинического исследования. |
| Код протокола исследования | номер протокола, версия версия протокола от дата протокола. |
| Спонсор исследования | ООО «Спонсор» |
| Исследовательские центры |  |
| Фаза | Биоэквивалентность |
| Дизайн исследования | Исследование будет проводиться как проспективное открытое рандомизированное двухпериодное в двух последовательностях перекрестное сравнительное исследование биоэквивалентности с однократным приемом препарата натощак здоровыми добровольцами. |
| Сроки проведения исследования |  |
| Тестируемый препарат (Т) | Название тестируемого препарата, лекарственная форма тестируемого препарата, доза тестируемого препарата (ООО «Производитель Тест»). |
| Референтный препарат- (R) | Название препарата сравнения, лекарственная форма референтного препарата, доза референтного препарата (ООО «Производитель Реф»). |
| Прием исследуемых лекарственных препаратов | Прием исследуемых лекарственных препаратов будет проведен натощак (после предшествующего периода воздержания от приема пищи продолжительностью не менее 8 часов), в промежуток времени с 7:00 до 11:00 часов утра. Перед приемом препарат должен быть выдан добровольцу. По команде Исследователя доброволец принимает исследуемый лекарственный препарат и запивает его 200 мл. кипяченой или бутилированной негазированной питьевой водой комнатной температуры.Доза: исследуемая доза. |
| Количество добровольцев | В исследование планируется включить не более ХХ добровольцев, из которых будет рандомизировано ХХ добровольцев.Рандомизация добровольцев будет происходить в две группы по ХХ человек. |
| Количество и время отбора проб | Отбор проб крови будет проводиться по графику:До приема препарата будет отобрана «Проба 0», далее через 0.Х ч.Всего в каждом периоде приема исследуемых лекарственных препаратов у добровольца будет отобрано по XX проб крови по 6 мл (всего ХХ мл), а также по 0.5 мл крови будет отбираться перед отбором пробы из катетера (пробы 0.5 – ХХ.0 часов) для удаления содержащей гепарин крови в случае промывания катетера раствором гепарина или при использовании гепаринизированного мандрена (суммарно не более ХХ мл).Таким образом, объем крови для проведения фармакокинетического анализа за все исследование составит ХХ мл.Также для проведения лабораторных исследований за все исследование у добровольца будет отобрано приблизительно XX мл крови.Общий объем крови, отбираемый у добровольца за все исследование составит не более XXX мл. |
| График исследования | Исследование состоит из периода скрининга, двух периодов приема исследуемых лекарственных препаратов, отмывочного периода и периода наблюдения.Период скрининга: 1-XX дней;Период приема исследуемого препарата: X дня от момента приема препарата;Длительность госпитализации: X дня от момента приема препарата;Отмывочный период: XX дней от момента приема препарата в Периоде I;Период наблюдения: X дней от момента последнего приема препарата;Общая продолжительность исследования для добровольца не более: XX Дней. |
| Биоаналитический метод | ВЭЖХ МС-МС |
| Фармакокинетические параметры | Cmax, Tmax, Tlag, AUCo-t, AUCinf, AUC%inf, Kel (λz), T1/2, MRT |
| Критерии биоэквивалентности | Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов будет сделан с использованием подхода, основанного на оценке 90% доверительных интервалов для отношений геометрических средних (экспонированной разности средних значений логарифмически преобразованных параметров) для AUC0-t и Cmax.Препараты считаются биоэквивалентными, если границы оцененных доверительных интервалов находятся в пределах: |
|  | AUC0-t | 80.00-125.00% |
|  | Cmax | 80.00-125.00% |
|  | См. раздел 9 протокола. |
| Поправки к протоколу | Версия 1.0 – введена впервые. |

# Обоснование исследования

## Название и описание исследуемых лекарственных препаратов

## Результаты клинических и доклинических исследований

## Описание известных и потенциальных рисков и пользы для добровольцев

#### Риски и неудобства, связанные с участием в исследовании

В настоящее исследование будут включаться здоровые добровольцы. Возможным риском их участия в исследовании является развитие нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом исследуемых лекарственных препаратов (известные побочные действия компонентов препаратов описаны в Брошюре исследователя, а также приведены в разделе 2.1 настоящего Протокола). В ходе исследования у добровольцев могут отмечаться НЯ, не описанные в Брошюре исследователя. Регистрация НЯ будет осуществляться в соответствии с разделом 8.2.

Отбор проб крови для лабораторных (общий анализ крови, биохимический анализ крови и др.) и фармакокинетического анализов крови может сопровождаться неудобствами для добровольцев, связанными с болезненностью процедур установки венозного катетера, введения иглы в вену, а также возможными кровоподтеками в местах венепункции. Значительно реже в месте венепункции может развиться инфекционное осложнение или системное инфицирование. Головокружение и/или слабость могут наблюдаться во время или вскоре после отбора проб крови.

Общий объем отбираемой крови за все исследование составит не более XXX мл, что не превысит обоснованную дозу однократной дачи крови при донорстве – 450 мл, рекомендованную Всемирной организацией здравоохранения.

Помимо отбора проб крови в исследовании не планируется никаких иных инвазивных вмешательств или диагностических процедур.

Электрокардиографическое исследование – это безболезненное обследование, однако у добровольца может появиться сыпь или раздражение на коже в местах нанесения контактного геля и размещения электродов для ЭКГ. Некоторым добровольцам, возможно, будет необходимо выбрить небольшие участки волос на груди для правильного присоединения электродов для ЭКГ, что может вызвать определенный дискомфорт.

Другие процедуры исследования, выполняемые в рамках данного протокола, включая физикальное обследование, являются рутинными в общей клинической практике. Частота их выполнения не создает дополнительной нагрузки на добровольца.

В дни отбора проб крови для анализа фармакокинетики предполагается нарушение ночного сна добровольцев с учетом графика отбора проб.

С целью снижения частоты возникновения нежелательных явлений в настоящем исследовании предусмотрена тщательная проверка соответствия добровольцев критериям включения (см. раздел 5.1) и невключения (см. раздел 5.2) до приема исследуемого препарата. Для исключения возможного воздействия препаратов на эмбрион в исследование будут включаться женщины только при условии отрицательного теста на беременность и согласия придерживаться высокоэффективных методов контрацепции во время участия в исследовании (см. раздел 4.2.3).

Все добровольцы перед подписанием формы Информированного согласия на участие в данном исследовании будут проинформированы о возможных рисках и дискомфорте, а также о необходимости сообщать Исследователю о проблемах со здоровьем в случае возникновения таковых. Исследователь будет проводить тщательный мониторинг состояния добровольцев в ходе всего исследования. При необходимости (например, развитии НЯ или СНЯ), Исследователь предпримет все необходимые меры по проведению соответствующих обследований и/или назначения требуемой терапии. Все НЯ и СНЯ будут прослежены до их разрешения или до тех пор, пока Исследователь не расценит их как «стабильные».

Таким образом, риски для добровольцев в данном исследовании можно оценить как минимальные и приемлемые, и включение в исследование здоровых добровольцев будет оправданным с точки зрения этики и безопасным.

#### Возможная польза, связанная с участием в исследовании

В данном исследовании прием исследуемых лекарственных препаратов не принесет пользы для добровольца, однако добровольцы получат информацию о состоянии своего здоровья по результатам лабораторно-инструментального обследования и врачебного осмотра.

За участие в исследовании добровольцам предусмотрены денежные выплаты.

На протяжении всего исследования добровольцы будут находиться под пристальным наблюдением сотрудников Исследовательского центра, участвующих в проведении исследования.

Учитывая вышесказанное, а также литературные данные и хорошую изученность исследуемых лекарственных препаратов, соотношение риска и пользы в настоящем исследовании можно считать приемлемым для добровольцев, которые будут принимать в нем участие.

## Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и длительности применения

В соответствии с законодательной и нормативной базой исследование будет выполнено с предоставленными Спонсором образцами исследуемых лекарственных препаратов.

Исследуемые препараты будут приниматься внутрь в дозе исследуемая доза, в соответствии с разделом 4.2.3 – «Процедура приема исследуемого препарата» (стр. 6).

Тестируемый препарат: Название тестируемого препарата, лекарственная форма тестируемого препарата, доза тестируемого препарата.

Препарат сравнения: Название препарата сравнения, лекарственная форма референтного препарата, доза референтного препарата. Выбор препарата сравнения обусловлен следующими причинами:

* Название препарата сравнения является референтным лекарственным препаратом;
* препараты производятся в одной лекарственной форме (форма для приема внутрь);
* препараты содержат равную дозу действующего вещества.

Выбранная для данного исследования дозировка не превышает максимально допустимую разовую дозу, что позволит максимально снизить риск возникновения НЯ или СНЯ у здоровых добровольцев, которые примут участие в исследовании.

Порядок приема исследуемых лекарственных препаратов будет определен с помощью рандомизации.

Период отбора биологических образцов 0 – 72 выбран на основании Т1/2 исследуемых лекарственных препаратов. В соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза от 03.11.2016, в случае если фаза абсорбции лекарственного препарата для приема внутрь с немедленным высвобождением не превышает 72 часов, то для сравнения длительности экспозиции может использоваться AUC, усеченная до 72 часов (AUC0–72). Таким образом, для любых лекарственных препаратов с немедленным высвобождением независимо от Т1/2  действующего вещества отбор образцов в течение более 72 часов не требуется.

С целью исключения эффекта переноса, интервал времени между приемом исследуемых лекарственных препаратов (Отмывочный период) будет составлять не менее 6 периодов полувыведения (Т1/2), что должно обеспечить остаточный уровень действующего вещества менее 1.56% от исходного уровня. В соответствии с тем, что период полувыведения для действующего вещества указанных лекарственных препаратов Т1/2=ХХХ ч, длительность отмывочного периода в настоящем исследовании составит XX дней.

## Соблюдение регуляторных требований

Планируемое клиническое исследование будет проводиться в соответствии с Протоколом исследования, Правилами надлежащей клинической практики и применимым регуляторным требованиям. Настоящий документ является Протоколом клинического исследования, проведение которого планируется в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (в последней редакции, одобренной на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, г. Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP, 1996) и подготовлен с учетом следующих регуляторных норм:

[см. Цитаты - Соблюдение регуляторных требований (Биоэквивалентность)]

## Описание и обоснование исследуемой популяции

В соответствии с законодательной и нормативной базой клинические исследования биоэквивалентности лекарственных средств за исключением ряда психотропных, противоопухолевых препаратов и средств, применяемых при ВИЧ-инфекции, проводятся с участием здоровых добровольцев.

Исследуемые лекарственные препараты не относятся к категории препаратов способных причинить гарантированный вред здоровью добровольца и будут применяться под наблюдением Исследователя на протяжении всего периода применения.

Таким образом, в настоящее клиническое исследование будут включаться здоровые добровольцы, мужского и женского пола, отвечающие всем критериям включения и невключения (см. раздел 5). В соответствии с применимыми регуляторными требованиями количество субъектов, включенных в исследование биоэквивалентности, основано на расчете размера выборки. Количество включенных в анализ субъектов исследования биоэквивалентности будет не менее 12. Обоснование размера исследуемой популяции представлено в разделе 9.2.

## Список литературы

Список литературы см. раздел 15.1, стр. 6.

# Цели и задачи исследования

## **Цель исследования**

Целью настоящего исследования является изучение сравнительной фармакокинетики, доказательство биоэквивалентности и сравнительная оценка безопасности лекарственных препаратов Название тестируемого препарата, лекарственная форма тестируемого препарата, доза тестируемого препарата и Название препарата сравнения, лекарственная форма референтного препарата, доза референтного препарата.

## Задачи исследования

* Определить концентрации исследуемых лекарственных препаратов в дискретных интервалах времени с оценкой фармакокинетических параметров (исследуемые параметры фармакокинетики перечислены в разделе 7.1) и относительной биодоступности лекарственных препаратов Название тестируемого препарата, лекарственная форма тестируемого препарата, доза тестируемого препарата и Название препарата сравнения, лекарственная форма референтного препарата, доза референтного препарата для доказательства биоэквивалентности после их приема здоровыми добровольцами.
* Провести сравнительную оценку безопасности исследуемых лекарственных препаратов Название тестируемого препарата, лекарственная форма тестируемого препарата, доза тестируемого препарата и Название препарата сравнения, лекарственная форма референтного препарата, доза референтного препарата, при их приеме здоровыми добровольцами (параметры безопасности перечислены в разделе 8.1).

# Дизайн исследования

## Основные и дополнительные исследуемые параметры

Основными параметрами данного клинического исследования являются параметры фармакокинетики исследуемых лекарственных препаратов: Cmax, Tmax, Tlag, AUCo-t, AUCinf, AUC%inf, Kel (λz), T1/2, MRT. Описание параметров представлено в разделе 7.1 – «Перечень параметров фармакокинетики».

Исследуемые параметры безопасности описаны в разделе 8.1 – «Перечень параметров безопасности».

## Дизайн исследования, графическая схема дизайна исследования, процедуры и этапы исследования

### Описание дизайна исследования

Исследование будет проводиться как проспективное открытое рандомизированное двухпериодное в двух последовательностях перекрестное сравнительное исследование биоэквивалентности с однократным приемом препарата натощак здоровыми добровольцами.

В каждом периоде исследование планируется провести в условиях стационара – первые ХХ часов после приема исследуемых препаратов и амбулаторно – при отборе проб крови через ХХ – ХХ ч. после приема исследуемых препаратов. Итоговая оценка безопасности будет выполняться в периоде наблюдения при посещении добровольцем Исследовательского центра или с помощью телефонного звонка.

Всего в Исследование, в соответствии с критериями включения/невключения, планируется включить не более ХХ добровольцев, ХХ из которых будут рандомизированы.Рандомизация добровольцев будет происходить в две группы по ХХ человек.

Добровольцы каждой группы будут однократно получать тестируемый лекарственный препарат Название тестируемого препарата, лекарственная форма тестируемого препарата, доза тестируемого препарата (ООО «Производитель Тест») и референтный лекарственный препарат Название препарата сравнения, лекарственная форма референтного препарата, доза референтного препарата (ООО «Производитель Реф») в соответствии со схемой рандомизации.

Для исключения эффекта переноса приемы исследуемых препаратов будут разделены во времени отмывочным периодом, который составит не менее XX дней.

Процедуры исследования, проводимые с целью определения фармакокинетических характеристик препаратов и оценки их безопасности применения, будут идентичны у всех добровольцев.

### Графическая схема дизайна исследования

Графическая схема дизайна исследования представлена в разделе 16, Приложение 1.

### Описание процедур исследования

Все оборудование, применяемое для сбора данных в рамках настоящего клинического исследования должно сопровождаться сертификатом соответствия и документами подтверждающими проведение поверки и/или калибровки данного оборудования.

#### Получение информированного согласия

До начала любых процедур исследования доброволец должен прочесть информацию для добровольца и собственноручно подписать и датировать форму информированного согласия. Исследователь должен убедиться, что доброволец правильно понял информацию о процедурах исследования и связанных с ними ограничениях.

У добровольца должно быть достаточно времени на размышления относительно своего участия в исследовании. Добровольцу должна быть предоставлена возможность задать дополнительные вопросы и получить на них ответы.

В ходе получения информированного согласия должны быть учтены этические и регуляторные аспекты получения этой процедуры, описанные в разделе 12.2 – «Процедура получения информированного согласия».

В беседе Исследователя с добровольцем особое внимание следует уделить обсуждению:

* целей исследования;
* особенностей (фармакологическая группа, механизм действия, показания и противопоказания к применению, возможные нежелательные явления, способ введения и доза) исследуемого и референтного лекарственного средства;
* наличия разрешения на проведение исследования;
* длительности исследования;
* условий отбора проб крови;
* времени прибытия добровольца в Исследовательский центр;
* условий, в которых доброволец будет находиться во время исследования;
* режима дня, приема пищи, питьевого режима, ограничений приема лекарственных средств и других ограничений;
* возможности возникновения нежелательных явлений и их проявления;
* возможности оказания медицинской помощи во время исследования;
* условий страхования здоровья и вознаграждения;
* возможности добровольно выйти из исследования;
* конфиденциальности информации о добровольце.

#### Сбор демографических данных и анамнеза, антропометрия

На скрининге, после подписания формы информированного согласия, у всех добровольцев будут собраны следующие данные:

* Пол, раса, возраст (дата рождения).
* Наличие/отсутствие жалоб на момент скрининга.
* Наличие симптомов любого заболевания в течение 2-х месяцев до скрининга и имеющиеся на момент скрининга.
* Наличие хронических заболеваний и перенесенных оперативных вмешательств.
* Информация о лекарственных средствах (ЛС) и биологически активных добавках (БАД), применявшихся в течение 2-х месяцев до проведения скрининга и применяющихся в настоящее время.
* Донорство крови в течение 2-х месяцев до проведения скрининга.
* Данные о курении, приеме алкоголя и употреблении наркотических средств в анамнезе и настоящее время.
* Аллергологический анамнез и данные о непереносимости ЛС.
* У добровольцев-мужчин: метод используемой контрацепции; у добровольцев-женщин: акушерско-гинекологический анамнез и метод используемой контрацепции у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом.

Будут определены следующие антропометрические параметры:

* Рост – измерение проводится в положении стоя, без обуви; результат измерения округляется до ближайшего сантиметра.
* Масса – измерение проводится без уличной одежды и обуви; результат измерения округляется до десятых долей килограмма.
* Расчет ИМТ по формуле: ИМТ=масса (кг)/(рост2 (м2)).

Расчётное значение ИМТ округляется до первого знака после запятой (5 округляется в большую сторону). Промежуточные результаты вычисления не округляются.

#### Оценка жизненно важных показателей (ЖВП) и опрос для выявления НЯ

Оценка основных показателей жизнедеятельности будет выполняться в соответствии с планом исследования (см. раздел 4.2.4 и Приложение 2).

Оценка включает:

* измерение температуры тела;
* измерение систолического и диастолического артериального давления (АД);
* подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) за 1 минуту;
* подсчет частоты дыхательных движений (ЧДД) за 1 минуту.

Измерение температуры тела будет проводиться принятым в исследовательском центре методом и прибором, идентичными на всем протяжении исследования для всех добровольцев. В качестве приборов для измерения температуры тела могут использоваться ртутные, электронные или инфракрасные термометры.

Измерения систолического АД, диастолического АД и ЧСС выполняются в положении сидя или полулежа через 5 минут отдыха на одной и той же руке и, по возможности, одним и тем же сотрудником Исследовательского центра в период участия конкретного добровольца в исследовании.

Для выявления НЯ Исследователь должен опросить добровольца на предмет изменения самочувствия или жалоб с помощью вопросов: «Как Вы себя чувствуете?», «Вас что-нибудь беспокоит?», «Изменилось ли Ваше самочувствие с момента предыдущего опроса/за предшествующий период?». Опрос для выявления НЯ может проводиться и в ходе наблюдения за добровольцем, в период госпитализации при подозрении на развитие НЯ.

#### Физикальное обследование

Физикальное обследование будет выполняться Исследователем для выявления нормальных и измененных физических данных добровольца в соответствии с планом исследования (см. раздел 4.2.4 и Приложение 2).

Физикальное обследование включает в себя оценку:

* состояния сердечно-сосудистой системы;
* состояния респираторной системы;
* состояния пищеварительной системы;
* состояния эндокринной системы;
* состояния скелетно-мышечной системы;
* состояния нервной системы и органов чувств;
* состояния кожи/видимых слизистых оболочек.

#### Лабораторные исследования

Лабораторные исследования для оценки безопасности препаратов будут выполняться в соответствии с планом исследования (см. раздел 4.2.4 и Приложение 2). Объем крови для проведения биохимического и общего анализа крови составит 6 мл для каждого исследования. Объем крови для проведения серологического анализа крови составит 6 мл. Исследования будут выполняться локальной лабораторией Исследовательского центра согласно стандартам соответствующего центра. Исследователь будет получать результаты исследований, просматривать, оценивать клиническую значимость значения каждого параметра, отклоняющегося от нормальных значений (используемых в локальной лаборатории соответствующего Исследовательского центра), ставить дату и подпись и хранить их в качестве первичной документации.

##### Общий анализ крови

Показатели общего анализа крови:

* гемоглобин;
* гематокрит;
* количество эритроцитов;
* количество тромбоцитов;
* количество лейкоцитов;
* лейкоцитарная формула;
* скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Лейкоцитарная формула будет рассчитана с указанием относительного содержания: палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, моноцитов.

##### Биохимический анализ крови

Биохимический анализ крови должен быть проведен натощак (последний прием пищи должен закончиться не менее чем за 8 часов до процедуры). Показатели биохимического анализа крови:

* активность аланинаминотрансферазы (АлАТ);
* активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ);
* концентрация общего билирубина;
* концентрация общего белка;
* концентрация креатинина;
* активность щелочной фосфатазы (ЩФ);
* концентрация общего холестерина;
* концентрация глюкозы;

##### Серологический анализ крови

* HBs-антиген вируса гепатита В;
* антитела к антигенам вируса гепатита C;
* антитела к ВИЧ 1 и 2;
* антитела к антигенам Treponema pallidum.

Допустимо использовать результаты ранее выполненных обследований, если их давность не превышает 14 дней до даты проведения скрининга.

##### Общий анализ мочи

* относительная плотность;
* цвет;
* прозрачность;
* уровень кислотности (pH);
* концентрация белка;
* концентрация глюкозы;
* содержание эритроцитов;
* содержание лейкоцитов;
* содержание эпителиоцитов;
* наличие цилиндров;
* наличие слизи;
* наличие бактерий.

#### Тест на беременность

Тест на беременность у женщин будет проводиться в условиях Исследовательского центра методом экспресс-определения содержания бета фракции хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ) в моче с помощью тест-полоски.

#### Тест на содержание наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ в моче

Для выявления наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ в моче должны быть использованы экспресс-тесты определяющие:

* каннабиноиды;
* амфетамин (фенамин);
* опиаты;
* барбитураты;
* бензодиазипины.

#### Тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе

Тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе будет проводиться с помощью алкометра. Алкометр должен иметь регистрационное удостоверение, которое подтверждает, что данное изделие медицинского назначения разрешено использовать в медицинской практике.

#### Инструментальные исследования

##### ЭКГ

Стандартная ЭКГ (в состоянии покоя) в 12 отведениях (с измерением частоты сердечных сокращений (ЧСС), интервалов PQ, QRS, QT) будет выполняться в соответствии с планом исследования (см. раздел 4.2.4). Запись ритма в соответствующих отведениях должна содержать поддающиеся оценке данные как минимум трех сердечных циклов.

Результаты ЭКГ на термобумаге (или других не стойких носителях) должны быть скопированы, копия должна быть завизирована Исследователем подписью и датой.

При наличии изменений на ЭКГ Исследователь должен оценить их клиническую значимость. При выявлении клинически значимых отклонений при скрининге Исследователь должен оценить возможность продолжения участия добровольца в исследовании, в остальных периодах – оценить на соответствие критериям НЯ (см. раздел 8.2).

Допустимо использовать результаты ранее выполненных обследований, если их давность не превышает 14 дней до даты проведения скрининга;

#### Режим и ограничения

##### Режим питания

Стандартный завтрак в первые сутки добровольцы получат через 4 часа, обед – через 6 часов, ужин – через 10 часов после приема препарата. Пищевой режим в дальнейшем – свободный, за исключением 8 часового периода воздержания от приема пищи перед отбором крови для биохимического анализа в точке 72 часа. На Визите наблюдения предшествующий прием пищи должен заканчиваться не позднее, чем за 8 часов до отбора крови и не должен включать жирную пищу.

На протяжении всего исследования добровольцу будет запрещено принимать пищу за 8 часов перед приемом исследуемых лекарственных препаратов и в течение 4 часов после приема исследуемых лекарственных препаратов.

Доброволец должен соблюдать ограничения, изложенные в разделе «Ограничение в ходе участия в клиническом исследовании» и 6.2 – «Разрешенная и неразрешенная терапия».

##### Питьевой режим

За 1.00 – 2.00 часа до приема препарата доброволец должен выпить 200 мл кипяченой или бутилированной негазированной питьевой воды комнатной температуры. Далее прием жидкости не разрешен до приема исследуемых лекарственных препаратов и в течение 2-х часов после их приема (за исключением жидкости, прием которой предусмотрен в разделе «Процедура приема исследуемого препарата»). Далее питьевой режим свободный.

Доброволец должен соблюдать ограничения, изложенные в разделе «Ограничение в ходе участия в клиническом исследовании» и 6.2 – «Разрешенная и неразрешенная терапия».

##### Положения тела и физическая активность

После приема препарата добровольцы должны находиться в положении сидя или в полулежачем положении на спине в первые 6 часов (в этот период не допускается лежать и спать).

В ходе исследования добровольцы не должны выполнять физические упражнения, быстро перемещаться (бегать), поднимать тяжести, без необходимости перемещаться по лестнице.

##### Применение методов контрацепции

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом и мужчины должны предоставить согласие (в рамках подписания письменной формы информированного согласия добровольца) на применение разрешенного метода контрацепции или полное воздержание от половых контактов с момента включения в исследование, на всем его протяжении и в течение 3 месяцев после окончания. К разрешенным методам контрацепции в данном исследовании относятся:

* двойной барьерный метод (презерватив со спермицидом);
* негормональная внутриматочная спираль.

Прием гормональных контрацептивов менее чем за 2 месяца до Визита скрининга и на протяжении всего участия в исследовании запрещен.

В исследовании могут участвовать женщины, не использующие разрешенные методы контрацепции или воздержание от половых контактов, если их сочтут женщинами, не способными к деторождению (не обладающими репродуктивным потенциалом). Женщины признаются не способными к деторождению, если имеется документально подтвержденная постменопауза (отсутствие менструации в течение как минимум 12 месяцев подряд без другой медицинской причины).

Женщинам, не способным к деторождению, тест на беременность проводиться не будет.

##### Ограничение в ходе участия в клиническом исследовании

В ходе исследования добровольцу будет запрещено:

* Употребление алкоголя на протяжении всего исследования;
* Курение более 10 сигарет в сутки на протяжении всего исследования, курение полностью запрещается в периодах госпитализации;
* Употребление напитков и продуктов питания содержащих производные ксантина оказывающих стимулирующее и/или метаболическое действие (шоколад, кофе, чай, газированных напитков содержащие кофеин (кола), энергетических напитков содержащих таурин, экстракт гуараны и т.д.) за 72 часа до приема исследуемых лекарственных препаратов, а также на протяжении каждого Периода приема исследуемого препарата;
* Употребление напитков и продуктов питания, содержащих ингибиторы ферментных систем организма и переносчиков органических киназ (грейпфрут, помело, зверобой продырявленный) за 72 часа до приема исследуемых лекарственных препаратов, а также на протяжении каждого Периода приема исследуемого препарата;
* Употребление напитков и продуктов питания, содержащих природные лекарственные средства, биологические добавки, витамины (отвары/настои трав, ромашка, кошачий коготь, дягиль, энотера, клевер красный, чеснок, имбирь, гинкго, женьшень, шиповник, аралия и т.д.) за 7 дней до приема исследуемых лекарственных препаратов, а также на протяжении всего исследования.

#### Установка кубитального катетера

Установка кубитального катетера и отбор «Пробы 0» должны быть выполнены до приема исследуемых лекарственных препаратов. «Проба 0» отбирается сразу после установки кубитального катетера. Кубитальный катетер извлекается после отбора пробы крови отбираемой через 12 часов с момента приема препарата, дальнейший отбор проб крови будет проводиться с помощью прямой венепункции.

В случае тромбирования катетера может быть выполнена переустановка катетера по согласованию с добровольцем.

Кубитальный катетер может не устанавливаться по просьбе добровольца, в этом случае отбор проб крови будет проводиться с помощью прямой венепункции.

#### Процедура приема исследуемого препарата

Перед приемом исследуемые лекарственные препараты должны быть подготовлены в соответствии с требованиями раздела 4.7.1 «Подготовка препарата перед дозированием».

Прием исследуемых лекарственных препаратов будет проведен натощак (после предшествующего периода воздержания от приема пищи продолжительностью не менее 8 часов), в промежуток времени с 7:00 до 11:00 часов утра. Перед приемом препарат должен быть выдан добровольцу. По команде Исследователя доброволец принимает исследуемый лекарственный препарат и запивает его 200 мл. кипяченой или бутилированной негазированной питьевой водой комнатной температуры. Время приема препарата фиксируется в первичной документации и считается «Точкой 0» для последующего отбора биологических образцов.

После приема препарата Исследователь проведет контроль рук и ротовой полости добровольца для того чтобы удостовериться в приеме исследуемого лекарственного препарата.

#### Отбор проб крови для изучения фармакокинетических параметров

Перед отбором пробы из катетера отбирается 0.5 мл крови для удаления содержащей гепарин крови в случае промывания катетера раствором гепарина или при использовании гепаринизированного мандрена. При отборе «Точки 0» и при отборе путем прямой венепункции, дополнительные 0.5 мл крови не отбираются.

В каждый запланированный момент времени у добровольца из кубитального катетера или путем прямой венепункции будет отбираться кровь в объеме 6 мл в стерильные, маркированные центрифужные вакуумные герметично закрывающиеся одноразовые пластиковые пробирки с указанием: кода исследования, рандомизационного номера добровольца, периода исследования, номера пробы. В качестве консерванта будет использоваться К2ЭДТА. Незамедлительно после отбора образца крови пробирку следует 8-10 раз перевернуть, при этом не допускается резких движений и встряхивания. Точное время отбора каждой пробы или отклонение от планируемого времени отбора в минутах должно быть зафиксировано.

Допустимое отклонение по времени составляет не более ±2 мин от планового времени для точек в интервале от 0 до 1,5 часа (включительно), не более ±5 мин – для точек в интервале 2 ч – 12 ч, не более ±60 мин для точек в интервале 24 – 48 ч. Отбор пробы через 72 ч не должен отклоняться от графика отбора образцов более чем на 3 часа. Отклонения менее допустимых не регистрируются как отклонения от протокола.

Отклонения от допустимых временных интервалов отбора крови являются отклонениями от протокола и должны быть документированы и объяснены. При расчете фармакокинетических параметров все отклонения будут учтены.

При возникновении ситуаций, исключающей возможность отбора пробы крови до момента отбора следующего запланированного образца, работа с данным добровольцем продолжается, но маркированная пробирка остается пустой. Пустая пробирка также должна передаваться в биоаналитическую лабораторию. Этот факт необходимо отразить в документации.

#### Хранение, транспортировка и анализ образцов крови (для исследования фармакокинетики)

Обработка каждой пробы крови для фармакокинетического исследования будет проводиться в три этапа:

1 этап. После отбора крови проба должна быть охлаждена (помещена в изотермический штатив-охладитель, охлажденную воду или на лед) до +4°С – +8°С.

2 этап. Центрифугирование пробирки проводится в течение 10 минут при оборотах 3000 об/минуту при температуре +4°С – +8°С. В случае если конструктивные особенности центрифуги при 3000 об/мин создают ускорение менее 1000G или более 1500G, скорость вращения устанавливается таким образом, что бы при этом создавалось ускорение равное 1200-1300G. Скорость вращения ротора и создаваемое ускорение должны быть документированы и не должны изменяться на протяжении всего исследования. Время начала центрифугирования должно быть документировано и не должно превышать 30 минут со времени отбора пробы. В случае гемолиза, данное событие должно быть зафиксировано.

3 этап. Полученная плазма разделяется на две, по возможности равные, аликвоты в маркированные криопробирки. При этом первая аликвота «А» должна быть объемом не менее 0,5 мл. В случае если общий объем плазмы составил менее 0,5 мл, разделение не проводится, и весь материал помещается в пробирку «А», а пробирка «В» остается пустой. Данное событие должно быть документировано. Затем материал помещают в морозильную камеру где хранится при температуре не выше –24°С не более 4-х месяцев или при температуре не выше -70°С не более 6-ти месяцев с момента отбора до доставки в аналитическую лабораторию. Время помещения образцов в морозильную камеру должно быть зафиксировано в журнале. Повторное замораживание/размораживание образцов не допускается.

Максимально допустимый интервал времени от отбора пробы крови до помещения пробирки с плазмой крови в морозильную камеру должен составлять не более 60 минут.

В течение всего периода хранения образцов будет выполняться ежедневный (допустимо – за исключением выходных и праздничных дней) контроль температуры морозильной камеры с документированием текущих значений температуры, а также минимальной и максимальной температуры с момента предыдущего измерения. Ответственность за соблюдение температурного режима несет Исследователь.

#### Маркировка образцов

Пробирки с плазмой крови будут соответствующим образом маркироваться с указанием кода (номера) исследования, типа образца – «Плазма», рандомизационного номера добровольца, периода приема исследуемого препарата, номера пробы, пробы «А» или пробы «В». Пример маркировки см. Приложение 3.

##### Транспортировка образцов

Транспортировка замороженных проб к месту определения концентрации (аналитическую лабораторию) должна осуществляться при температуре не выше –24°С. Транспортировка должна осуществляться с сопроводительной документацией и контролем температурного режима.

Передаче в аналитическую лабораторию подлежат только аликвоты проб плазмы для анализа (пробы «А»). Контрольные аликвоты проб плазмы (пробы «В») подлежат хранению в Исследовательском центре до момента получения от Спонсора уведомления о возможности утилизации.

В случае необходимости проведения повторного анализа (при утрате, порче/контаминации при анализе, нарушении правил хранения, нарушении правил транспортировки) данное событие должно быть документировано с подробным описанием обстоятельств утраты образцов и уведомлением Спонсора. После чего, контрольные аликвоты плазмы передаются в аналитическую лабораторию с соблюдением правил хранения и транспортировки. В случае если утрачено для анализа 3 и более образцов одного периода, то повторный анализ проводится с использованием аликвот «В» для всех образцов субъекта исследования. При этом, по возможности, должен быть проведен анализ испорченных образцов с предоставлением полученных результатов и их обсуждением. Пробирки, оставленные пустыми вследствие невыполнения отбора проб крови, также должны быть переданы в аналитическую лабораторию.

### Описание периодов исследования

План исследования см. Приложение 2.

#### Скрининг

Скрининг будет проводиться в течение 1-XX дней до начала Периодов приема исследуемых препаратов. До начала проведения любых процедур и обследований Исследователем будет предоставлена добровольцу информация об исследовании – «Информационный листок добровольца» на русском языке.

Процедура получения информированного согласия описана в разделе «Получение информированного согласия», стр. 6. Для участия в исследовании до начала любых процедур скрининга доброволец должен ознакомиться с Информационным листком добровольца и собственноручно подписать и датировать форму Информированного согласия добровольца на участие в исследовании в двух экземплярах. Один экземпляр этого документа выдается на руки добровольцу, второй экземпляр хранится в Файле исследователя.

После получения письменного Информированного согласия до до проведения любых процедур добровольцу будет присвоен скрининговый (порядковый) номер и Индивидуальный Идентификационный Код (ИИК) добровольца (см. раздел 14) на основании которых будет проходить идентификация добровольцев, а также оформление и выдача Полиса обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клиническом исследовании (см. раздел 14).

В случае превышения длительности Периода скрининга доброволец выбывает из исследования, процедура повторного скрининга (рескрининга) в исследовании не предусмотрена.

Если доброволец преждевременно прекращает участие в Исследовании до момента рандомизации его ИИК и скрининговый номер повторно использоваться не будут, а доброволец впоследствии не сможет вновь вернуться в Исследование (процедура рандомизации описана в разделе 4.3).

Процедуры скрининга могут проводиться в стационаре, в форме дневного стационара или амбулаторно и включают следующие процедуры:

* Получение информированного согласия;
* Сбор демографических данных и анамнеза, антропометрия;
* Оценка основных показателей жизнедеятельности;
* Физикальный осмотр;
* Тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом;
* Тест на содержание наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ в моче;
* Тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе, при помощи алкометра;
* ЭКГ в 12 отведениях;
* Общий анализ крови;
* Биохимический анализ крови;
* Анализ крови на Нbs Ag, антитела anti-HCV, антитела к ВИЧ, Tr. Pallidum (сифилис);
* Общий анализ мочи;
* Оценка критериев включения/невключения.

После принятия Исследователем решения об участии добровольца в исследовании с учетом критериев включения и отсутствием критериев невключения, собранной информации и результатов, проведенных на скрининге процедур, доброволец будет оповещен о дате и времени визита в Исследовательский центр.

#### Период приема исследуемого препарата I

##### День 0 (Госпитализация)

Добровольцы прибывают в клинику с вечера предыдущего дня не позднее 22:00. Длительность пребывания в Исследовательском центре составит не менее X дня от момента приема препарата. Добровольцам будет предоставлен стандартный ужин, который они должны закончить не позднее 23:00.

Для сохранения числа рандомизированных добровольцев вследствие возможного выбывания до процедуры приема исследуемых лекарственных препаратов (отзыв Информированного согласия, несоблюдения правил пребывания в исследовательском центре и др.) может быть выполнена госпитализация дополнительного числа добровольцев прошедших все процедуры скрининга и соответствующих всем критериям включения/невключения. Такие добровольцы будут предупреждены о целях госпитализации (компенсация выбывших добровольцев), должны соблюдать все требования Протокола исследования и будут выписаны из клиники после процедуры приема исследуемых лекарственных препаратов рандомизированными добровольцами (см. раздел 5.3.3).

После госпитализации будут проведены следующие процедуры:

* измерение жизненно важных показателей;
* физикальный осмотр;
* тест на беременность для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом;
* теста на содержание наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ в моче;
* тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе;
* проверка критериев исключения;
* стандартный ужин.

После госпитализации и до момента приема исследуемого лекарственного препарата должна пройти процедура рандомизации добровольца в соответствии с разделом 4.3.

##### День 1

Заблаговременно до приема препарата проводятся следующие процедуры:

* измерение жизненно важных показателей (далее измерение жизненно важных показателей будет проводиться согласно плану проведения физикального осмотра и регистрации жизненно важных показателей, см. Приложение 2);
* физикальный осмотр (далее физикальный осмотр будет проводиться согласно плану проведения физикального осмотра и регистрации жизненно важных показателей, см. Приложение 2).

Далее для осуществления наименее травматичной процедуры отбора биологических образцов добровольцам до приема препарата будет установлен кубитальный катетер (см. раздел «Установка кубитального катетера», стр. 6), после извлечения катетера отбор крови будет выполняться путем прямой венепункции. Сразу после установки катетера и до приема исследуемых лекарственных препаратов будет отобрана исходная проба крови для фармакокинетического анализа («Проба 0»). После этого доброволец примет один из исследуемых лекарственных препаратов согласно таблице рандомизации и процедуре описанной в разделе «Процедура приема исследуемого препарата», стр. 6.

В ходе всего периода добровольцами должен соблюдаться режим питания, питьевой режим, а также ограничения, описанные в разделе «Режим и ограничения» (стр. 6).

После приема препарата у добровольцев будут отбираться пробы крови в объеме 6 мл. До приема препарата будет отобрана «Проба 0», далее через 0.Х ч. См. Приложение 2.

Физикальный осмотр и регистрация жизненно важных показателей в случае совпадения времени проведения со временем отбора крови проводятся до отбора крови в интервале до 30 мин, но не ранее времени предыдущего отбора крови. В случае совпадения во времени процедуры оценки основных показателей жизнедеятельности и ЭКГ - ЭКГ проводится после оценки ЖВП.

##### День 2

В день 2 будет продолжен отбор образцов согласно плану исследования.

Будут выполнены:

• Оценка основных показателей жизнедеятельности, через [] часов;

• Физикальный осмотр;

• Взятие пробы крови через [] ч;

Через X дня после приема препарата в случае отсутствия показаний к продлению госпитализации доброволец будет выписан из стационара. Добровольцу будут даны указания по образу жизни в период до амбулаторного посещения исследовательского центра, а также будет сообщено время для прибытия в исследовательский центр.

##### День 3

Для проведения амбулаторного визита в день 3 доброволец должен прибыть в исследовательский центр заблаговременно для выполнения следующих процедур:

* измерение жизненно важных показателей;
* физикальный осмотр;
* тест на беременность для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом;
* теста на содержание наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ в моче;
* тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе;

После выполнения этих процедур добровольцу будет выполнен:

* Отбор пробы крови в точке 72 ч;

По завершению периода добровольцу будут даны рекомендации по образу жизни в отмывочном периоде и назначена дата и время следующей госпитализации.

Общая продолжительность Периода исследования (отбор проб крови) составит 72 часа.

#### Отмывочный период

Отмывочный период – отрезок времени от момента приема препарата в Периоде приема исследуемого препарата I до момента приема препарата в Периоде приема исследуемого препарата II. Продолжительность отмывочного периода составит XX дней. Перед тем как доброволец будет выписан из стационара в Периоде приема исследуемого препарата I, Исследователь должен проинформировать добровольца об ограничениях, действующих в этом периоде. Доброволец должен избегать повышенной физической нагрузки, соблюдать оптимальный режим сна и бодрствования, а также придерживаться ограничений изложенных в разделе «Ограничение в ходе участия в клиническом исследовании», стр. 6.

#### Период приема исследуемого препарата II

Период приема исследуемого препарата II проводится не ранее, чем через XX дней от момента приема исследуемого лекарственного препарата в предыдущем периоде. Ход и процедуры Периода исследования II аналогичны Периоду исследования I, за исключением процедуры рандомизации.

Прием исследуемых лекарственных препаратов в каждом периоде будет определяться группой пациента согласно плану рандомизации.

#### Период наблюдения (визит наблюдения)

Период наблюдения будет проходить, начиная от момента последнего приема препарата. Период наблюдения предполагает пассивное наблюдение за состоянием здоровья добровольца в течение всего периода и обследование добровольца по завершению периода наблюдения. Длительность Периода наблюдения составит X дней. В течение Периода наблюдения доброволец может обратиться к Исследователю в случае возникновения жалоб и/или изменения в состоянии здоровья. В случае обращения добровольца в течение периода наблюдения независимо от причины исследователем выполняются следующие процедуры:

* оценка наличия и регистрация нежелательных явлений,
* сбор информации о сопутствующей лекарственной или иной терапии.

При наличии показаний, дополнительно могут быть выполнены любые необходимые процедуры.

По завершению периода наблюдения будет проведен Визит наблюдения. На Визите наблюдения будут проведены обследования согласно Плану исследования (см. Приложение 2).

Исследователь примет все меры для прохождения добровольцем всех процедур Визита наблюдения, однако в случае отказа добровольца посетить Исследовательский центр Визит может быть проведен в форме телефонного контакта.

#### Внеплановый визит

Внеплановые визиты могут быть выполнены при возникновении НЯ/СНЯ или необходимости повторного выполнения обследований/анализов в рамках исследования. При каждом внеплановом визите независимо от его причины исследователем выполняются следующие процедуры:

* регистрация нежелательных явлений,
* сбор информации о сопутствующей лекарственной или иной терапии.

При наличии показаний, может быть дополнительно выполнена любая из процедур исследования (см. раздел 4.2.3). При этом заполняются соответствующие разделы ИРК (Внеплановый визит).

#### Телефонный контакт

Телефонный контакт может проводиться с целью информирования добровольцев о сроках проведения исследования, дате визита в Исследовательский центр, в случае поступления дополнительной информации о безопасности.

Телефонный контакт может проводиться с целью опроса добровольца на предмет оценки его состояния здоровья и выявления НЯ/СНЯ. В случае выявления таковых, доброволец должен быть вызван в Исследовательский центр для сбора детальной информации и, если применимо, сбора копий медицинских документов.

#### Завершение исследования

Завершение участия в исследовании по протоколу предусматривает прохождение добровольцем всех предусмотренных Протоколом процедур, описанных в разделе 4.2. Датой завершения участия в исследовании по Протоколу является дата последнего посещения исследовательского центра или последней запланированной процедуры (включая телефонный контакт), предусмотренной настоящим протоколом.

В случае преждевременного завершения участия в исследовании датой завершения участия в исследования считается дата исключения добровольца из исследования. Последующее наблюдение выполняется в соответствии с разделом 5.3.4.

## Меры, направленные на минимизацию/исключение субъективности - рандомизация

После подписания добровольцем формы Информированного согласия на участие в данном исследовании, подтверждении наличия критериев включения и отсутствия критериев невключения и успешного прохождения процедур скрининга добровольцы будут рандомизированы в две группы.

Рандомизация добровольцев должна проводиться после госпитализации добровольцев в Периоде исследования I.

В ходе рандомизации добровольцу будет присвоен рандомизационный номер, который будет использоваться в дальнейшем для идентификации добровольцев. В результате каждый доброволец будет определен в группу в соответствии с рандомизационным списком.

Предусмотрены следующие последовательности введения препаратов: TR, RT.

Табл. 1 Схема последовательности введения препаратов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Группа** | **Период I** | **Период II** |
| Группа 1 | T | R |
| Группа 2 | R | T |

Соотношение количества добровольцев, получающих исследуемые лекарственные препараты в разных последовательностях, будет одинаковым (1:1).

Генерация рандомизационного списка будет проведена сотрудником Спонсора на этапе подготовки к исследованию. Соответствующий рандомизационный список будет сгенерирован в статистической программе с помощью генератора случайных чисел.

Рандомизационный список будет сгенерирован с помощью генератора случайных чисел.

Будут сформированы журналы скрининга и рандомизации добровольцев. Заполнение журналов должно будет выполняться Исследователем регулярно с внесением всех необходимых данных. Заполненные журналы будут содержаться в Файле исследователя.

#### Скрытие данных

С целью минимизации субъективности сотрудники биоаналитической лаборатории не будут иметь доступ к плану рандомизации до окончания исследования.

## Описание способа применения используемого в исследовании препарата, дозировки, схемы применения. Описание лекарственной формы, упаковки и маркировки.

Схема приема исследуемых лекарственных препаратов описана в разделе «Процедура приема исследуемого препарата», стр. 6.

### Информация об исследуемых препаратах

#### Название тестируемого препарата

###### Международное непатентванное или группировочное название:

[]

###### Лекарственная форма:

[]

###### Состав:

|  |  |
| --- | --- |
| Компонентылекарственного средства | Количество, мг |
| Действующее вещество: |
|  |  |
|  |  |
| Вспомогательные вещества: |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
| Состав оболочки: |
|  |  |

###### Описание:

[]

###### Фармакотерапевтическая группа:

[]

###### Код АТХ:

[]

###### Форма выпуска:

[]

###### Условия хранения:

[]

###### Срок годности:

[]

###### Предприятие-производитель:

[]

###### Предприятие-упаковщик:

[]

#### Название препарата сравнения

###### Международное непатентванное или группировочное название:

[]

###### Лекарственная форма:

[]

###### Состав:

|  |  |
| --- | --- |
| Компонентылекарственного средства | Количество, мг |
| Действующее вещество: |
|  |  |
| Вспомогательные вещества: |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
| Состав оболочки: |
|  |  |

###### Описание:

[]

###### Фармакотерапевтическая группа:

[]

###### Код АТХ:

[]

###### Форма выпуска:

[]

###### Условия хранения:

[]

###### Срок годности:

[]

###### Предприятие-производитель:

[]

###### Предприятие-упаковщик:

[]

### Упаковка и маркировка

В Исследовательский центр исследуемый препарат будет предоставлен в необходимом для проведения исследования количестве.

В соответствии с законодательством РФ на первичную и вторичную упаковку исследуемого ЛС для клинического исследования будет нанесена следующая информация: информация о производителе препарата (наименование и адрес) и Спонсоре (наименование, адрес и телефон), номер (код) исследования, ФИО Исследователя, название препарата, лекарственная форма, дозировка, количество дозированных единиц, номер серии, срок годности, условия хранения, предупреждающая надпись «Для клинических исследований», а также надписи в соответствии с иными требованиями (Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении ЛС» от 12.04.2010 и Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств», Требования к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств ЕАЭС (утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 76)).

### Условия хранения

Исследуемый препарат должен храниться в безопасном месте с ограниченным доступом без возможности проникновения персонала, не имеющего полномочий для обращения с исследуемым препаратом.

Препарат должен храниться в комнатных условиях в соответствии с условиями хранения, описанными в разделе 4.4.1 «Информация об исследуемых препаратах». Температурный контроль должен проводиться ежедневно, за исключением выходных и праздничных дней, при помощи сертифицированного и поверенного термометра. Для препарата должна будет регистрироваться минимальная и максимальная температура с момента предыдущего измерения. Условия хранения препарата в Исследовательском центре будут подтверждены представителем Спонсора в ходе визита оценки центра и должны регулярно проверяться в ходе исследования.

Отклонения в границах температурного режима должны сообщаться представителю Спонсора незамедлительно после обнаружения. Данные учета температуры должны быть направлены Спонсору и препарат не должен использоваться до письменного разрешения Спонсора.

## Продолжительность участия добровольцев в исследовании

Длительность периода скрининга составит 1-XX дней.

В каждом периоде приема исследуемого препарата доброволец будет госпитализирован на X дня, в течение которых будут проводиться запланированные процедуры (см. раздел 4.2). Общая продолжительность каждого периода приема исследуемого препарата составит X дня.

Отмывочный период (время между приемами исследуемых лекарственных препаратов) составит XX дней.

Продолжительность наблюдения за добровольцем после завершения последнего периода приема исследуемого препарата составит X дней.

Общая продолжительность участия в исследовании для добровольца составит не более XX Дней.

## Описание «правил остановки» или «критериев исключения» для отдельных добровольцев или исследования в целом

Критерии исключения для отдельных субъектов описаны в разделе 5.3.

В соответствии со статьей 40 ФЗ № 61-ФЗ «Об обращении ЛС» от 12.04.2010 в актуальной редакции, Спонсор или Исследователь могут временно или окончательно остановить проведение исследования по соображениям безопасности или по другим причинам. В случае возникновения подобной необходимости Спонсор предпримет меры по своевременному информированию Исследовательского центра о приостановке или прекращении исследования. Спонсор и Исследователь обязаны также своевременно проинформировать об этом локальный Экспертномый совет организации/Независимый этический комитет (ЭСО/НЭК) и регуляторные органы.

Исследователь может приостановить или прекратить исследование в Исследовательском центре без предварительного согласования со Спонсором, однако, он обязан в кратчайший срок поставить Спонсора в известность и предоставить письменное объяснение причин приостановки или прекращения исследования.

Исследователь обязан также незамедлительно проинформировать участников исследования о приостановке или прекращении исследования, обеспечить им надлежащую медицинскую помощь и наблюдение. Прекращая исследование, исследователь должен убедиться в том, что интересы субъектов исследования защищены надлежащим образом.

Исследование может быть прекращено по решению уполномоченного федерального органа исполнительной власти на основании письменного сообщения руководителю Исследовательского центра или Спонсора.

Исследование может быть завершено преждевременно:

* При выявлении в ходе исследования НЯ/СНЯ, связанных с применением исследуемых лекарственных препаратов, и делающих их дальнейшее применение недопустимым с этической точки зрения.
* При получении новой информации, свидетельствующей о высоком риске (негативном изменении соотношения польза/риск) для субъектов исследования.
* В случае наступления обстоятельств, расцениваемых как форс-мажорные обстоятельства.
* По требованию регуляторных органов.

## Подготовка и учет исследуемых препаратов

Исследуемые лекарственные препараты будут переданы Спонсором организатору исследования с Актом приема-передачи, аналитическим паспортом (протоколом анализа), сертификатом на лекарственное вещество. Исследуемые лекарственные препараты должны быть переданы на клиническую базу в неповрежденной упаковке.

Качество исследуемого препарата является ответственностью Спонсора; документация, подтверждающая контроль качества исследуемого препарата будет предоставлена Исследователю и должна храниться вместе с документами исследования.

Количество исследуемых лекарственных препаратов будет достаточным для всего периода проведения исследования. Исследовательский центр должен использовать исследуемые лекарственные препараты только в целях проведения данного клинического исследования в строгом соответствии с протоколом исследования.

В случае чрезмерной задержки с выполнением исследования ответственный сотрудник Исследовательского центра, отвечающий за обращение исследуемых лекарственных препаратов, должен подтвердить, что срок их годности не истек.

Исследуемые лекарственные препараты будут выдаваться добровольцам непосредственно перед приемом, и их применение будет проводиться в стационаре в соответствии с планом процедур (см. раздел 4.2.3, «Процедура приема исследуемого препарата», стр. 6).

Исследователь несет ответственность за то, чтобы исследуемые лекарственные препараты:

* использовались только для добровольцев данного исследования;
* хранились в запирающемся и безопасном месте, куда имеют доступ только сотрудники, имеющие полномочия для обращения с исследуемым препаратом;
* учет выданных препаратов проводится в расчете на каждого добровольца, при этом регистрируется рандомизационный номер и инициалы добровольца, получившего препарат, количество выданного препарата и дата приема препарата.

Препараты должны назначаться/выдаваться только теми исследователями, в чьи обязанности (согласно форме распределения обязанностей) входит учет и назначение/выдача препаратов. Распределение обязанностей фиксируется в специальной форме до начала набора добровольцев в Исследовательском центре.

Исследователь обеспечивает хранение препаратов в соответствии с требованиями раздела 4.4.1 – «Информация об исследуемых препаратах». (также см. раздел 4.4.3 – «Условия хранения»)

Исследователь возвращает Спонсору все использованные и неиспользованные упаковки предусмотренных настоящим Протоколом препаратов.

### Подготовка препарата перед дозированием

Перед приемом добровольцами исследуемый препарат будет заблаговременно подготовлен уполномоченным сотрудником исследовательского центра: извлечен из первичной упаковки и помещен в индивидуальный маркированный (код протокола, название препарата, доза, рандомизационный номер) пластиковый контейнер (стакан). Для обеспечения экстренной замены, в случае если доброволец уронит выданный препарат, должен быть предусмотрен запасной контейнер с извлеченным препаратом.

### Процедуры учета исследуемых лекарственных препаратов

Исследуемые лекарственные препараты, упакованные и маркированные в соответствии с существующими требованиями (см. раздел 4.4.2), будут предоставлены Спонсором в количестве, достаточном для всего периода проведения исследования. Исследовательский центр получает исследуемые препараты от Спонсора исследования или уполномоченной КИО по Акту приема-передачи.

Исследователь должен содержать своевременно и в полном объеме вести записи в Журнале учета исследуемых препаратов, отражающие количество использованных препаратов. Спонсор или уполномоченная КИО будет контролировать, как исследователь использует препараты, проводя их учет.

По завершении исследования необходимо провести подсчет количества каждого из исследуемых препаратов и предоставить письменное объяснение при выявлении каких-либо несоответствий. Упаковки использованных препаратов и неиспользованные препараты должны быть возвращены Спонсору, либо, по согласованию со Спонсором, могут быть уничтожены в Исследовательском центре с предоставлением акта об уничтожении после проведения Спонсором процедур по учету препарата. Возврат проводится по акту приема-передачи.

После подтверждения Спонсором надлежащего оформления Журнала учета исследуемых препаратов, оригинал данного документа размещается в Файле исследователя, копия – в Файле исследования Спонсора.

## Хранение и правила раскрытия рандомизационных кодов

Так как данное исследование открытое, данная процедура не предусмотрена.

## Перечень данных, регистрируемых непосредственно в ИРК и рассматриваемых в качестве первичных данных

Все данные о добровольце, полученные в ходе исследования, вносятся сначала в первичную документацию (документация лечебного учреждения, ведущаяся в Исследовательском центре), а затем переносятся в ИРК добровольца. Данные, содержащиеся в ИРК, должны совпадать с данными в первичной документации.

Прямой ввод данных в ИРК допускается только для расширенного толкования критериев включения/невключения и оценки связи НЯ с приемом исследуемых лекарственных препаратов.

# Отбор и исключение добровольцев

## Критерия включения

[Цитаты - Протокол - Критерии включения, невключения, исключения (Биоэквивалентность)]

## Критерии невключения

[Цитаты - Протокол - Критерии включения, невключения, исключения (Биоэквивалентность)]

## Критерии исключения

### Преждевременное прекращение участия добровольца в исследовании

[Цитаты - Протокол - Критерии включения, невключения, исключения (Биоэквивалентность)]

Выявление у добровольцев, включенных в исследование, причин для преждевременного завершения исследования, приводит к их исключению из исследования на этапе выявления этих причин. При каждом случае преждевременного завершения добровольцем исследования или выбытия добровольца из исследования, Исследователь должен сделать соответствующую запись в ИРК с обязательным указанием причины преждевременного завершения/ выбытия из исследования, а также сообщить уполномоченному представителю Спонсора в течение 72 часов.

В случае если доброволец преждевременно завершает участие в исследовании по причине беременности Исследователь ведет наблюдение за добровольцем согласно разделу 8.2.4 – «Наступление беременности в период проведения исследования».

Если доброволец выбыл после проведения всех скрининговых мероприятий и до приема исследуемых лекарственных препаратов (не получил ни одной дозы), то такой доброволец будет считаться выбывшим на этапе скрининга (ну будет считаться рандомизированным).

Доброволец может быть исключен из исследования после рандомизации и до приема исследуемых лекарственных препаратов, при этом рандомизационный номер (рандомизационная последовательность) исключенного добровольца может быть присвоен другому добровольцу из числа скринированных добровольцев.

Доброволец может быть исключен из исследования после приема исследуемых лекарственных препаратов, при этом рандомизационный номер (рандомизационная последовательность) исключенного добровольца не может быть присвоен следующему рандомизируемому субъекту.

При исключении добровольцев в связи с развитием у них НЯ/СНЯ дальнейшее наблюдение за добровольцами будет проводиться согласно процедурам, приведенным в разделе 8.4.

При исключении добровольцев из исследования по другим причинам наблюдение за добровольцем будет продолжено в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений в течение X дней после последнего приема препарата.

Все случаи выбывания добровольцев из исследования будут задокументированы. Исследователь должен указать дату и причину преждевременного выбывания добровольца из исследования в первичной документации и ИРК в разделе по завершению исследования.

### Сбор данных добровольцев, преждевременно завершивших участие в исследовании

На добровольцев, которые преждевременно завершили участие в исследовании, заполняется раздел «Завершение исследования» в ИРК, где в обязательном порядке подробно указывается причина, по которой доброволец выбыл из исследования (см. раздел 4.6) и этап исследования на котором произошло завершение, при этом датой завершения участия в исследовании считается дата выявления критериев преждевременного завершения.

Если доброволец прекращает участие в исследовании по собственному желанию, исследователь должен постараться выяснить причину и, хотя доброволец не обязан сообщать о причинах, побудивших его прервать участие в исследовании, Исследователь должен попытаться выяснить эти причины, не нарушая при этом прав субъекта. Если преждевременное выбывание связано с НЯ/СНЯ, исследователь должен приложить все усилия для сбора информации о его исходе и занести ее в ИРК в раздел по НЯ/СНЯ. Если исключение/выбывание из исследования было связано со СНЯ, необходимо следовать процедуре по уведомлению спонсора о СНЯ (см. раздел 8.3).

Все НЯ, возникшие в ходе исследования у выбывших добровольцев, включая НЯ на момент прекращения участия добровольца в исследовании, будут проанализированы и включены в итоговый отчет о проведении исследования.

Если выбывание/исключение из исследования произошло после первого приема добровольцем исследуемого лекарственного препарата, его данные, собранные до момента выбывания/исключения из исследования будут учитываться в анализе безопасности и, если возможно, при анализе фармакокинетики. Подходы к анализу данных субъектов, преждевременно завершивших участие в исследовании, описаны также в разделе 9.5.

### Процедура замещения добровольцев

Процедура замещения добровольцев, получивших исследуемые лекарственные препараты в случае преждевременного выбывания из исследования не предусмотрена.

### Последующее наблюдение за добровольцами, преждевременно завершившими участие в исследовании

Последующее наблюдение за преждевременно выбывшими добровольцами будет продолжено в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений в течение X дней после последнего приема исследуемого препарата.

По завершению периода наблюдения такие добровольцы будут приглашены на визит наблюдения.

Если доброволец выбыл из исследования по причине НЯ/СНЯ, то за ним проводится наблюдение до разрешения НЯ/СНЯ или до тех пор, пока исследователь не расценит их как «хронические» или «стабильные» или же до потери из-под наблюдения. Последующее наблюдение за добровольцами, преждевременно завершившими участие в исследовании и незавершенными НЯ описано также в разделе 8.4.

# Лечение

Данное исследование является нетерапевтическим. Применение исследуемого препарата здоровыми добровольцами будет проводиться с целью изучения сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности исследуемых лекарственных препаратов.

## Схема приема исследуемых препаратов

В каждом периоде исследуемые лекарственные препараты будут приниматься однократно в дозе исследуемая доза.

Процедура приема исследуемых лекарственных препаратов описана в разделе «Процедура приема исследуемого препарата», стр. 6.

## Разрешенная и неразрешенная терапия

Настоящее клиническое исследование предполагает определение концентрации активного компонента исследуемых лекарственных препаратов в плазме крови здоровых добровольцев, с последующей оценкой их биоэквивалентности и безопасности. В связи с этим, в ходе участия в исследовании запрещен прием любых других, не предусмотренных протоколом, лекарственных препаратов.

В случае возникновения нежелательных явлений во время исследования возможно назначение лекарственных препаратов по решению Исследователя. При этом назначенные лекарственные средства должны быть зарегистрированы, а Спонсор исследования или уполномоченная КИО должны быть в течение 72 часов проинформированы о данном событии. В этом случае доброволец, получивший лекарственные препараты, непредусмотренные Протоколом, может быть исключен из анализа фармакокинетических параметров, а наблюдение за ним Исследователем будет продолжаться до прекращения того состояния, которое стало причиной назначения лекарственных средств (см. раздел 8.4).

Добровольцы будут ограничены питьевым и пищевым режимами во время периодов приема исследуемых лекарственных препаратов (см. раздел «Режим и ограничения», стр. 6), а также им будет запрещено:

* Прием рецептурных и безрецептурных лекарственных средств на протяжении всего исследования.

## Методы контроля над соблюдением процедур исследования добровольцами

Процедуры исследования будут проходить под наблюдением Исследователя, что позволит обеспечить высокий уровень выполнения запланированных Протоколом процедур и обеспечить своевременный и эффективный ответ на возникновение НЯ или СНЯ.

Результаты проводимых процедур, равно как и сам факт их проведения, будут регистрироваться в первичной документации и ИРК. Тщательный контроль над соблюдением Протокола в ходе исследования возлагается на Исследователя. Представители Спонсора в ходе мониторинговых визитов и мероприятий внутреннего аудита будут своевременно выявлять отклонения от протокола и принимать необходимые меры с целью повышения степени соблюдения запланированных процедур (см. раздел 11).

Добровольцы обязаны соблюдать правила пребывания в Исследовательском центре. Для добровольцев стандартизируются условия их пребывания, режим питания и потребления жидкости, режим физической активности.

На протяжении всего периода исследования добровольцы должны соблюдать физиологически нормальный режим сна и бодрствования, без повышенной двигательной активности и физической нагрузки, а также режим питания и режим употребления жидкостей, описанные в разделе 4.2.3.

# Оценка эффективности

Это исследование биоэквивалентности, основной целью которого является сравнительная оценка фармакокинетики и безопасности препаратов при однократном приеме у здоровых добровольцев, поэтому в настоящем исследовании в качестве параметров эффективности будут рассматриваться параметры фармакокинетики изучаемых препаратов.

## Перечень параметров фармакокинетики

Cmax, Tmax, Tlag, AUCo-t, AUCinf, AUC%inf, Kel (λz), T1/2, MRT.

* Cmax – максимальная концентрация вещества в плазме крови добровольца;
* Tmax – время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови добровольца, в случае если фармакокинетический профиль будет содержать два максимума, Tmax будет рассчитываться как время первого максимума;
* Tlag – время от точки 0 до первой точки с концентрацией выше НПКО;
* AUCo-t – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», площадь будет рассчитана методом линейных трапеций; последней точкой расчета (Clast) будет последнее значение больше НПКО;
* AUCinf (AUC0-∞)– площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» экстраполированная до бесконечности; Расчет площади будет проходить по формуле:
* AUC%inf (AUCextr) – доля остаточно площади (AUCo-t - AUCinf)/AUCinf;
* Kel (λz)– константа элиминации будет рассчитана по значениям фармакокинетического профиля на терминальном участке кривой с использованием не менее 3-х значений (последние 3 значения); в случае если последовательное включение дополнительных точек (после Cmax и не включая Cmax) в расчет будет увеличивать коэффициент r2 линейной регрессии, то в расчет будет включена последовательность значений при которой коэффициент r2 линейной регрессии будет максимальным; в случае если исключение одной из терминальных точек (как точки, как правило, обладающей наибольшей вариацией) приведет к увеличению коэффициента r2 линейной регрессии, то эта точка может быть исключена, данные по выбору значений для расчета будут представлены в итоговом отчете;
* T1/2 – период полувыведения;
* MRT – среднее время удержания препарата в крови.

Данные для расчетов параметров фармакокинетики будут подготовлены следующим образом: концентрации менее НПКО до точки Tmax будут приравнены к 0, значения менее НПКО после Tmax и до Tlast (время регистрации последнего значения концентрации выше НПКО) не будут учитываться при расчете фармакокинетических параметров, что равносильно применению методов линейной интерполяции. Никакие значения после Tlast не будут достраиваться.

Для каждого исследуемого препарат будет построен усредненный фармакокинетический профиль с последующим расчетом вышеперечисленных параметров. В связи с тем, что концентрации исследуемых препаратов в плазме имеют лог-нормальное распределение (исходя из положения основной гипотезы), для каждой временной точки каждого исследуемого препарата будет рассчитано среднее геометрическое, которое будет использовано для построения фармакокинетического профиля. В случае если отбор пробы произошел с отклонением от протокола, то определенные концентрации в таких пробах не будут использованы при построении усредненных профилей. Значения ниже НПКО не будут использоваться при построении профилей.

В случае если данные терминального участка фармакокинетического профиля не позволят провести оценку элиминации, то параметры, зависящие от элиминации (T1/2,AUCinf) для такого профиля не будут рассчитаны.

В случае если в точке 72 часа концентрация > LLOQ и доля остаточной площади (AUC%inf) более 20%, то описание AUCinf и остаточной площади выполняться не будет. В случае возможности (при отрицательном коэффициенте регрессии концентрация-время терминального участка лог-преобразованных фармакокинетического профиля), Kel и T1/2 будут рассчитаны на основе данных последних наблюдений и будут являться характеристикой элиминации на момент завершения наблюдения.

Фармакокинетические параметры будут оцениваться с использованием специализированного программного обеспечения (например, Phoenix™ WinNonlin®, PK Solution и т.п.) или валидированного кода среды вычислений (SAS™, R Project, Julia и т.п.).

## Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности

### Описание биоаналитического метода

Аналитические процедуры проводятся в специализированной биоаналитической лаборатории.

Аналитическому исследованию подлежат все пробы плазмы крови, включая пробы, полученные у добровольцев, которые не прошли полный цикл исследования.

Концентрации действующего вещества в плазме крови будут определяться методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для детектирования будет использоваться масс-спектрометрический детектор.

### Валидация биоаналитической методики

Биоаналитический метод, используемый для определения действующего вещества в плазме крови, будет надлежащим образом валидирован и документирован. Главной целью валидации методики является демонстрация надежности конкретной методики определения концентрации аналита в конкретной биологической матрице (кровь, сыворотка, плазма, моча, слюна).

Валидация биоаналитического метода будет выполнена в соответствии с требованиями Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза: Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов (приложение №6).

Главными характеристиками биоаналитической методики, важными для обеспечения приемлемости работы аналитика и надежности аналитических результатов, являются: селективность, нижний предел количественного определения (НПКО), функция отклика и диапазон калибровки (характеристики калибровочной кривой), правильность, прецизионность, эффект матрицы, стабильность аналита в биологической матрице, стабильность аналита и внутреннего стандарта в исходных и рабочих растворах и экстрактах в течение всего периода хранения и обработки.

Для определения аналита в образцах плазмы крови будет использоваться метод внутреннего стандарта, метод будет валидирован в соответствии со следующими критериями:

##### **Калибровочная кривая**

Калибровочная кривая будет построена с помощью не менее 6 калибровочных точек. Экспериментально рассчитанные концентрации градуировочных стандартов должны находиться в пределах ± 15 % от номинальных значений (за исключением НПКО, для которого возможен диапазон ± 20%). Этот критерий должны выполнять не менее 75 % калибровочных стандартов, представляющих не менее чем шесть уровней калибровочных стандартов. В случае если образцы анализируют в нескольких повторениях, этот критерий (±15% или ±20% для НПКО) также должен быть выполнен не менее чем для 50% калибровочных стандартов, исследованных для данного уровня концентрации. Калибровочная кривая будет считаться пригодной, если коэффициент детерминации (r2) для каждой калибровочной кривой будет не менее 0,99. Калибровочная кривая будет построена для каждой аналитической серии.

##### **Селективность**

Аналитическая методика должна быть способна отличать исследуемый аналит и внутренний стандарт от эндогенных компонентов матрицы или других компонентов образца. Селективность необходимо доказать, используя не менее 6 индивидуальных источников соответствующей холостой матрицы, которые анализируют индивидуально и определяют наличие интерференции. Метод будет признан селективным, если отклик интерферирующих компонентов составляет менее 20% НПКО для аналита и 5% НПКО для внутреннего стандарта.

##### **Перенос (carry-over)**

Отклик аналита и внутреннего стандарта в холостом образце, анализируемом после стандартного образца высокой концентрации, не должен превышать НПКО более чем на 20 %, для IS – не более чем на 5 %.

##### НПКО (LLOQ)

Нижний предел количественного определения (НПКО) является самой низкой концентрацией анализируемого вещества в образце, которая может быть количественно определена с приемлемой прецизионностью и точностью. НПКО рассматривают как самый низкий калибровочный стандарт. Аналитический сигнал образца с концентрацией на уровне НПКО должен превышать сигнал холостой пробы не менее чем в 5 раз и не будет превышать 5% от Cmax (минимальной Cmax из пула субъектов).

##### ВПКО (HLOQ)

В случае, если концентрация отдельных образцов будет выше ВПКО (верхнего предела количественного определения) данный образец будет разбавлен (до концентрации входящей в границы аналитического диапазона), а анализ образца будет проведен повторно. Отсутствие влияния разбавления образцов будет изучено (валидировано) путем добавления к матрице анализируемого вещества в концентрации выше ВПКО и разведения полученного образца холостой пробой. Правильность и прецизионность будут находиться в пределах установленных критериев приемлемости.

##### Внутрисерийная правильность

Внутрисерийная правильность будет определяться анализируя в одной серии не менее 5 образцов для каждого уровня при не менее чем 4 уровнях концентраций, охватывающих диапазон калибровочной кривой: 1-ый уровень - НПКО, 2-ой уровень в три раза превышает НПКО (низкий QC), 3-ий уровень имеет значение приблизительно 50% от диапазона калибровочной кривой (средний QC) и 4-ый уровень имеет значение не менее 75% от величины верхнего диапазона калибровочной кривой (высокий QС). Значения средней концентрации должны находиться в пределах ±15% от номинального значения для образцов QC (±20% от номинального значения для уровня НПКО).

##### Межсерийная правильность

Межсерийная правильность будет определяться, анализируя образцы с концентрацией на уровнях НПКО, низкого, среднего и высокого QC из не менее чем трех серий, причём проводят анализ в не менее чем в два различных дня. Значения средней концентрации должны находиться в пределах ±15% от номинального значения для образцов QC (±20% от номинального значения для уровня НПКО).

##### Внутрисерийная прецизионность

Внутрисерийная прецизионность будет определяться, анализируя не менее пяти образцов с концентрациями на уровнях НПКО, низкого, среднего и высокого образцов QC в пределах одной серии. Значения внутрисерийного CV не должны превышать 15% для образцов QC (±20% для уровня НПКО).

##### Межсерийная прецизионность

Межсерийная прецизионность будет определяться, анализируя образцы с концентрацией на уровнях НПКО, низкого, среднего и высокого QC из не менее чем трех серий, причём проводят анализ в не менее чем в два различных дня. Значения межсерийного CV не должны превышать 15% для образцов QC (±20% для уровня нижнего ПКО).

##### Матричные эффекты

Матричные эффекты будут исследоваться при использовании масс-спектральных методов, используя не менее 6 партий холостых матриц от индивидуальных доноров.

##### Стабильность

Стабильность будет исследоваться в изучаемой матрице, используя низкий и высокие образцы QC (холостая матрица, в которую ввели аналит с концентрацией, превышающей НПКО не более чем в 3 раза и близкой к ПКО), которые проанализировали немедленно после приготовления и после истечения изучаемых условий хранения. Образцы QC анализируют с помощью калибровочной кривой, полученной на свежеприготовленных калибровочных стандартах, полученные концентрации сравнивают с номинальными концентрациями. На каждом уровне средняя концентрация должна отличаться от номинальной концентрации не более чем на ±15%.

# Оценка безопасности

## Перечень параметров безопасности

В ходе настоящего исследования будут оцениваться следующие параметры безопасности:

* частота развития любых нежелательных явлений;
* частота развития серьезных нежелательных явлений;
* частота развития нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, имеющих по крайней мере, возможную связь с исследуемым препаратом;
* частота развития нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, приведших к выбытию из исследования.

Анализ безопасности будет проведен с использованием измерений следующих показателей:

* ЧСС (способ измерения см. в разделе 4.2.3);
* АД (способ измерения см. в разделе 4.2.3);
* ЧДД (способ измерения см. в разделе 4.2.3);
* температура тела (способ измерения см. в разделе 4.2.3);
* показатели общего анализа крови (перечень параметров см. в разделе 4.2.3);
* показатели биохимического анализа крови (перечень параметров см. в разделе 4.2.3);
* показатели общего анализа мочи (перечень параметров см. в разделе 4.2.3);
* показатели ЭКГ (перечень параметров см. в разделе 4.2.3).

Отклонение от нормы результатов оценки жизненно-важных показателей или лабораторных параметров безопасности расценивается в качестве клинически значимых в случае, если они: сопровождаются ассоциированными отклонениями от нормы других параметров безопасности и/или сопровождаются исключением субъекта из исследования и/или требуют применения дополнительных терапевтических мер/наблюдения или дополнительных диагностических процедур.

## Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности

Оценка безопасности исследуемых лекарственных препаратов будет проводиться для всех добровольцев от момента приема любого исследуемого препарата на протяжении всего исследования на основании учета параметров, указанных в разделе 8.1. Выявление НЯ должно происходить с момента введения первой дозы препарата до последнего визита последующего наблюдения включительно. Кроме того, каждому добровольцу будет предоставлен номер телефона Исследователя для связи в случае возникновения проблем со здоровьем.

При появлении/получении Исследователем информации о возникновении НЯ будет (при необходимости) назначаться внеплановый визит в Исследовательский центр в ближайшее возможное время. В момент получения информации о НЯ Исследователь, после анализа НЯ и оценки риска для добровольца, принимает решение о возможности дальнейшего применения добровольцем исследуемых лекарственных препаратов и оказания ему необходимой медицинской помощи. При внеплановом визите Исследователь решает вопрос о возможности дальнейшего участия добровольца в исследовании.

При наличии показаний, по решению Исследователя, могут быть выполнены дополнительные клинические и/или лабораторно-инструментальные исследования при внеплановых визитах и/или, в случае если НЯ не разрешилось к моменту Визита наблюдения, в Период последующего наблюдения.

### Нежелательные явления (НЯ)

Нежелательное явление - любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта исследования, которому введен лекарственный препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением. Нежелательное явление может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (например, отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением лекарственного препарата [4].

### Серьезное нежелательное явление (СНЯ)

Серьезное нежелательное явление (СНЯ) - нежелательное медицинское событие, которое приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний [4].

В случае развития у добровольца СНЯ Исследователем заполняется соответствующий раздел ИРК добровольца и Форма сообщения о СНЯ.

В случае возникновения СНЯ Исследователь обязан принять меры по оказанию добровольцу соответствующей квалифицированной медицинской помощи, включая проведение клинических и/или лабораторно-инструментальных обследований.

Наблюдение за добровольцем в данном случае должно продолжаться до разрешения либо стабилизации СНЯ или же до потери из-под наблюдения выявленного СНЯ.

### Непредвиденная нежелательная реакция

Непредвиденная нежелательная реакция - нежелательная реакция организма, которая связана с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя, или с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению для профилактики, диагностики, лечения заболевания или медицинской реабилитации пациента, и сущность, тяжесть или исход которой не соответствует информации о лекарственном препарате, содержащейся в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя или в инструкции по применению лекарственного препарата [1].

### Наступление беременности в период проведения исследования

До начала исследования добровольцев инструктируют об эффективных методах контрацепции, применяемых на протяжении всего исследования. У женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге, перед отбором пробы крови («Проба 0») до приема исследуемых лекарственных препаратов и в Периодах приема лекарственных препаратов проводится тест на беременность. Также их инструктируют о необходимости обязательного извещения Исследователя в любое время при подозрении о наступлении беременности. В таком случае в ходе очередного/внепланового Визита выполняется повторный тест на беременность и при необходимости определяется концентрация бета-хорионического гонадотропина в крови и проводится осмотр гинекологом. Если факт наступления беременности подтверждается, то доброволец немедленно прекращает применение исследуемых лекарственных препаратов и исключается из исследования.

В случае выявления беременности в любое время после приема первой дозы любого исследуемого лекарственного препарата доброволец исключается из исследования. Такие добровольцы будут наблюдаться на протяжении всей беременности, родов и послеродовой оценки новорожденного (ретроспективно, по данным медицинской документации).

В случае выявления беременности Исследователь должен в течение 24 часов сообщить уполномоченному представителю Спонсора о данном событии.

Исследователь должен принять возможные меры для получения информации от добровольца о течении/завершении беременности и предоставляет эту информацию Спонсору в виде заполненной Формы сообщения о НЯ и Отчет по наступлению беременности не позднее 24 часов с момента выявления такой информации.

### Исход НЯ

Исход НЯ указывается по состоянию на тот момент времени, когда он оформляется документально в соответствии со следующими категориями:

* выздоровление без последствий;
* улучшение состояния;
* выздоровление с последствиями;
* состояние без изменений;
* летальный исход;
* исход неизвестен.

## Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях

### Регистрация нежелательных явлений

Наличие и степень выраженности нежелательных явлений после приема исследуемого препарата будут оцениваться по жалобам добровольцев, данным физикального осмотра и результатам лабораторно-инструментального обследования (см. разделы 8.1, 8.2).

При развитии любых нежелательных явлений Исследователь должен незамедлительно принять необходимые диагностические и корректирующие действия (к примеру, назначить дополнительные препараты, назначить дополнительное обследование, выполнить госпитализацию добровольца и т.д) и оценить целесообразность продолжения участия добровольца в исследовании. Нежелательные явления будут регистрироваться с момента приема первой дозы исследуемых лекарственных препаратов и до завершения исследования.

Степень тяжести НЯ устанавливается в соответствии с нижеприведенной классификацией:

* Степень 1 (легкое НЯ): нежелательное явление, легко переносимое добровольцем, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее повседневной деятельности;
* Степень 2 (среднее НЯ): нежелательное явление, причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности;
* Степень 3 (тяжелое НЯ): нежелательное явление, препятствующее нормальной повседневной деятельности.

Связь НЯ с исследуемым препаратом будет оцениваться по алгоритму Наранжо (см. Приложение 5).

Исследователь должен зарегистрировать все свои действия в первичной документации и в соответствующем разделе ИРК.

### Извещение Спонсора исследования

При возникновении серьезного нежелательного явления (СНЯ) необходимо заполнить специальную форму извещения и сообщить об этом в Медицинскую дирекцию компании ООО «Спонсор».

В течение 24 часов после выявления СНЯ:

* сообщить по телефону: ;
* выслать соответствующую заполненную форму по электронной почте на адрес XXX@XXX или по факсу: +7 (XXX) XXX XX XX (с подписью «Сообщение о СНЯ!»). При получении значимой дополнительной информации направить ее в течение 24 часов после получения по электронной почте на адрес XXX@XXX или по факсу: +7 (XXX) XXX XX XX (с подписью «Сообщение о СНЯ!»).

После завершения СНЯ отправить окончательно заполненную форму по электронной почте или факсу: +7 (XXX) XXX XX XX (с подписью «Сообщение о СНЯ!»).

Далее Спонсор направит соответствующие уведомления о непредвиденных СНЯ в уполномоченные органы здравоохранения. Вся полученная впоследствии существенная дополнительная информация о СНЯ будет направлена Спонсором аналогичным образом в виде последующих отчетов.

## Метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных явлений

Информация обо всех вновь возникших/продолжающихся НЯ регистрируется при каждом визите. При повторном сообщении о продолжающемся НЯ необходимо заполнять новую Форму сообщения о НЯ с отметкой о дате первичного сообщения по продолжающемуся НЯ. Данные всех лабораторных и инструментальных обследований, а также диагностических и лечебных процедур выполненных в связи с развитием НЯ должны быть зарегистрированы в первичной документации, а также в соответствующих разделах ИРК.

Все НЯ должны быть прослежены до их разрешения или до тех пор, пока исследователь не расценит их как «хронические» или «стабильные» (исходы НЯ в таких случая классифицируются как улучшение/разрешение с последствиями для здоровья/отсутствие разрешения) или же до потери из-под наблюдения. Информация об этом должна быть зафиксирована в первичной документации, ИРК субъекта и завершающей Форме сообщения о НЯ.

# Статистика

## Описание статистических методов

Расчет фармакокинетических параметров исследуемых лекарственных препаратов будет проведен с помощью специализированного коммерческого или валидированного свободного программного обеспечения (Julia: ClinicalTrialUtilities, Phoenix™ WinNonlin®, PK Solution, R project: NCA, Kinetica и т.п.). Статистические расчеты будут выполнены с помощью специализированного программного обеспечения: IBM® SPSS® Statistics, SASTM, StatSoft® Statistica, STATA или аналогичного по функционалу, в том числе с применением валидированного кода для среды вычислений (SAS™, R Project, Julia и т.п.). Подробное описание используемого программного обеспечения и статистических методов будет указано в отчёте об исследовании.

Будет выполнен описательный анализ данных с указанием числа наблюдений (N) и расчетом параметров описательной статистики: среднего арифметического (Mean), среднего геометрического (Geom, для параметров Cmax и AUC), стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки (SE), медианы (Med), максимального значения (Max), минимального значения (Min) и первого квартиля (Q1), третьего квартиля (Q3).

В ходе дисперсионного анализа для параметров AUC0-t, Cmax будет вычислен коэффициент внутри- и меж-индивидуальной вариации.

Распределение качественных переменных будет представлено в виде значения выборочной доли (W).

Описательная статистика для параметров безопасности, полученных на скрининге и до рандомизации добровольцев, будет рассчитана для добровольцев прошедших процедуры скрининга и далее получивших исследуемый препарат и будет сгруппирована по фактору «последовательность\*измерение», где «измерение» - период или время измерения в каждом периоде. Индивидуальные значения параметров безопасности добровольцев, которые не получили исследуемый препарат, будут указаны в разделе с индивидуальными данными.

Сравнительная оценка безопасности исследуемых лекарственных препаратов будет выполнена с помощью анализа частоты НЯ (СНЯ) и будет проведена с использованием критерия Мак-Немара для парных выборок (в связи с перекрестным дизайном исследования изучаемые выборки являются связанными, что является основанием для применения критерия χ2 по методу Мак-Немара) и с помощью χ2-критерия или критерия Фишера для независимых выборок.

В соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (п.87) процедура статистического сравнения состоит в вычислении параметрических, двусторонних 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних исследуемых фармакокинетических параметров воспроизведенного (тестируемого) лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата.

Вычисление доверительного интервала для отношения геометрических средних будет проводиться с использованием логарифмического преобразования в соответствии со следующим отношением:

,

по которому отношение геометрических средних равно экспоненте разности средних значений логарифмически преобразованных показателей. Основанием для логарифмического преобразования является предположение о лог-нормальном распределении AUC0-t,Cmax и объясняется необходимостью приведения фундаментального фармакокинетического выражения:

к аддитивной модели:

для возможности применения статистических методов, условием которых является нормальное распределение изучаемых параметров.

Исходя и этого, гипотеза биоэквивалентности исследуемых лекарственных препаратов будет сформулирована на основании сравнения двух односторонних доверительных интервалов, что соответствует п. 87 Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, а также описанная Schuirmann et al (TOST - two one-sided tests) [8]:

и

Где – величина допустимых различий.

В связи с этим для отвержения двух нулевых гипотез с установленным уровнем значимости 0.05 будет использован (1 – 2α)\*100% доверительный интервал (90% доверительный интервал) [9, 10].

Финальная статистическая гипотеза для данного исследования будет выглядеть следующим образом:

Статистический анализ указанных параметров будет проводиться на основе мультипликативной модели учитывающей влияние факторов: препарат (formulation), период (period), последовательность (sequence), участник исследования (subject(sequence)),

,

которая поле логарифмического преобразования приобретет вид:

,

где - эффект лекарственного препарата l, – эффект периода, случайный эффект субъекта j в последовательности i, – остаточная внутрииндивидуальная вариация.

В соответствии с перекрестным дизайном исследования матрица средних будет иметь вид, представленный в Табл. 2.

Табл. 2 Матрица средних

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Последовательность | Размер группы | Период 1 | Период 2 |
| 1 (RT) |  |  |  |
| 2 (TR) |  |  |  |

В соответствии с этим, средние значения исследуемых параметров будут выражены следующим образом:

;

.

Искомый доверительный интервал будет рассчитан по формуле:

*, где* – значение внутрииндивидуальной вариации[10].

Данный метод соответствует требованиям Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, а так же Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence (FDA) и реализован в качестве метода расчета параметров биоэквивалентности в валидированном программном пакете Phoenix™ WinNonlin® (CERTARTA, Pharsight, USA)[5, 11, 18].

Биоэквивалентность исследуемых лекарственных препаратов будет доказана, если границы оцененного доверительного интервала, округленные до двух знаков после запятой для параметров AUC0-t и Cmax будут находиться в пределах 80.00-125.00% (не включая пределы).

Если исследование будет проведено в двух и более когортах субъектов, в целях отражения многогруппового характера исследования статистическая модель будет модифицирована включением фактора «когорта». Такой анализ может быть проведен, если в каждой выделенной когорте есть хотя бы один субъект из каждой последовательности. Анализ проводится с использованием смешанной модели (процедура PROC MIXED SAS или аналог).

Анализ когорт не проводится, в случае соблюдения всех перечисленных критериев:

* субъекты набираются из единого пула добровольцев;
* не выявлено статистически значимых демографических различий;
* субъекты случайно распределены в группы;
* набор субъектов не разделялся промежуточным анализом, изменением или дополнением рандомизационного плана, изменением дизайна исследования;
* включение субъектов проводилось без существенного разрыва во времени;
* набор субъектов проводился в одном исследовательском центре;

В случае несоблюдения одного и более критериев статистическая модель дополняется фактором «cohort» и проходит следующие этапы оценки:

1. Статистической оценке подвергается факторная модель сформулированная следующим образом:

cohort + sequence+ formulation + period(cohort) + sequence\* cohort + formulation\*cohort + subject(sequence\* cohort)

1. В случае отсутствия статистической значимости фактора formulation\* cohort (при p ≥ 0.1) этот фактор исключается, и модель приводится к виду:

cohort + sequence+ formulation + period(cohort) + sequence\*cohort + subject(sequence\*cohort)

В случае выявления статистической значимости фактора formulation\* cohort (при p < 0.1) анализ проводится на одной из групп по классической модели:

formulation + period + sequence + subject(sequence).

Описание факторов:

sequence – последовательность;

sequence\*cohort – взаимодействие последовательности и когорты (кросс-фактор);

formulation – препарат;

formulation\*cohort – взаимодействие препарата и когорты (кросс-фактор);

period – период исследования;

period(cohort) – период исследования в когорте;

subject(sequence) – субъект в последовательности;

subject(sequence\*cohort) – субъект в кросс-факторе последовательности и когорты.

В случае если в исследовательском центре невозможно осуществить включение добровольцев в одну группу включение добровольцев будет выполняться в соответствии со следующими принципами:

* В первую когорту будет включено максимально возможное количество добровольцев.
* Если исследование может быть выполнено только в 3 и более когортах, то в первые когорты набирается максимально возможное количество добровольцев. Последние две когорты набираются равными (по возможности) по численности.
* В случае если по каким-либо причинам одна из когорт состоит из субъектов только одной последовательности, то такая когорта не будет формироваться, а добровольцы будут включены в предыдущую когорту.

При проведении клинического исследования с включением добровольцев когортами будет предусмотрено формирование рандомизационного списка с учетом данных особенностей. Так генерация рандомизационного списка будет выполнена по блочному принципу с целью обеспечения баланса последовательностей в каждой из когорт.

## Планируемое количество добровольцев

В исследование планируется включение ХХ добровольцев, из которых будет рандомизировано ХХ человек.

Для расчета необходимого объема выборки были использованы следующие параметры:

Границы биоэквивалентности: конвенциальные 80.00 – 125.00%

Вероятность ошибки I рода: Alpha= 0.05

Вероятность ошибки II рода: Beta: 0.2 (мощность 80.0%)

Отношение T/R: 0.95

Коэффициент вариации: CV = 0.323

|  |
| --- |
|  |

Таким образом, в исследование будет включено не более хх человек из которых не более хх будут рандомизированы.

## Применяемый уровень значимости

Проверка статистических гипотез по результатам настоящего исследования будет проводиться при априорном уровне значимости (вероятности ошибки первого рода), равном 0.05.

## Критерий прекращения исследования

Критерии прекращения исследования приведены в разделе 4.6 настоящего протокола.

Промежуточный анализ данных не предусмотрен.

## Процедуры учета отсутствующих, сомнительных и не подлежащих анализу данных

В ходе мониторинговых визитов в Исследовательский центр специалисты по мониторингу, уполномоченные Спонсором, проведут анализ ИРК добровольцев на предмет отсутствия в них необходимых данных. В случае отсутствия данных в ИРК и наличия соответствующей информации в первичной документации, будут сформулированы вопросы к Исследователю и предписания по устранению несоответствий. Ответ Исследователя должен последовать не позже чем через 7 дней после передачи Исследователю запроса об устранении несоответствий.

Данные содержащиеся в ИРК будут перенесены в базу данных (БД) клинического исследования.

Специалист по статистике, уполномоченный Спонсором, при проверке базы данных проведет анализ на предмет наличия сомнительных, пропущенных и не подлежащих анализу данных, по результатам которого будут также сформулированы вопросы к Исследователю.

Исследователь, по возможности, устранит выявленные ошибки в ИРК и проинформирует об этом уполномоченных представителей Спонсора. Если выявленные ошибки в данных будет невозможно устранить после завершения участия добровольцев в исследовании, в ходе статистического анализа данных будет проводиться анализ чувствительности результирующих параметров к наличию сомнительных данных. Информация о пропущенных, сомнительных и не подлежащих анализу данных будет представлена в Отчете о клиническом исследовании. При проведении статистического анализа не будут использоваться никакие методы замещения пропущенных данных.

Принятие решения об исключении данных добровольца из статистического анализа будет выполнять до проведения биоаналитических процедур. Исключение добровольцев допускается только в соответствии с критериями исключения (см. Раздел 5.3).

Исключение данных добровольцев из статистического анализа после выполнения биоаналитических процедур допускается только в следующих случаях (в соответствии с п. 78. Правил исследований БЭ ЭАЭС):

* Добровольцы, в плазме которых концентрация референтного лекарственного препарата не определяется или определяется лишь в незначительных количествах. Концентрации анализируемого вещества у добровольца признаются очень низкими, если его AUC не превышает 5 процентов от средней геометрической AUC референтного лекарственного препарата (рассчитанной без учета данных добровольца с выбросами). Исключение данных по этой причине допустимо лишь в единичных случаях, и в целом ставит под сомнение достоверность (валидность) проведенного исследования.
* Добровольцы, в «Пробе 0» которых определена ненулевая концентрация анализируемого вещества, превышающая 5% от Cmax.

В этих случаях фармакокинетические данные отдельных добровольцев не будут использованы для расчета 90% доверительных интервалов для оценки биоэквивалентности и описательной статистики, но будут отражены в таблицах фармакокинетических параметров.

## Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана

Решение об изменении отраженного в настоящем протоколе статистического плана принимается Спонсором.

Все изменения в первоначальном статистическом плане с их обоснованием отражаются в финальном Отчете о клиническом исследовании.

## Популяция для анализа

Для проведения анализа будут использованы следующие группы:

**Популяция для анализа фармакокинетики (оценки биоэквивалентности):** популяция оценки биоэквивалентности будет состоять из всех рандомизированных добровольцев без существенных отклонений от протокола, принявших все планируемые дозы исследуемых препаратов, за исключением добровольцев, исключенных из исследования до момента отбора всех планируемых биологических образцов.

Определение фармакокинетических параметров будет выполнено, по возможности, для всех добровольцев получивших хотя бы один исследуемый лекарственный препарат.

**Популяция для анализа безопасности**: все рандомизированные добровольцы, применившие хотя бы одну дозу любого исследуемого препарата.

# Прямой доступ к первичным данным

Прямой доступ к первичным данным, полученным в ходе исследования, помимо исследователей, будут иметь специалисты по мониторингу, уполномоченные Спонсором, представители ЭСО/НЭК и представители национальных или иностранных уполномоченных органов (согласно ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика"). При этом в соответствии с требованиями законодательства, Спонсор или органы здравоохранения имеют право осуществлять проверку (аудит или инспекцию) материально-технического обеспечения исследования и документации по исследованию.

Исследователи и Исследовательские центры не должны препятствовать прямому доступу к первичной документации для проведения связанных с настоящим исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

# Контроль качества и обеспечение качества

#### Мониторинг исследования

Регулярные визиты специалиста по мониторингу, по поручению Спонсора, перед началом, в ходе исследования и при его завершении способствуют успешному проведению исследования и служат гарантией сбора точных данных, своевременного выявления возможных ошибок, документирования процесса клинического исследования, обеспечения защиты прав субъектов исследования, проведения исследования в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (в последней редакции, одобренной на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, г. Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.), трехстороннего соглашения по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP, 1996) и действующего законодательства РФ (раздел 2.5).

Рутинный мониторинг исследования включает:

* Подтверждение надлежащего проведения и документирования процесса получения Информированного согласия, а также скрининга и включения субъектов в исследование.
* Верификацию данных ИРК и первичной медицинской документации субъектов исследования.
* Подтверждение выявления, документирования и своевременного репортирования сведений о НЯ в ходе исследования.
* Подтверждение соблюдения персоналом Исследовательского центра требований к выполнению процедур протокола исследования.
* Подтверждение документирования поставок, хранения, распределения и уничтожения исследуемых лекарственных препаратов и материалов исследования.
* Подтверждение компетенций персонала Исследовательского центра, а также внешней лаборатории, необходимой для проведения исследования.
* Подтверждения соответствия диагностического и лабораторного оборудования требованиям адекватного применения в ходе исследования.
* Подтверждение взаимодействий исследователя с ЭСО/НЭК по вопросам безопасности исследования и внесению согласованных со Спонсором поправок к протоколу исследования.
* Подтверждение надлежащего оформления административных документов.

Обеспечение целостности данных исследования проводится специалистами, назначенными Спонсором, осуществляющими ведение базы данных исследования, которые выявляют несоответствия, ошибочно внесенные данные, пропущенные данные в ходе перекрестной проверки всех ИРК. При возникновении вопросов к содержащимся в ИРК данным или необходимости внесения в ИРК уточнений, ответы/уточнения должны быть предоставлены Исследователем в течение 7 дней от даты получения уведомления об их наличии.

В соответствии с требованиями законодательства Спонсор (уполномоченное Спонсором лицо) или представители национальных или иностранных уполномоченных органов имеют право осуществлять проверку (аудит) материально-технического обеспечения исследования и документации по исследованию. Исследователь должен предоставить доступ к документации и всю необходимую информацию лицам, уполномоченным проводить аудит или инспекции.

Уполномоченные представители Спонсора могут присутствовать в ходе проведения процедур отбора и обработки образцов крови, приема исследуемых лекарственных препаратов с целью проверки качества выполнения процедур.

# Этические аспекты исследования

## Общие положения

Проведение данного исследования будет осуществляться в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (в последней редакции, одобренной на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, г. Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.), трехстороннего соглашения по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP, 1996) и действующего законодательства РФ (см. раздел 2.5).

Исследователи и сотрудники Исследовательского центра, привлеченные к участию в клиническом исследовании, до начала исследования предоставляют Спонсору и уполномоченным государственным органам подписанные и датированные автобиографии, содержащие описание своей научной деятельности и опыта участия в клинических исследованиях, прилагаемые к перечню документов для получения разрешения на проведение клинического исследования.

Перед началом исследования Исследователь также должен поставить Спонсора в известность о возможной финансовой заинтересованности в исследуемом препарате или в деятельности Спонсора. Исследователь должен сообщать обо всех изменениях относительно этого вопроса, произошедших в течение исследования и на протяжении одного года после завершения исследования.

До начала исследования настоящий Протокол и сопроводительные документы будут предоставлены в МЗ РФ для прохождения экспертизы с целью получения разрешения на проведение клинического исследования, в том числе экспертизы в Совете по этике.

Процедуры рассмотрения и одобрения исследования должны соответствовать требованиям законодательства РФ. Согласно им, Исследователь отвечает за предоставление и обоснование Протокола Совета по этике МЗ РФ и информирует его обо всех возможных поправках или других изменениях, требующих повторного рассмотрения протокола.

Исходя из требований законодательства РФ, Исследователь сообщает Совету по этике МЗ РФ о завершении исследования по протоколу или его досрочном прекращении.

Кроме того, до начала исследования будет получено разрешение на проведение исследования от Совета по Этике МЗ РФ и ЭСО/НЭК Исследовательского центра. Последний будет также контролировать ход исследования и получит Итоговый отчет.

Реестры Индивидуальных Идентификационных кодов добровольцев, в соответствии с законодательством РФ (Постановление Правительства РФ от 13.09.2010 №714 с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ №393 от 18.05.2011 г.), будут предоставляться в страховую компанию, с которой у Спонсора исследования заключен Договор обязательного страхования жизни, здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата.

Обработка данных, собранных в ходе исследования, будет осуществляться Спонсором исследования, Исследователями и Страховщиком с соблюдением принципов конфиденциальности информации о субъектах исследования. Добровольцы должны быть поставлены в известность о целях планируемой компьютерной обработки данных и об условиях публикации этих данных (например, для представления на медицинских конференциях).

## Процедура получения информированного согласия

Перед включением в исследование добровольцу предоставляется письменная информация и устное разъяснение о целях, задачах и методах проведения исследования, а также об ожидаемой пользе и возможном риске, связанных с участием в исследовании (см. раздел 2.3). Кроме того, добровольцы должны быть поставлены в известность о добровольном характере участия в исследовании и о том, что они имеют право отказаться от участия в исследовании в любой момент, и что этот отказ не повлияет на качество предоставляемой им медицинской помощи.

Перед включением в исследование добровольцу будет предоставлена устная информация и письменные материалы о:

* о том, что клиническое исследование носит экспериментальный характер, его участие в клиническом исследовании является добровольным и он может отказаться от участия в клиническом исследовании в любой момент;
* о цели клинического исследования, его продолжительности и приблизительном количестве участников;
* о вариантах приема препарата в процессе клинического исследования и вероятности случайного распределения в одну из групп приема препарата;
* о процедурах клинического исследования, включая все инвазивные процедуры;
* об обязанностях участника клинического исследования;
* об ожидаемых риске и (или) пользе для участника клинического исследования, а также, в соответствующих случаях, для эмбриона, плода или грудного ребенка;
* об иных, помимо предусмотренных протоколом, процедурах или методах лечения, которые могут быть доступны участнику клинического исследования, а также их потенциальных выгоде, пользе, риске;
* о компенсации и (или) лечении, доступных участнику клинического исследования в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в клиническом исследовании;
* о планируемых выплатах участнику клинического исследования за его участие в клиническом исследовании, если таковые предусмотрены;
* о планируемых расходах участника клинического исследования, если таковые ожидаются, связанные с его участием в клиническом исследовании;
* о том, что участник клинического исследования или его законный представитель, подписывая информационный листок добровольца, дает разрешение на доступ лицу, назначенному для проведения мониторинга, аудиторов, независимых этических комитетов, уполномоченных органов к медицинским записям участника клинического исследования;
* о том, что записи, идентифицирующие участника клинического исследования, будут сохранены в тайне, раскрытие их допускается в соответствии с законодательством Российской Федерации, и при публикации результатов клинического исследования конфиденциальность данных участника клинического исследования будет сохранена;
* о том, что участник клинического исследования или его законный представитель будет незамедлительно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на его желание продолжать участие в клиническом исследовании;
* о лицах, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации о клиническом исследовании, и правах участников клинического исследования;
* о возможных обстоятельствах и (или) причинах, по которым участие добровольца в клиническом исследовании может быть прекращено.

Согласие добровольца должно быть получено до проведения каких-либо процедур исследования.

Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществляется с соблюдением конфиденциальности сведений добровольцев. Добровольцы должны быть поставлены в известность о целях планируемой обработки данных и об условиях публикации этих данных (например, для представления на медицинских конференциях, в журнальных статьях и других открытых источниках). Данные будут представлены только в агрегированном виде, не позволяющем провести его идентификацию.

Перед включением в исследование доброволец должен получить подписанный, c указанием даты, экземпляр письменной формы информированного согласия и другие предоставляемые субъектам письменные материалы.

Два экземпляра письменной формы информированного согласия заполняются, подписываются и собственноручно датируются субъектом и Исследователем. Один экземпляр подписанной письменной формы информированного согласия Исследователь должен хранить в Файле исследователя, второй экземпляр выдать субъекту исследования.

## Конфиденциальность и идентификация добровольцев

Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, будет обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями. Записи, идентифицирующие личность субъекта, будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством. Никакие данные позволяющие выполнить идентификацию личности субъекта не будут переданы Спонсору исследования. При публикации результатов исследования конфиденциальность в отношении данных субъектов будет сохранена. Любые персональные данные могут быть переданы спонсору только в случае проведения процедуры обезличивания персональных данных.

## Набор добровольцев из уязвимых и особых групп

Критерии включения/невключения предусматривают участие в исследовании женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом в случае предоставления ими согласия на применение высокоэффективного метода контрацепции (двойной барьерный метод) на протяжении всего исследования.

# Работа с данными и ведение записей

Вся документация, связанная с исследованием, а также информация, касающаяся добровольцев, принимающих в нем участие, является строго конфиденциальной. В отчете и документации исследования используются только рандомизационные, скрининговые номера и/или ИИК добровольцев, принимающих участие в исследовании, ФИО и дата рождения добровольцев являются частью ИИК и могут быть указаны отдельно.

Первичные документы Исследовательского центра представляют собой оригинальные документы, данные и записи (амбулаторные карты, истории болезни, бланки с результатами анализов, записи ЭКГ и другие). Исследователь, вносит информацию о добровольце и его участии в исследовании в ИРК. Первичные документы должны предоставлять возможность восстановления хода исследования, идентифицировать личность добровольца. Они должны храниться в Исследовательском центре в условиях, не допускающих несанкционированный доступ.

Расширенное толкование критериев включения/невключения и оценка связи НЯ с приемом исследуемых лекарственных препаратов могут вноситься в ИРК напрямую (без занесения в первичную документацию).

Информация из первичной документации переносится в ИРК Исследователем. Данные из первичной документации переносятся в ИРК в срок до 10 рабочих дней и должны полностью соответствовать данным в первичных документах.

В аналитической части к числу первичных документов относятся: все хроматограммы, полученные в ходе валидации метода и анализа клинических проб, лабораторные журналы, журнал исследователя, а также электронные данные. Все первичные документы заполняются лицами, уполномоченными ответственным исполнителем, в максимально короткий срок после получения данных и/или выполнения процедуры. Первичные документы должны обеспечивать прослеживаемость всех этапов и процедур исследования, идентификацию хроматограмм всех валидационных и клинических образцов. Первичные и отчетные документы биоаналитической фазы исследования формируются в четко идентифицируемый файл исследования, который сохраняется в архиве лаборатории.

Все записи, относящиеся к исследованию, должны быть четкими и разборчивыми, вносимые исправления не должны закрывать первоначальную запись, все исправления должны быть датированы и визированы.

Основные документы, подлежащие хранению в Исследовательском центре:

* Подписанные письменные формы информированного согласия добровольцев;
* Журналы скрининга, рандомизации и идентификации субъектов исследования;
* Лист распределения обязанностей (лист образцов подписей) в Исследовательском центре;
* ИРК всех добровольцев (на бумажном или электронном носителе);
* Журнал учета исследуемых лекарственных препаратов;
* Журнал регистрации времени отбора биологических образцов;
* Все первичные документы (истории болезни, бланки с результатами анализов, записи ЭКГ и другие);
* Журнал учета температуры хранения препаратов;
* Другие документы, подлежащие хранению [2].

Подписи ответственных лиц Исследовательского центра на странице подписей протокола означают письменное подтверждение согласия проводить исследование в соответствии с данным протоколом.

Основная документация по исследованию [2] должна храниться не менее 2-х лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата, т.е. когда ни одна из заявок не находится на рассмотрении и не планируется подача новых заявок, или не менее 2-х лет после официального прекращения клинического исследования исследуемого препарата. Эти документы должны храниться в течение более длительного срока в случае, если это предусматривается действующими нормативными требованиями или договором со Спонсором. Спонсор должен поставить Исследователя/медицинское учреждение в известность об истечении срока хранения документации.

#### Поправки к протоколу

При проведении клинического исследования в материалы исследования могут быть внесены изменения и дополнения. Такие изменения и дополнения рассматриваются как поправки.

Поправка к протоколу – письменное описание изменений или формальное разъяснение текста протокола клинического исследования. Поправки могут быть существенными и несущественными.

В приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 31 августа 2010 г. N 775н г. Москва «Об утверждении порядка рассмотрения сообщения о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» определен перечень существенных/несущественных поправок и порядок предоставления на экспертизу материалов о них.

Поправки к материалам клинического исследования считаются существенными, если они могут оказать влияние на: цели, формы организации, методологию проведения, статистические методы обработки результатов клинического исследования и меры по обеспечению безопасности участвующих в нем добровольцев.

Поправки к материалам клинического исследования считаются несущественными, если они не влияют на цели, формы организации, методологию проведения, статистические методы обработки результатов клинического исследования и меры по обеспечению безопасности участвующих в нем добровольцев.

В случае необходимости внесения изменений в данный протокол, Спонсор представляет в Министерство здравоохранения Российской Федерации сообщение о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования.

Принятие решения о внесении изменений или об отказе от внесения изменений осуществляется Министерством здравоохранения Российской Федерации после экспертизы предоставленных обновленных материалов.

#### Отклонения от протокола

В случае выявления отклонений от протокола исследования Исследователь должен заполнить журнал отклонений от протокола с описанием отклонения, возможной причины отклонения, мер предпринятых в связи с возникновением/выявлением отклонения. В случае, если отклонение от протокола может повлиять на безопасность субъекта исследования и/или на целостность данных исследования, такое отклонение должно рассматриваться как важное (критическое). Важные (критические) отклонения, связанные с критериями включения или невключения в исследование, проведением исследования, ведением пациента или оценкой его состояния должны быть зарегистрированы и отнесены к следующим категориям:

* включение субъекта в исследование при несоответствии критериям включения/невключения (ошибочное включение субъекта);
* участие субъекта в исследовании при соответствии критериям прекращения участия в исследовании (нарушения критериев прекращения участия в исследовании);
* неправильный прием исследуемых препаратов (отклонение от режима приема и/или дозирования);
* получение субъектом неразрешенных лекарственных препаратов.

Все важные отклонения от протокола должны репортироваться Спонсору в течении 24 часов от момента выявления.

#### Финальный отчет

Финальный отчет будет подготовлен согласно требованиям к отчету о клинических исследованиях, изложенных в национальном стандарте ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и Правилах надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза от 03.11.2016.

Выводы и рекомендации должны соответствовать полученным результатам.

#### Конфиденциальность

Все материалы, документы и информация, предоставленные Спонсором Исследователю, и все материалы, документы и информация, подготовленные или разработанные в ходе исследования, конфиденциальны, являются собственностью ООО «Спонсор» и не подлежат разглашению.

Исследователь соглашается использовать информацию только в целях проведения данного исследования и ни с какой другой целью, если не получено предварительного письменного разрешения Спонсора.

Вся информация об исследовании и собранные данные, позволяющие идентифицировать добровольцев (персональные данные), являются строго конфиденциальными в соответствии с нормативными требованиями.

Исследователь имеет право сообщать информацию об исследовании лицам, не принимающим в нем непосредственного участия, только с письменного разрешения Спонсора.

# Финансирование и страхование

Финансовое обеспечение настоящего исследования будет осуществляться за счет Спонсора в соответствии с договорами Спонсора или его уполномоченного лица с Исследовательскими центрами. При этом за участие в исследовании добровольцам будет выплачена денежная компенсация.

Субъекты настоящего клинического исследования застрахованы. Объектом обязательного страхования является имущественный интерес застрахованного лица, связанный с причинением вреда его жизни или здоровью в результате проведения клинических исследований. Страхователем, на которого в соответствии с законодательством РФ возложена обязанность по страхованию жизни и здоровья добровольцев, участвующих в клиническом исследовании, является Спонсор исследования – ООО «Спонсор». Страховщиком является Страховая компания, заключившая договор со Страхователем. В случае нанесения вреда здоровью добровольцев в результате клинического исследования, ООО «Спонсор» через Страховую компанию обязуется посредством страховых выплат возместить все затраты на необходимое медицинское обслуживание, потребность в котором возникла в результате непосредственного воздействия исследуемых лекарственных препаратов или медицинских манипуляций, применяемых согласно Протоколу исследования. Порядок выплат и суммы при этом определяются Постановлением Правительства РФ №714 от 13.09.2010 г. «Типовые правила обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата» (в редакции Постановлений Правительства РФ от 18.05.2011 № 393, от 04.09.2012 № 882, от 15.10.2014 № 1054), а также договором Страховщика со Страхователем.

Документом, удостоверяющим, что доброволец застрахован, является «Полис обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клиническом исследовании» (далее – Полис обязательного страхования), выдаваемый каждому застрахованному лицу. В Полисе обязательного страхования указывается размер страховых выплат при наступлении страхового случая. Полис обязательного страхования оформляется в одном экземпляре и передается участнику исследования сразу после предоставления добровольцем письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Адрес и реквизиты Страховой компании предоставляются специалистом по мониторингу Спонсора и хранятся в соответствующем разделе Файла исследователя. При изменении адреса Страховой компании Исследователь будет извещен об этом и информация в Файле исследователя будет обновлена.

При заполнении Полиса обязательного страхования Исследователь должен указать Индивидуальный Идентификационный Код (ИИК) участника исследования. Согласно нормативным требованиям, ИИК участника исследования имеет следующую структуру, состоящую из последовательно расположенных слева направо разрядов:

* разряды 1 - 3 – номер разрешения Минздрава России на проведение данного клинического исследования (принимает цифровые значения от 001 до 999);
* разряды 4 - 11 – дата выдачи разрешения (в формате «ДДММГГГГ», где ДД - число, ММ – месяц в цифровом обозначении, ГГГГ - год);
* разряды 12 - 14 – указанный в Разрешении порядковый номер медицинской организации, осуществляющей проведение клинического исследования (принимает цифровые значения от 001 до 100);
* разряды 15 - 17 – первые буквы фамилии, имени и отчества добровольца;
* разряды 18 - 25 – дата рождения добровольца (здорового добровольца) (в формате «ДДММГГГГ», где ДД - число, ММ – месяц в цифровом обозначении, ГГГГ - год);
* разряды 26 - 33 – присваиваемый здоровому добровольцу Исследователем, ответственным за проведение клинического исследования, уникальный порядковый номер, состоящий из цифровых обозначений. Разрядам с 1 по 6 будут присвоены цифры 0, последние 2 цифры будут обозначать порядковый номер добровольца (скрининговый номер), так первый включенный доброволец будет иметь номер «00000001», второй – «00000002» и т.д.

Информирование Страхователем Страховщика о привлеченных к клиническому исследованию здоровых добровольцах осуществляется путем передачи Страхователем Страховщику Реестров Индивидуальных Идентификационных кодов добровольцев.

Добровольцы до начала исследования будут проинформированы о том, что они не могут проходить никакого лечения без согласования с Исследователем (за исключением неотложных случаев), и что они обязаны сообщать Исследователю о любых нарушениях своего состояния, которые могут являться следствием участия в исследовании.

# Публикации

Информация, содержащаяся в настоящем документе, является собственностью Спонсора, и ее передача третьим лицам разрешается только с письменного разрешения Спонсора. Право доступа к данной информации предоставляется только Исследователю и сотрудникам Исследовательского центра, принимающим участие в исследовании, членам ЭСО/НЭК и сотрудникам органов, уполномоченным осуществлять контроль над проведением клинического исследования. Информация об исследовании, в объеме, необходимом для принятия решения о предоставлении согласия на участие, предоставляется добровольцам, которые могут принять участие в данном исследовании.

Исключительные права на результаты настоящего исследования принадлежат Спонсору исследования.

Результаты исследования могут быть опубликованы или разглашены иным образом только с письменного разрешения Спонсора.

Исследователь имеет право на собственную публикацию и презентацию результатов исследования на конференциях (съездах, симпозиумах и т.д.) при условии предварительного письменного согласования факта, места и содержания публикации со Спонсором и при условии, что все данные, которые он собирается публиковать или представлять, получены в его Исследовательском центре.

По результатам исследования возможно написание научно-исследовательских и диссертационных работ, но также при условии предварительного письменного согласования со Спонсором.

## Список литературы

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (в актуальной редакции);
2. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика";
3. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A (Current Step 4 version dated 27 October 1994);
4. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (ЕАЭС) (утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79);
5. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках евразийского экономического союза (утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 85);
6. Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (в редакции, одобренной на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, г. Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.);
7. Michael C Makoid, Phillip J Vuchetich, Umesh V Banakar "Basic Pharmacokinetics", Virtual University Press, 1996-1999;
8. Schuirmann DJ. A comparison of two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the bioequivalence of average bioavailability. J Pharmacokinet Biopharm 1987;15:657-80;
9. Westlake WJ. Bioavailability and bioequivalence of pharmaceutical formulations. In: Peace KE, editor.Biopharmaceutical statistics for drug development,1st Ed. New York: Marcel Dekker 1988. p. 329-52;
10. Dieter Hauschke, Volker Steinijans, Iris Pigeot. Bioequivalence Studies in Drug Development: Methods and Applications ISBN: 978-0-470-09475-4;
11. Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence (FDA);
12. Phillips, K. F. (1990) "Power of the Two One-Sided Tests Procedure in Bioequivalence" J. of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 18, 137-144;
13. Diletti, D., Hauschke, D., and Steinijans, V. W. (1991) "Sample Size Determination for Bioequivalence Assessment by Means of Confidence Intervals" Int. J. of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, 29(1), 1-8 (1991) 30 Suppl.No.1, S51-58 (1992);
14. Diletti, D., Hauschke, D., and Steinijans, V. W. (1992) "Sample size determination: Extended tables for the multiplicative model and bioequivalence ranges of 0.9 to 1.11 and 0.7 to 1.43" Int. J. of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, 30 Suppl.No.1, S59-62;
15. Zhang P. "A Simple Formula for Sample Size Calculation in Equivalence Studies" J. Biopharm. Stat. 13(3), 529-538 (2003);
16. Руководство по использованию пакета PowerTOST https://cran.r-project.org/web/packages/PowerTOST/PowerTOST.pdf
17. Руководство по использованию статистического пакета R Project
18. Руководство по использованию ПО Phoenix™ WinNonlin® (CERTARTA, Pharsight, USA)
19. Руководство по использованию ПО IBM SPSS Statistics

# Приложения

Все приложения являются неотъемлемой частью протокола.

## Приложение 1

Графическая схема исследования.

**Группа 1**, ,Название препарата сравнения, лекарственная форма референтного препарата, доза референтного препарата (**R**), 11 добровольцев

**Группа 2**, Название тестируемого препарата лекарственная форма тестируемого препаратадоза тестируемого препарата (**T**), 11 добровольцев

**Группа 2**, Название препарата сравнения, лекарственная форма референтного препарата, доза референтного препарата (**R**), 11 добровольцев

**Группа 1**, Название тестируемого препарата лекарственная форма тестируемого препаратадоза тестируемого препарата (**T**), 11 добровольцев

3 дня

Скрининг

Наблюдение

Рандомизация

Период I

Отмывочный период

Период II

Завершение исследования

## Приложение 2

Табл. 3 План исследования

| **Процедуры исследования** | **Cкрин.** | **Период приема исследуемого препарата I** | **Отмывочный период** 7 | **Период приема исследуемого препарата II** 8 | **Наблюдение**9 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Госп-ция | Относительное время после приема исследуемого препарата (часы) |
| -1-XX дней | -10ч | 0.0 | 0.5 | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 | 12.0 | 24.0 | 36.0 | 48.0 | 60.0 | 72.0 | X дней10 |
| 1. Получение информированного согласия
 | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Исходная информация о добровольце 1 и антропометрия 2
 | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Регистрация жизненно важных показателей 3,4
 | + | + | + |  |  |  |  |  |  | + |  |  | + | + | + | + | + | + | + |
| 1. Измерение температуры тела
 | + | + | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + | + | + | + | + | + | + |
| 1. Физикальное обследование 3
 | + | + | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |  | + | + | + |
| 1. Тест на беременность 3
 | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |
| 1. Тест на содержание наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ в моче 3
 | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |
| 1. Тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе 3
 | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Общий анализ мочи ЭКГ в 12 отведениях
 | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  |
| 1. Общий анализ крови
 | + | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Биохимический анализ крови
 | + | + | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Серологический анализ крови 6
 | + | + | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Общий анализ мочи
 | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Оценка критериев включения/невключения/исключения
 | + |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Рандомизация5
 |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Прием исследуемого препарата
 |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Отбор крови для ФК анализа
 |  |  | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |  |
| 1. Оценка НЯ
 |  |  | + | + |

1. Пол, раса, возраст (дата рождения), анамнез;
2. Рост, масса, ИМТ;
3. Проводится до приема исследуемого лекарственного препарата для «Точки 0» и до отбора пробы крови в период отбора проб крови;
4. Измерение АД,ЧСС,ЧД (кроме измерения температуры);
5. Проводится после госпитализации и до приема исследуемого лекарственного препарата в Периоде исследования I;
6. HBs-антиген вируса гепатита В, антитела к антигенам вируса гепатита C, антитела к ВИЧ 1 и 2, сифилис;
7. Отмывочный период длится XX дней от момента приема препарата в Периоде исследования I, до приема препарата в Период исследования II;
8. Процедуры аналогичны Периоду исследования I, за исключением процедуры рандомизации;
9. Визит наблюдения проводится через X дней;
10. От момента последнего приема препарата

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Получение информированного согласия | Исходная информация о добровольце1 и антропометрия2 | Регистрация жизненно важных показателей 3,4 | Измерение температуры тела | Физикальное обследование3 | Общий анализ крови | Биохимический анализ крови | Серологический анализ крови6 | Общий анализ мочи | Тест на беременность3 | Тест на содержание наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ в моче3 | Тест на содержание алкоголя3 | ЭКГ в 12 отведениях | Оценка критериев включения/ невключения/исключения10 | Рандомизация5 | Прием исследуемого препарата | Отбор крови для ФК анализа | Оценка НЯ |
| Скрининг | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |  |  |  |  |
| 1-XX дней |
| Период приема исследуемого препарата I | Госпитали-зация |  |  | + | + | + |  |  |  |  | + | + | + |  | + | + |  |  |  |
| Относительное время после приема исследуемого препарата (часы) | 0.0 |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |  | + | + | + |
| 0.5 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 1.0 |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 1.5 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 2.0 |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 3.0 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 3.5 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 4.0 |  |  | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 4.5 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 5.0 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 6.0 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 8.0 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 10.0 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 12.0 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 16.0 |  |  | + | + | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 24.0 |  |  | + | + | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 36.0 |  |  | + | + | + |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| 48.0 |  |  | + | + | + |  |  |  |  |  | + | + |  |  |  |  | + |
| 72.0 |  |  | + | + | + | + | + |  | + |  | + | + |  |  |  |  | + |
| Отмывочный период7 |
| Период приема исследуемого препарата II8 |
| Наблюдение9 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | + |
| X дней10 |

1. Пол, раса, возраст (дата рождения), анамнез;
2. Рост, масса, ИМТ;
3. Проводится до приема исследуемого лекарственного препарата для «Точки 0» и до отбора пробы крови в период отбора проб крови;
4. Измерение АД,ЧСС,ЧД (кроме измерения температуры);
5. Проводится после госпитализации и до приема исследуемого лекарственного препарата в Периоде исследования I;
6. HBs-антиген вируса гепатита В, антитела к антигенам вируса гепатита C, антитела к ВИЧ 1 и 2, сифилис;
7. Отмывочный период длится XX дней от момента приема препарата в Периоде исследования I, до приема препарата в Период исследования II;
8. Процедуры аналогичны Периоду исследования I, за исключением процедуры рандомизации;
9. Визит наблюдения проводится через X дней;
10. От момента последнего приема препарата.

## Приложение 3

Маркировка образцов.

Пример маркировки вакуумной пробирки 6 мл этикеткой 70Х37 мм.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |   | ABC-01-23-456 |   |
| Точка |   | Ранд. N |   | Период |   |   |
| **0** | **1** | **1** |  |
|   |   |   |  |

Пример маркировки криопробирок 1.5 мл этикеткой 38Х16.9 мм.



## Приложение 4

Форма согласия Исследователя

Клиническое исследование по протоколу № номер протокола: «Название протокола клинического исследования»

Я прочитал(а) все страницы протокола этого клинического исследования, Спонсором которого является ООО «Спонсор», Россия, и согласен (согласна) с тем, что он содержит всю информацию, необходимую для проведения этого исследования.

Я даю свое согласие на:

а) проведение клинического исследования в соответствии с протоколом, настоящими Правилами и требованиями законодательства Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств;

б) соблюдение процедуры регистрации и представления данных клинического исследования;

в) проведение мониторинга и аудита;

г) хранение документов, связанных с проведением клинического исследования, до тех пор, пока организатор клинического исследования не сообщит исследователю и медицинской организации, что данные документы могут быть уничтожены.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| Исследователь |
| ФИО:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ |
|  |  | подпись | Дата (день/месц/год) |

**Форма согласия контрактно-исследовательской организации**

Поставив подпись под данным заявлением, лицо, подписавшее настоящий документ, соглашается следовать протоколу клинического исследования № номер протокола: «Название протокола клинического исследования».

|  |
| --- |
| Контрактно-исследовательская организация |
|  |  |  |  |
| Уполномоченное лицо |  |  |
| ФИО:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ |
|  |  | подпись | Дата (день/месц/год) |

## Приложение 5

#### Алгоритм Наранжо

Обведите соответствующую цифру ответа, затем подсчитайте результат и отметьте подходящий вариант в конце таблицы (оценка проводится при окончательном заполнении формы учета НЯ).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Вопросы | ДА | НЕТ | Неизвестно |
| 1 | Были ли ранее достоверные сообщения об этом НЯ? | +1 | 0 | 0 |
| 2 | НЯ возникло после введения (приема) подозреваемого лекарства? | +2 | -1 | 0 |
| 3 | Улучшилось ли состояние больного (проявления НЯ) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота? | +1 | 0 | 0 |
| 4 | Возобновилось ли НЯ после повторного введения препарата? | +2 | -1 | 0 |
| 5 | Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НЯ? | -1 | +2 | 0 |
| 6 | Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические? | +1 | 0 | 0 |
| 7 | Было ли НЯ более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелым после ее уменьшения? | +1 | 0 | 0 |
| 8 | Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах? | +1 | 0 | 0 |
| 9 | Было ли НЯ подтверждено объективно? | +1 | 0 | 0 |
| 10 | Отмечалось ли повторение НЯ после назначения плацебо? | -1 | +1 | 0 |

Категории степеней достоверности взаимосвязи «лекарство-НЯ» по шкале Наранжо в результате ответа на 10 вопросов:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| [ ]  | Определенная | 9 и более баллов |
|  |  |  |
| [ ]  | Вероятная | 5-8 баллов |
|  |  |  |
| [ ]  | Возможная  | 1-4 балла |
|  |  |  |
| [ ]  | Сомнительная | 0 баллов и менее |

##### Инструкция по использованию алгоритма Наранжо.

Исследователю необходимо обвести соответствующую цифру ответа, затем подсчитать результат и отметить подходящий вариант в конце таблицы (оценка проводится при окончательном заполнении формы учета НЯ).

Необходимо учесть, что ответ «Неизвестно» должен быть использован в тех случаях, когда достоверность и точность имеющейся информации для ответа на вопрос не позволяет дать ответ «Да» или «Нет». Ответ «Неизвестно» также применим, если информация не известна или тот или иной вопрос не применим к конкретной ситуации.

###### Вопрос 1. Были ли ранее достоверные сообщения об этом НЯ?

Ответ «Да» применим, если нежелательное явление (НЯ) указано в таких надежных источниках, как: инструкция к медицинскому применению препарата; или обзорные статьи по препарату и побочным реакциям при его применении; или НЯ представлено в таком надежном источнике, как учебник или руководство, а также если имеется две и более научные публикации, в которых то или иное НЯ описывается детально.

Ответ «Нет» применим, если НЯ не было описано ранее в выше указанных источниках; или имеется только одна научная публикация, описывающая данное НЯ; или же имеющаяся публикация содержит промежуточные результаты или недоказательна и не позволяет сделать окончательный вывод.

Ответ «Неизвестно» применим, в случае если необходимая информация по данному лекарственному препарату отсутствует в связи с его сравнительно недолгим обращением на фармацевтическом рынке (например, отсутствие данных исследований IV фазы, маркетинговых исследований на недавно зарегистрированный оригинальный[референтный] препарат) или же возникшее нежелательное явления может иметь крайне редкую частоту проявления и не быть описано в источниках, упомянутых выше.

Обращаем Ваше внимание на то, что и за ответ «Нет», и за ответ «Неизвестно» начисляется «0» баллов, поэтому не стоит критично подходить к выбору между этими двумя вариантами ответа.

###### Вопрос 2. НЯ возникло после введения (приема) подозреваемого лекарства?

Этот вопрос оценивает временную причинно-следственную связь между симптомом (проявлением) и приемом лекарственного препарата, то есть НЯ может иметь как отсроченный эффект, так и возникать скоротечно.

Ответ «Да» применим, если имеются определенные основания для того, чтобы утверждать о возникновении НЯ после инициирования терапии исследуемым препаратом.

Ответ «Нет» применим, если НЯ наблюдалось у пациента ранее, до начала приема исследуемого препарата.

Ответ «Неизвестно» применим, если информация для ответа на данный вопрос отсутствует или неточная.

###### Вопрос 3. Улучшилось ли состояние больного (проявления НЯ) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?

Этот вопрос оценивает изменение состояния пациента на пробную отмену или прекращение приема исследуемого препарата.

Ответ «Да» применим, если проявление НЯ ослабло или исчезло окончательно по истечении любого неопределенного времени после отмены препарата, или НЯ разрешилось после введения специфического антидота (например, назначение антихолинергического средства с целью купирования холинергического эффекта физостигмина).

Ответ «Нет» применим, если НЯ не разрешилось или разрешилось в результате назначения неспецифической (симптоматической) терапии или в результате введения антидота к другому лекарственному препарату или терапии для лечения сопутствующих заболеваний.

Ответ «Неизвестно» применим, если исследуемый препарат не был отменен или последующее течение состояния здоровья пациента неизвестно или неоднозначно и не позволило сделать окончательный вывод.

###### Вопрос 4. Возобновилось ли НЯ после повторного введения препарата?

Этот вопрос оценивает реакцию организма пациента на повторное введение исследуемого препарата.

Ответ «Да» подразумевает отмену исследуемого препарата, после которого проявление конкретного НЯ разрешилось или ослабло, а при повторном введении исследуемого препарата в той же дозе и тем же путем НЯ однозначно возобновилось или течение этого нежелательного симптома (проявления) ухудшилось. Шкала Наранжо также допускает ответ «Да» в случае, если повторное введение исследуемого препарата не может быть осуществлено ввиду клинических и этических причин, но при этом причинно-следственная связь НЯ с исследуемым препаратом широко известна и имеет определенную степень.

Ответ «Нет» применим только в том случае, если повторное введение препарата осуществлялось, однако НЯ не возникло повторно или течение этого нежелательного симптома (проявления) не ухудшилось.

Ответ «Неизвестно» применим, если повторное ведение препарата не осуществлялось или информация о результатах повторного введения препарата не известна или реакция организма пациента на повторное введение неопределенная и неоднозначная.

###### Вопрос 5. Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НЯ?

Вопрос оценивает наличие альтернативных причин возникновения НЯ. Ввиду того, что возникающие нежелательные явления часто неспецифичны и могут быть проявлениями заболеваний, по причине которых проводится терапия исследуемым препаратом, или же проявлениями сопутствующих заболеваний и состояний пациента, которые определенно не имеют причинно-следственной связи с приемом исследуемого препарата, при ответе на данный вопрос должен быть рассмотрен и учтён анамнез пациента.

Ответ «Нет» применим, если альтернативные причины возникновения НЯ базировались на систематической и полной оценке анамнеза и состояния пациента и были исключены. Таким образом, данный ответ будет предполагать наличие связи «НЯ - препарат». Следует учесть, что факторы риска и предрасположенность к возникновению тех или иных симптомов (проявлений) не являются альтернативными причинами.

Ответ «Да» применим, если имеются альтернативные причины и объяснения для возникновения НЯ.

Ответ «Неизвестно» применим, если изучение других причин незавершенное и не позволяет сделать окончательный вывод или вовсе не проводилось.

###### Вопрос 6. Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?

Этот вопрос, главным образом, применим к случаям с дозозависимыми НЯ, при которых возможно измерить концентрации исследуемого препарата в крови, моче или других биологических жидкостях.

Ответ «Да» применим, если исследуемый препарат обнаружен в токсических дозах или дозах, превышающих терапевтические.

Ответ «Нет» применим, если исследуемый препарат обнаружен в дозе, не являющейся токсической и не превышает терапевтическую.

Ответ «Неизвестно» применим, если данные о концентрации исследуемого вещества в биологических жидкостях пациента недоступны или не позволяют сделать окончательный вывод.

###### Вопрос 7. Было ли НЯ более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелым после ее уменьшения?

Этот вопрос оценивает влияние введенной дозы исследуемого препарата на связь «НЯ - препарат».

Ответ «Да» применим, если при увеличении дозы исследуемого препарата степень тяжести НЯ или проявление НЯ ухудшились или, наоборот, при снижении дозы исследуемого препарата степень тяжести НЯ перешла в категорию менее тяжелых и проявление НЯ ослабло.

Ответ «Нет» применим, если при изменении дозы исследуемого препарата существенных изменений в степени тяжести и проявлении НЯ не наблюдалось.

Ответ «Неизвестно» применим, если доза или режим дозирования не изменялись или информация для ответа на данный вопрос не доступна или не позволяет сделать окончательный и однозначный вывод.

###### Вопрос 8. Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?

Этот вопрос затрагивает историю НЯ, отмеченных у пациента ранее и возникших в результате действия лекарственных средств, относящихся к той же фармакологической группе, что и исследуемый препарат или веществ, входящих в состав исследуемого препарата или схожих с ним по химической структуре веществ.

Ответ «Да» применим, если имеется документация или данные анамнеза, подтверждающие историю НЯ на конкретный лекарственный препарат или являющийся родственным исследуемому, как описано выше.

Ответ «Нет» применим, если пациент ранее не принимал препарат схожий с исследуемым, как описано выше или не отмечал проявлений НЯ после приема таковых.

Ответ «Неизвестно» применим, если информация об истории НЯ, отмеченных у пациента ранее, отсутствует или имеющиеся данные не позволяют сделать окончательный и однозначный вывод.

###### Вопрос 9. Было ли НЯ подтверждено объективно?

Ответ на этот вопрос отражает качество данных, по которым будет оценена степень достоверности связи «препарат-НЯ».

Ответ «Да» применим, если имеется документация, отражающая результаты выполненных лабораторных, инструментальных исследований с целью манифестации и оценки НЯ или таковые были диагностированы специалистом здравоохранения путем обследования пациента (например, кожная сыпь, отмеченная Исследователем в результате обследования или описанная в истории болезни пациента).

Ответ «Нет» применим, если ни результаты выполненных лабораторных, инструментальных исследованиях, ни записи в истории болезни пациента не могут подтвердить возникшее НЯ.

Ответ «Неизвестно» применим, если конкретная необходимая для подтверждения НЯ информация (результаты выполненных лабораторных, инструментальных исследований и осмотра пациента) не доступна или отсутствует.

Обращаем Ваше внимание на то, что за ответ «Нет», и за ответ «Неизвестно» начисляется «0» баллов. Поэтому не стоит критично подходить к выбору между этими двумя вариантами ответа.

###### Вопрос 10. Отмечалось ли повторение НЯ после назначения плацебо?

Вопрос применим к клиническим исследованиям, в которых назначается плацебо.

Ответ «Да» применим, если после отмены исследуемого препарата НЯ разрешилось или пациент отмечает улучшение состояния, однако при назначении плацебо наблюдается повторное возникновение НЯ.

Ответ «Нет» применим, если после назначения плацебо НЯ не возникло вновь, и состояние пациента не ухудшилось вновь.

Ответ «Неизвестно» применим, если плацебо не назначалось или имеющиеся данные не позволяют сделать окончательный и однозначный вывод.