УТВЕРЖДАЮ

[Должность]

ООО «Спонсор»

|  |  |
| --- | --- |
| Ф.И.О. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
|  | «\_\_» \_\_\_\_\_\_\_ 2021 г. |

Отчет об исследовании биоэквивалентности лекарственного препарата для медицинского применения

Номер протокола: [Номер протокола], версия [1.0] от [Дата протокола] г.

Название исследования: Названиепротокола

Исследуемый препарат: [].

Спонсор исследования: ООО «Спонсор».

Фаза: Биоэквивалентность.

Дата начала и окончания клинической части: [FPFV]–[LPLV].

Главный исследователь: [Главный исследователь]

Дата составления отчета: [Дата отчета]

Соглашение о конфиденциальности

Настоящий документ является конфиденциальной интеллектуальной собственностью ООО «Спонсор», Россия. Информация, которая содержится в настоящем документе, предоставляется Главному исследователю, Локальному Этическому Комитету и регуляторным органам.

Принятие Вами настоящего документа подтверждает Ваше согласие на неразглашение информации, содержащейся в нем, иным лицам без письменного разрешения ООО «Спонсор», Россия.

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

# Синопсис

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Спонсор: ООО «Спонсор» (ООО «Спонсор»).  Название исследования: Названиепротокола  Протокол №[Номер протокола], версия [1.0] от [Дата протокола] г.  Главный исследователь: [Главный исследователь].  Клинический центр: [Клинический центр].  Адрес: [].  Аналитический центр: [].  Адрес: []. | | | | | | | | | |
| Дата визита первого включенного субъекта: [FPFV] | | | | | Дата визита последнего завершившего исследование субъекта: [LPLV] | | | | |
| Фаза: Биоэквивалентность. | | | | | | | | | |
| Цель исследования: целью настоящего исследования являлось изучение сравнительной фармакокинетики, доказательство биоэквивалентности и сравнительная оценка безопасности исследуемых лекарственных препаратов. | | | | | | | | | |
| Дизайн: открытое сравнительное рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности у здоровых добровольцев. | | | | | | | | | |
| Периоды исследования:   * Скрининг: Х-ХХ дней; * Период приема исследуемого препарата I и II: Х дня; * Период госпитализации: [ХХ дней]; * Отмывочный период: [ХХ дней]; * Период наблюдения: Х±1 дней;   Общая продолжительность исследования для субъекта: [ХХ Дней]. | | | | | | | | | |
| Тестируемый лекарственный препарат (T): [тест название препарата], [тест лек форма], [тест доза] ([тест производитель]). | | | | | | | | | |
| Референтный лекарственный препарат (R): [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза] ([реф производитель]). | | | | | | | | | |
| Исследуемые лекарственные препараты принимались в дозе [Доза]. | | | | | | | | | |
| Прием препарата:  Прием исследуемых лекарственных препаратов выполнен в промежуток времени с 7:00 до 11:00 часов утра, натощак. Препарат запивался 200 мл. кипячёной или бутилированной питьевой водой. | | | | | | | | | |
| Разрешенное количество включенных в исследование добровольцев: [MAX N]  Количество включенных в исследование добровольцев: [кол-во скрин субъектов]  Количество рандомизированных добровольцев: [Кол-во ранд субъектов]  Количество добровольцев, исключенных из исследования после рандомизации [0].  Количество добровольцев, завершивших исследование: [кол-во завершивших] | | | | | | | | | |
| Отбор проб:  Отбор проб для фармакокинетического анализа осуществлялся по графику: до приема препарата будет отобрана «Проба 0», далее через 0.Х, Х.0, Х.0, Х.0, Х.0, ХХ.0 ч.  Всего в каждом периоде приема исследуемых лекарственных препаратов у добровольца было отобрано по [ХХ] проб крови по [6 мл].  Также для проведения лабораторных исследований за все исследование у добровольца было отобрано [ХХ мл] крови.  Общий объем крови, отбираемый у добровольца за все исследование составил не более [ХХХ мл]. | | | | | | | | | |
| Критерии включения:  В клиническое исследование включались добровольцы изъявившие желание участвовать в исследовании, прошедшие физикальное и лабораторно-инструментальное обследование и соответствующие следующим критериям:   * Добровольно и собственноручно подписанная здоровым добровольцем форма Информированного согласия на участие в исследовании до проведения любой из процедур исследования | | | | | | | | | |
| Критерии невключения:  При выявлении любого из критериев невключения доброволец не мог участвовать в исследовании:   * Отягощенный аллергологический анамнез; | | | | | | | | | |
| Статистические методы:  Расчет фармакокинетических параметров и выполнение статистического анализа фармакокинетических данных проводились с использованием программы ХХХ.  Статистическая обработка параметров безопасности и оформление результатов исследования выполнялись в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics 27. | | | | | | | | | |
| Оценка безопасности:  В исследовании оценивалась частота и выраженность любых НЯ, зарегистрированных в ходе исследования. | | | | | | | | | |
| Биоаналитический метод:  Для определения [вещества] использовался HPLC MS/MS. | | | | | | | | | |
| Фармакокинетические параметры:   * 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, в случае если фармакокинетический профиль будет содержать значение концентрации меньше НПКО валидированного метода окруженное значениями больше НПКО, то данное значение не будет учитываться при расчёте; нулевой точкой будет считаться точка меньше НПКО перед первой измеренной концентрацией; последней точкой расчета будет последнее значение больше НПКО; * AUCinf – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» экстраполированная до бесконечности; * AUC%inf – доля AUCo-t от 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. | | | | | | | | | |
| Параметр | | T | | | | R | | | |
|  | | M±SD | | | | M±SD | | | |
| Cmax(нг/мл) | | ххxx±ххxx | | | | хххх±хххх | | | |
| Tmax\* (ч) | | хxxх[хxxх;хxxх] | | | | хххх[хххх;хххх] | | | |
| Tlag\*(ч) | | 0.00[0.00;0.00] | | | | 0.00[0.00;0.00] | | | |
| AUCo-t(ч\*нг/мл) | | ххxx±хxxх | | | | хххх±хххх | | | |
| AUCinf (ч\*нг/мл) | | хxxх±хxxх | | | | хххх±хххх | | | |
| AUC%inf (%) | | хxxх±ххxx | | | | хххх±хххх | | | |
| Kel (λz) (1/ч) | | хххх±хххх | | | | хххх±хххх | | | |
| T1/2 (ч) | | хххх±хххх | | | | хххх±хххх | | | |
| MRT (ч) | | хххх±хххх | | | | хххх±хххх | | | |
| Для параметров Tmax и Tlag приведены значения медианы, верхнего и нижнего квартилей. | | | | | | | | | |
| Оценка биоэквивалентности:  Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов 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.  Границы биоэквивалентности для исследуемых параметров: | | | | | | | | | |
| AUC0-t | | | 80.00-125.00% | | | |  | | |
| Cmax | | | 80.00-125.00% | | | |  | | |
| Параметр: | Отношение (T/R) | | | ДИ 90% Нижн | ДИ 90% Верх | | | CV | Мощность |
| Cmax | xxx | | | xxx | xxx | | | xxx | xxx |
| AUC0-t | xxх | | | xxx | xxx | | | xxx | xxx |
| Заключение:  90% доверительный интервал для отношений геометрических средних (экспонированной разности средних значений логарифмически преобразованных параметров) для параметра Cmax составил xxx – xxx (LSM T Geo/R Geo = xxx), для параметра AUC0-t xxx – xxx (LSM T Geo / R Geo = xxх). Указанные доверительные интервалы входят в границы 80.00 – 125.00, в соответствии с чем тестируемый лекарственный препарат [тест название препарата], [тест лек форма][тест доза] ([тест производитель]), признается биоэквивалентным референтному лекарственному препарату [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза] ([реф производитель]). | | | | | | | | | |
| Дата отчета: [Дата отчета] | | | | | | | | | |

# Содержание

[2. Синопсис 2](#_Toc498009665)

[3. Содержание 7](#_Toc498009666)

[3.1 Список приложений 11](#_Toc498009667)

[3.2 Список рисунков 16](#_Toc498009668)

[3.3 Список таблиц 17](#_Toc498009669)

[4. Перечень сокращений и определений 19](#_Toc498009670)

[5. Этические вопросы 22](#_Toc498009671)

[5.1 Совет по этике или Локальный этический комитет 22](#_Toc498009672)

[5.2 Этические и регуляторные аспекты проведения исследования 23](#_Toc498009673)

[5.3 Информированное согласие 24](#_Toc498009674)

[6. Исследователи и административная структура исследования 27](#_Toc498009675)

[6.1 Спонсор исследования 27](#_Toc498009676)

[6.1.1 Ответственное лицо со стороны Спонсора отвечающее за принятие всех решений медицинского характера 27](#_Toc498009677)

[6.2 Контрактная исследовательская организация 27](#_Toc498009678)

[6.3 Клинический центр 27](#_Toc498009679)

[6.3.1 Главный исследователь 27](#_Toc498009680)

[6.4 Аналитическая лаборатория 28](#_Toc498009681)

[6.5 Фармакокинетический анализ и биостатистика 28](#_Toc498009682)

[7. Введение 29](#_Toc498009683)

[8. Цель и задачи исследования 30](#_Toc498009684)

[8.1 Цель исследования 30](#_Toc498009685)

[8.2 Задачи исследования 30](#_Toc498009686)

[9. План исследования 31](#_Toc498009687)

[9.1 Дизайн исследования 31](#_Toc498009688)

[9.1.1 Описание процедур исследования 36](#_Toc498009689)

[9.1.2 Описание периодов исследования 45](#_Toc498009690)

[9.2 Обоснование дизайна исследования 48](#_Toc498009691)

[9.3 Исследуемая популяция 49](#_Toc498009692)

[9.3.1 Критерии включения 49](#_Toc498009693)

[9.3.2 Критерии невключения 50](#_Toc498009694)

[9.3.3 Критерии исключения 52](#_Toc498009695)

[9.4 Лечение 53](#_Toc498009696)

[9.4.1 Назначенное лечение 53](#_Toc498009697)

[9.4.2 Описание исследуемых лекарственных препаратов 54](#_Toc498009698)

[9.4.3 Методы распределения субъектов по группам 56](#_Toc498009699)

[9.4.4 Обоснование дозы 56](#_Toc498009700)

[9.4.5 Обоснование способа приема 57](#_Toc498009701)

[9.4.6 Маскировка 57](#_Toc498009702)

[9.4.7 Разрешенная и неразрешенная терапия 57](#_Toc498009703)

[9.5 Данные эффективности и безопасности 57](#_Toc498009704)

[9.5.1 Оцениваемые показатели эффективности и безопасности 57](#_Toc498009705)

[9.5.2 Процедура измерения концентрации исследуемых лекарственных препаратов 59](#_Toc498009706)

[9.5.3 Валидация биоаналитического метода 59](#_Toc498009707)

[9.6 Обеспечение качества данных 63](#_Toc498009708)

[9.6.1 Мониторинг исследования 63](#_Toc498009709)

[9.7 Статистические методы 64](#_Toc498009710)

[9.7.1 Статистический план 64](#_Toc498009711)

[9.7.2 Определение размера выборки 67](#_Toc498009712)

[9.8 Изменения в ходе проведения исследования 67](#_Toc498009713)

[10. Информация о субъектах исследования 68](#_Toc498009714)

[10.1 Распределение субъектов по группам 68](#_Toc498009715)

[10.2 Отклонения от протокола 69](#_Toc498009716)

[10.3 Выбывшие субъекты исследования 69](#_Toc498009717)

[11. Оценка эффективности 71](#_Toc498009718)

[11.1 Данные подлежащие анализу 71](#_Toc498009719)

[11.2 Демографические характеристики 71](#_Toc498009720)

[11.3 Контроль приверженности лечению 72](#_Toc498009721)

[11.4 Результаты определения эффективности 72](#_Toc498009722)

[11.4.1 Анализ эффективности 72](#_Toc498009723)

[11.4.2 Статистический анализ 72](#_Toc498009724)

[11.4.3 Сводные фармакокинетические данные 73](#_Toc498009725)

[11.4.4 Зависимость между дозой препарата, его концентрацией и эффектом 76](#_Toc498009726)

[11.4.5 Лекарственное взаимодействие и влияние сопутствующих заболеваний 76](#_Toc498009727)

[11.4.6 Индивидуальные данные 77](#_Toc498009728)

[11.4.7 Заключение об эффективности 80](#_Toc498009729)

[12. Анализ безопасности 81](#_Toc498009730)

[12.1 Величина экспозиции 81](#_Toc498009731)

[12.1.1 Длительность применения 81](#_Toc498009732)

[12.1.2 Доза 81](#_Toc498009733)

[12.1.3 Концентрация лекарственного препарата 81](#_Toc498009734)

[12.2 Нежелательные явления 81](#_Toc498009735)

[12.2.1 Резюме по нежелательным явлениям 81](#_Toc498009736)

[12.2.2 Данные нежелательных явлений 81](#_Toc498009737)

[12.2.3 Анализ нежелательных явлений 82](#_Toc498009738)

[12.2.4 Перечень нежелательных явлений по каждому добровольцу 83](#_Toc498009739)

[12.2.5 Сопутствующая терапия 84](#_Toc498009740)

[12.3 Летальные исходы, прочие серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления 84](#_Toc498009741)

[12.3.1 Смертельные случаи 84](#_Toc498009742)

[12.3.2 Другие серьезные нежелательные явления 84](#_Toc498009743)

[12.3.3 Другие значимые нежелательные явления 84](#_Toc498009744)

[12.4 Оценка лабораторных показателей 84](#_Toc498009745)

[12.4.1 Перечень индивидуальных лабораторных данных 84](#_Toc498009746)

[12.5 Жизненно важные показатели 84](#_Toc498009747)

[12.6 Заключение о безопасности 89](#_Toc498009748)

[13. Заключение 90](#_Toc498009749)

[14. Таблицы и графики 91](#_Toc498009750)

[14.1 Демографические данные 91](#_Toc498009751)

[14.2 Индивидуальные фармакокинетические профили здоровых добровольцев 94](#_Toc498009752)

[14.2.1 Индивидуальные фармакокинетические профили в линейных координатах 94](#_Toc498009753)

[14.2.1 Индивидуальные фармакокинетические профили в полулогарифмических координатах 96](#_Toc498009754)

[15. Список литературы 97](#_Toc498009755)

## Список приложений

Все приложения являются неотъемлемой частью отчета.

16. Приложения

16.1 Информация об исследовании

16.1.1 Протокол и поправки к протоколу

16.1.2 Образец ИРК

16.1.3 Перечень ЭСО (НЭК), образец Информационного листка добровольца с формой информированного согласия, решения регуляторных органов

16.1.4 Перечень и характеристики исследователей, а также других ответственных лиц исследования

16.1.5 Подписи главных исследователей, координирующих исследователей и представителя Спонсора

16.1.6 Перечни кодов субъектов, получавших препараты разных серий, информация о препаратах исследования

16.1.7 Рандомизация и коды

16.1.8 Сертификаты аудита

16.1.9 Документация по статистическим методам

16.1.10 Документация по методикам внутренней лабораторной стандартизации и процедурам обеспечения качества (в т.ч. референтные интервалы лабораторных показателей, валидация биоаналитических методов)

16.1.11 Публикации

16.1.12 Ссылки

16.2 Перечень данных по субъектам исследования

16.2.1 Перечень субъектов, которые досрочно выбыли из исследования

16.2.2 Отклонения от протокола

16.2.3 Субъекты, исключенные из анализа

16.2.4 Демографические данные

16.2.5 Соблюдение режима лечения («комплайенс») и (или) данные о концентрации лекарственного средства (при наличии)

16.2.6 Индивидуальные данные по эффективности

16.2.7 Перечень нежелательных явлений

16.2.8 Перечень индивидуальных показателей лабораторных исследований и других показателей безопасности

16.3 Индивидуальные регистрационные карты

16.3.1 ИРК по случаям смерти, другим серьезным нежелательным явлениям и случаям выведения из исследования в связи с развитием нежелательных явлений

16.3.2 Другие ИРК, представленные на рассмотрение

16.4 Перечень данных по каждому субъекту исследования

## Список рисунков

[Рис. 1 Графическая схема исследования. 30](#_Toc88048147)

[Рис. 2 Калибровочная кривая [] в плазме крови человека, аналитическая серия № 57](#_Toc88048148)

[Рис. 3 Хроматограмма стандартного образца [] \*/мл 58](#_Toc88048149)

[Рис. 4 Распределение добровольцев 64](#_Toc88048150)

[Рис. 5 Усредненные фармакокинетические профили исследуемых лекарственных препаратов 71](#_Toc88048151)

[Рисунок 6 90](#_Toc88048152)

[Рисунок 7 90](#_Toc88048153)

## Список таблиц

[Табл. 1 План исследования 31](#_Toc88048154)

[Табл. 2 Схема последовательности введения препаратов 51](#_Toc88048155)

[Табл. 3 Результаты валидации метода количественного определения [] в плазме крови человека на K2-EDTA. 56](#_Toc88048156)

[Табл. 4 Вариационная матрица 61](#_Toc88048157)

[Табл. 5 Отклонения от протокола исследования 64](#_Toc88048158)

[Табл. 6 Причины исключения на скрининге 64](#_Toc88048159)

[Табл. 7 Описательная статистика демографических характеристик добровольцев, прошедших процедуры скрининга 67](#_Toc88048160)

[Табл. 8 Значения оцененных 90% доверительных интервалов параметров AUC0-t и Cmax 67](#_Toc88048161)

[Табл. 9 Вариация параметров AUC0-t и Cmax 67](#_Toc88048162)

[Табл. 10 Дисперсионный анализ для параметров AUC0-t и Cmax 67](#_Toc88048163)

[Табл. 11 Описательная статистика изучаемых фармакокинетических параметров 70](#_Toc88048164)

[Таб. 12 Фармакокинетические параметры усредненных профилей 71](#_Toc88048165)

[Табл. 13 Концентрация [] после приема [] (R) 73](#_Toc88048166)

[Табл. 14 Концентрация [] после приема (T) 73](#_Toc88048167)

[Табл. 15 Параметры фармакокинетики после приема [] (R) 74](#_Toc88048168)

[Табл. 16 Параметры фармакокинетики после приема [] (T) 75](#_Toc88048169)

[Табл. 17 Анализ нежелательных явлений 77](#_Toc88048170)

[Табл. 18 Характеристика НЯ и описание исходов НЯ по каждому добровольцу 78](#_Toc88048171)

[Табл. 19 Обобщенные данные физикального осмотра добровольцев, включенных в исследование 80](#_Toc88048172)

[Табл. 20 Описательная статистика жизненно важных показателей добровольцев, включенных в исследование 80](#_Toc88048173)

[Табл. 21 Описательная статистика САД и ДАД у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов 81](#_Toc88048174)

[Табл. 22 Описательная статистика ЧСС у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов 82](#_Toc88048175)

[Табл. 23 Описательная статистика ЧДД у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов 82](#_Toc88048176)

[Табл. 24 Описательная статистика температуры тела у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов 83](#_Toc88048177)

[Табл. 25 Описательная статистика показателей ЭКГ на скрининге у добровольцев, включенных в исследование 83](#_Toc88048178)

[Табл. 26 Описательная статистика ЧСС при регистрации ЭКГ у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов 83](#_Toc88048179)

[Табл. 27 Описательная статистика PQ при регистрации ЭКГ у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов 83](#_Toc88048180)

[Табл. 28 Описательная статистика QRS при регистрации ЭКГ у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов 83](#_Toc88048181)

[Табл. 29 Описательная статистика QT при регистрации ЭКГ у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов 83](#_Toc88048182)

[Табл. 30 Описательная статистика QTc при регистрации ЭКГ у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов; N=[] 84](#_Toc88048183)

[Табл. 31 Основные демографические и антропометрические данные здоровых добровольцев, включенных в исследование 86](#_Toc88048184)

[Табл. 32 Индивидуальные данные лабораторных серологических исследований для всех добровольцев, на визите скрининга 87](#_Toc88048185)

[Табл. 33 Тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе, наркотических и лекарственных веществ в моче на скрининге 87](#_Toc88048186)

[Табл. 34 Измерения основных жизненно-важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД и температуры тела) добровольцев на скрининге 87](#_Toc88048187)

[Табл. 35 Данные ЭКГ на скрининге 88](#_Toc88048188)

# Перечень сокращений и определений

|  |  |
| --- | --- |
| Сокращение | Определение |
| АД | артериальное давление |
| АлАТ | аланинаминотрансфераза |
| АсАТ | аспартатаминотрансфераза |
| ВГН | верхняя граница нормы |
| ВИЧ | вирус иммунодефицита человека |
| ВМА | Всемирная Медицинская Ассоциация |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ВЭЖХ | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ГОСТ, ГОСТ Р | Государственный стандарт |
| ДИ | доверительный интервал |
| ДМС | добровольное медицинское страхование |
| дАД | диастолическое артериальное давление |
| жен | женщина |
| ИМТ | индекс массы тела |
| ИРК | индивидуальная регистрационная карта |
| ЛД50 | полулетальная доза (доза, вызывающая гибель 50% животных) |
| ЛС | лекарственное средство |
| МНН | международное непатентованное название |
| муж | мужчина |
| НГМ | нижняя граница нормы |
| н/д | нет данных |
| нпо | ниже предела определения |
| НЯ | нежелательное явление |
| ОАК | общий анализ крови |
| отр | «Отрицательно» |
| РАМН | Российская академия медицинских наук |
| РФ | Российская Федерация |
| сАД | систолическое артериальное давление |
| СНЯ | серьезное нежелательное явление |
| СОЭ | скорость оседания эритроцитов |
| ФЗ | Федеральный Закон |
| ФСП | фармакопейная статья предприятия |
| ХС | холестерин |
| ЦНС | центральная нервная система |
| ЧДД | частота дыхательных движений |
| ЧСС | частота сердечных сокращений |
| ЩФ | щелочная фосфатаза |
| ЭКГ | электрокардиограмма |
| ANOVA | дисперсионный анализ (Analysis of Variance) |
| AUC | площадь под фармакокинетической кривой |
| AUC0-t | площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени (момент приема препарата), до времени отбора последнего образца крови |
| AUC0-∞ | площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени до бесконечности (экстраполированная) |
| 95 % CI | 95 % доверительный интервал (CI) для среднего значения |
| Cmax | максимальная концентрация в плазме крови |
| Cmax/ AUC0-t | концентрация действующего вещества в момент t |
| CV | коэффициент вариации |
| FDA | Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (от англ. Food and Drug Administration) |
| GCP | Good Clinical Practice (Надлежащая Клиническая Практика) |
| GM | среднее геометрическое |
| IQR | межквартильный размах |
| ITT | Intention-tо-treat (статистический анализ данных всех рандомизированных добровольцев, независимо от выполнения добровольцами требований протокола исследования) |
| Kel | константа элиминации лекарственного средства; |
| L-95 | нижняя граница 95 % доверительного интервала |
| M | среднее арифметическое |
| Max | максимальное значение |
| Me | медиана |
| Min | минимальное значение |
| MRT | время удержания препарата в организме |
| pH | водородный показатель (уровень кислотности) |
| РР | Per protocol (cтатистический анализ данных добровольцев, выполнивших все требования протокола) |
| R | препарат сравнения |
| SD | стандартное отклонение |
| Т | исследуемый препарат |
| T½ | период полувыведения |
| Tmax | время достижения максимальной концентрации |
| U-95 | верхняя граница 95 % доверительного интервала |
| Vd | объем распределения |

# Этические вопросы

## Совет по этике или Локальный этический комитет

Исследование было проведено после этической экспертизы документов клинического исследования Советом по этике и получения одобрения Локального этического комитета на проведение исследования.

Этические комитеты были проинформированы о размерах и сроках компенсационных выплат добровольцам с тем, чтобы убедиться в отсутствии необоснованно завышенной заинтересованности или принуждения добровольцев. Размер выплат добровольцам был заранее определен и не зависел целиком от того, завершил доброволец исследование полностью или нет. Этический комитет убедился в том, что информация, касающаяся выплат добровольцам, отражена в письменной форме Информированного согласия.

Настоящее клиническое исследование было одобрено на заседании Совета по этике от [] г., выписка из протокола №[] (протокол №[], версия [] от [] г.).

Поправка №1 к протоколу клинического исследования была одобрена Советом по этике от [] г., выписка из протокола №[] (протокол №[], версия [] от [] г.).

Протокол клинического исследования №[], версия [] от [] г., а также протокол №[], версия [] от [] г. с включенной поправкой №1 был одобрен Локальным этическим комитетом исследовательского центра ([Клинический центр]), входящий номер заявки [].

Разрешение на проведение клинического исследования №[] от [] г. выдано Министерством здравоохранения РФ по результатам экспертизы документов, необходимых для получения разрешения на проведение исследования, и этической экспертизы, проводимых в порядке, установленном статьей 20 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Все одобренные документы были получены до выполнения добровольцами каких-либо процедур исследования, включая процедуры скрининга для оценки возможности включения добровольца в исследование.

## Этические и регуляторные аспекты проведения исследования

Исследование было проведено под контролем Совета по Этике при Министерстве Здравоохранения РФ и в соответствии с трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP Е6 R2) по организации проведения клинического исследования, в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, 2013 г.) в соответствии с применимыми регуляторными требования Российской Федерации.

* Конституция Российской Федерации;
* Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» в актуальной редакции;
* Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств (ЛС)» в актуальной редакции;
* Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных»;
* Национальный стандарт РФ ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»;
* Приказ Министерства здравоохранения РФ №200н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;
* Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №757 от 26.08.2010;
* Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №703 от 23.08.2003;
* Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 №916 «Об утверждении правил организации производства и контроля качества лекарственных средств»;
* Постановления Правительства РФ № 714 от 13.09.2010 и № 393 от 18.05.2011 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»;
* Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза;
* Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

Участие в исследовании было добровольным. Доброволец имел право отказаться от участия в исследовании на любой его стадии. Добровольцы получали денежную компенсацию за участие в исследовании.

Гарантами соблюдения этических норм при проведении исследования выступали одобрение исследования Советом по этике и Локальным этическим комитетом и подписание добровольцем письменной формы Информированного согласия.

Главный исследователь, привлеченный к участию в клиническом исследовании, до его начала предоставил Спонсору и уполномоченным государственным органам подписанное и датированное Резюме, содержащее описание своей научной деятельности и опыта участия в клинических исследованиях, прилагаемое к перечню документов для получения разрешения на проведение клинического исследования.

Реестры Индивидуальных Идентификационных кодов добровольцев были, 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.), предоставлены в страховую компанию, с которой у Спонсора исследования был заключен Договор обязательного страхования жизни, здоровья пациента, участвующего в клиническом исследовании лекарственного препарата.

## Информированное согласие

Перед началом исследования Исследователь получал добровольно подписанную и датированную письменную форму Информированного согласия от каждого добровольца после того, как надлежащим образом разъяснял все аспекты исследования, которые могли повлиять на решение добровольца принять участие в исследовании. В соответствии с требованиями Совета по этике (Стандартная операционная процедура №2 «Процедура проведения этической экспертизы информационного листка пациента» от 06.12.2011), Информационный листок добровольца с формой Информированного согласия содержал следующую информацию:

* Название исследования (полное название протокола, его номер), номер и дату версии информации, колонтитулы с указанием реквизитов документа, название Спонсора исследования; название и контактную информацию организации, проводящей клиническое исследование в РФ, контактную информацию Совета по этике, Локального этического комитета; строку для даты, наличие строк для подписи добровольца, Врача-исследователя.
* Цели исследования и разъяснение о его экспериментальном характере и всех соответствующих аспектах.
* Варианты приема препаратов и вероятность случайного распределения в одну из групп исследования.
* Описание процедур исследования, включая инвазивные процедуры.
* Описание ожидаемого риска и неудобств для добровольца.
* Описание рисков, связанных с забором крови для выполнения анализов, с проведением дополнительных исследований.
* Подробные разъяснения обязанностей добровольца.
* Сведения о контрацепции добровольцев во время исследования и в определенный временной промежуток после окончания исследования.
* Информацию об ожидаемой выгоде и/или пользе (доброволец был проинформирован о том, что пользы с медицинской точки зрения не предполагается).
* Информацию о количестве добровольцев, которых предполагается включить в исследование.
* Информацию о предполагаемой длительности участия добровольца в исследовании.
* Предоставление дополнительной информации в ходе исследования.
* Указание на добровольность участия в исследовании и возможность прервать его в любое время.
* Информацию о порядке обеспечения добровольца медицинской помощью или покрытия расходов на таковую в случае нанесения ущерба здоровью добровольца в ходе исследования, условия обеспечения добровольца медицинской помощью.
* Информацию о страховании здоровья добровольца, условиях страхования или об иных гарантиях, предоставление адреса страховой компании.
* Сведения об обязательном страховании в соответствии с Постановлением Правительства №714 от 13.09.2010. В Информационном листке содержалась информация о выдаче добровольцу одного оригинала полиса страхования, был указан его Индивидуальный Идентификационный код.
* Условия конфиденциальности, разъяснения о том, каким образом будет использоваться информация о состоянии здоровья добровольца, и кому она будет передаваться («разглашаться») в целях этого исследования.
* Права добровольца в отношении конфиденциальности информации.
* Факт, что, подписывая Информированное согласие для участия в исследовании, доброволец дает свое разрешение на использование и разглашение информации о состоянии его здоровья в соответствии с тем, как описано об этом в разделе о конфиденциальности Информационного листка добровольца.
* Указание на то, что если у добровольца возникнут вопросы, касающиеся конкретной медицинской информации, которая будет передана, он может проконсультироваться по этому поводу с Врачом–исследователем.
* Указание на то, что первичные медицинские записи, которые могут содержать сведения, позволяющие напрямую установить личность добровольца, могут просматриваться спонсором, этическим комитетом, осуществляющим наблюдение за данным исследованием, или официальными органами РФ.
* Указание на то, что Спонсор не будет разглашать информацию о состоянии здоровья добровольца страховым компаниям, за исключением случаев, если это требуется по закону или если доброволец предоставит на это отдельное согласие в письменном виде.

Форма Информированного согласия подтверждала:

* Факт добровольного согласия добровольца на участие в исследовании.
* Факт предоставления ему возможности задать любые вопросы и получить на них ответы.
* Факт возможности добровольно прервать участие в исследовании в любое время.
* Факт получения добровольцем подписанного Врачом-исследователем и им лично одного экземпляра документа – Информационного листка добровольца с формой Информированного согласия.

Форма Информированного согласия была подписана и датирована добровольцем до выполнения им любых связанных с исследованием процедур, включая процедуры скрининга для оценки возможности включения добровольца в исследование.

# Исследователи и административная структура исследования

Подписи Главных исследователей, координирующих исследователей и представителя Спонсора см. Приложение 16.1.5.

## Спонсор исследования

ООО «Спонсор» (ООО «Спонсор»)

Адрес:

Тел.:

Эл. почта:

### Ответственное лицо со стороны Спонсора, отвечающее за принятие всех решений медицинского характера

ФИО:

Должность: Медицинский директор

Тел:

Эл. почта:

## Контрактная исследовательская организация

Общество с ограниченной ответственностью «» (OOO «»)

Адрес:

Тел.:

Эл. почта:

## Клинический центр

[Клинический центр].

Адрес:

Тел.:

Эл. почта:

### Главный исследователь

[].

Тел:

Эл. почта:

## Аналитическая лаборатория

ООО «»

Адрес:

Тел.:

Эл. почта:

## Фармакокинетический анализ и биостатистика

ООО «»/[ФИО]

Адрес:

Тел.:

Эл. почта:

# Введение

В данном исследовании фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности лекарственных препаратов тестируемым препаратом являлся препарат [тест название препарата], [тест лек форма], [тест доза] ([тест производитель]), а референтным препаратом – зарегистрированный препарат [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза] ([реф производитель]).

Оценка биоэквивалентности («фармакокинетической эквивалентности») лекарственных средств является основным видом медико-биологического контроля качества воспроизведенных (генерических) средств, содержащих такое же количество лекарственного вещества, как в соответствующем оригинальном лекарственном средстве. Оценка биоэквивалентности позволяет сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых лекарственных средств по относительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении полномасштабных клинических исследований.

Известно, что оценка биоэквивалентности всех лекарственных средств за исключением ряда психотропных, противоопухолевых препаратов и средств, применяемых при ВИЧ-инфекции, проводится с участием добровольцев. Таким образом, для участия в настоящем клиническом исследовании были приглашены здоровые добровольцы, которые после проверки на соответствия критериям включения и невключения были рандомизированы в одну из двух групп.

Исследование было проведено согласно протоколу, в строгом соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в последней редакции и другими нормативными актами РФ, Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации в действующей редакции и стандартными операционными процедурами Спонсора. Финальный отчет о проведенном исследовании составлен в соответствии с требованиями Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза от 03.11.2016г.

# Цель и задачи исследования

## Цель исследования

Целью настоящего исследования является изучение сравнительной фармакокинетики, доказательство биоэквивалентности и сравнительная оценка безопасности лекарственных препаратов [тест название препарата], [тест лек форма], [тест доза] и [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза].

## Задачи исследования

1. Определить концентрации исследуемых лекарственных препаратов в дискретных интервалах времени с оценкой фармакокинетических параметров (исследуемые параметры фармакокинетики перечислены в разделе 9.5.1) и относительной биодоступности лекарственных препаратов [тест название препарата], [тест лек форма], [тест доза] и [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза] для доказательства биоэквивалентности после их приема здоровыми добровольцами.
2. Провести сравнительную оценку безопасности исследуемых лекарственных препаратов [тест название препарата], [тест лек форма], [тест доза] и [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза], при их приеме здоровыми добровольцами (параметры безопасности перечислены в разделе 9.5.1).

# План исследования

## Дизайн исследования

Исследование было спланировано как открытое сравнительное рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности у здоровых добровольцев.

В исследование планировалось включение (доброволец считался включённым в исследование после подписания формы информированного согласия) не более [MAX N] здоровых добровольцев. В итоге в исследование было включено [кол-во скрин субъектов] здоровых добровольцев из которых прошло все процедуры скрининга и было рандомизировано [Кол-во ранд субъектов], [кол-во завершивших] добровольцев завершило исследование в соответствие с протоколом.

Добровольцы, после подписания письменной формы Информированного согласия, обследовались в клиническом центре [Клинический центр].

Включенные в исследование добровольцы были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1.

Участие добровольцев в исследовании начиналось с визита скрининга (Визит 0), после чего при соответствии критериям включения/невключения, добровольцы приглашались в стационар для проведения госпитализации в рамках Периода приема лекарственного препарата I.

Утром, после повторной оценки соответствия добровольца критериям включения/невключения проводилась процедура рандомизации, в ходе которой определялось, в какую из двух групп включался доброволец, чем определялась последовательность приема исследуемых лекарственных препаратов. Графическая схема дизайна и план исследования представлены ниже (Рис. 1, Табл. 1). После завершения Периода приема лекарственного препарата I добровольцу давались указания по соблюдению правил в периоде отмывания, после чего доброволец выписывался из стационара и приглашался на госпитализацию в рамках Периода приема лекарственного препарата II. Период отмывания – период между приемами исследуемых лекарственных препаратов в Периоде приема лекарственного препарата I и Периоде приема лекарственного препарата II составил [ХХ дней]. После завершения Периода приема лекарственного препарата II доброволец приглашался на визит наблюдения, где проводилась итоговая оценка безопасности. В ходе исследования все добровольцы должны были придерживаться адекватных методов контрацепции.

Рис. Графическая схема исследования.

Табл. План исследования

| **Процедуры исследования** | **Cкрининг** | **Период приема исследуемого препарата I** | | | | | | | | | | | | | **Отмывочный период** 7 | **Период приема исследуемого препарата II** 8 | **Наблюдение**9 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Относительное время после приема исследуемого препарата (часы) | | | | | | | | | | | | |
| - | 0 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 14± 2 дней |
| 1. Получение информированного согласия |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Исходная информация о добровольце 1 и антропометрия 2 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Регистрация жизненно важных показателей 3,4 |  | +12 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Измерение температуры тела |  | +12 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Физикальное обследование 3 |  | +12 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Общий анализ крови |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Биохимический анализ крови |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Серологический анализ крови 6 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Общий анализ мочи |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Тест на беременность 3 |  | +12 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Тест на содержание наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ в моче 3 |  | +12 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе 3 |  | +12 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. ЭКГ в 12 отведениях 10 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Оценка критериев включения/невключения/исключения 11 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Рандомизация5 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Прием исследуемого препарата |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Отбор крови для ФК анализа |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Оценка НЯ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Пол, раса, возраст (дата рождения), анамнез;
2. Рост, вес, 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, антитела к антигенам Treponema pallidum, допустимо использовать результаты ранее выполненных обследований, если их давность не превышает 60 дней до даты проведения скрининга;
7. Отмывочный период длится [ХХ 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 Х±1 дней;
10. Допустимо использовать результаты ранее выполненных обследований, если их давность не превышает 14 дней до даты проведения скрининга;
11. Проверка критериев включения/невключения будет проводиться на скрининге и в Периоде приема исследуемого препарата I до приема исследуемого препарата, далее будет проводиться оценка критериев исключения;
12. Проводится до приема препарата

### Описание процедур исследования

#### Получение информированного согласия

До начала любых процедур исследования доброволец должен прочесть Информацию для добровольца и подписать форму Информированного согласия. Исследователь должен убедиться, что доброволец правильно понял информацию о процедурах исследования и связанных с ними ограничениях. В беседе исследователя с добровольцем на доступном для последнего уровне обсуждались следующие положения:

* цель исследования;
* особенности (фармакологическая группа, механизм действия, показания и противопоказания к применению, возможные нежелательные явления, способ введения и доза) исследуемого и референтного лекарственного средства;
* наличие разрешения на проведение исследования;
* длительность исследования;
* условия отбора проб крови;
* время прибытия добровольца в Исследовательский центр;
* условия, в которых доброволец будет находиться во время исследования;
* режим дня, режим приема пищи, питьевой режим ограничения в приеме лекарств;
* возможность возникновения нежелательных явлений и их проявления;
* возможность оказания медицинской помощи во время исследования;
* условия страхования здоровья и вознаграждения;
* возможность добровольно выйти из исследования;
* конфиденциальность информации о добровольце.

У добровольца было достаточно времени на размышления относительно своего участия в исследовании. Добровольцу была предоставлена возможность задать дополнительные вопросы.

#### Сбор демографических данных и анамнеза, антропометрия

На скрининге, после подписания формы Информированного согласия, у всех добровольцев собирались 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 3-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 с сохраненным репродуктивным потенциалом: метод используемой контрацепции.
* У добровольцев-женщин: акушерско-гинекологический анамнез; у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом – метод используемой контрацепции.

Определялись следующие антропометрические параметры:

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

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

Оценка основных показателей жизнедеятельности выполнялась в соответствии с планом исследования (см. Табл. 1 План исследования).

Оценка включала:

* измерение температуры тела;
* измерение систолического и диастолического АД;
* подсчет ЧСС за 1 минуту;
* подсчет ЧДД за 1 минуту.

Измерение температуры тела проводилось [описание инструмента и процедуры определения температуры].

Измерения систолического АД, диастолического АД и ЧСС выполнялось 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 опрашивал добровольца на предмет изменения самочувствия или жалоб с помощью вопросов: «Как Вы себя чувствуете?», «Что Вас беспокоит?». Опрос для выявления НЯ мог проводиться в ходе наблюдения за добровольцем в период госпитализации при подозрении на развитие НЯ.

#### Физикальное обследование

Физикальное обследование выполнялось Исследователем для выявления нормальных и измененных физических данных добровольца в соответствии с планом исследования (см. Табл. 1 План исследования).

Физикальное обследование включало 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 выполнялись в соответствии с планом исследования (см. Табл. 1 План исследования). Объем крови для проведения биохимического и общего анализа крови составил 6 мл для каждого исследования. Объем крови для проведения серологического анализа крови составил 6 мл. Исследования выполнялись локальной лабораторией Исследовательского центра согласно стандартам соответствующего центра. Исследователь получал результаты исследований и оценивал клиническую значимость значения каждого параметра, отклоняющегося от нормальных значений (используемых в локальной лаборатории соответствующего Исследовательского центра).

##### Общий анализ крови

Показатели общего анализа крови:

* гемоглобин;
* гематокрит;
* количество эритроцитов;
* количество тромбоцитов;
* количество лейкоцитов;
* лейкоцитарная формула;
* СОЭ.

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

##### Биохимический анализ крови

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

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

##### 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.

##### Общий анализ мочи

Показатели общего анализа 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 проводился 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 использовались 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 проводился с помощью алкометра.

#### Инструментальные исследования

##### ЭКГ

Стандартная ЭКГ в 12 отведениях (с измерением частоты сердечных сокращений (ЧСС), интервалов PQ, QRS, QT, QTc) выполнялась в соответствии с планом исследования (см. Табл. 1 План исследования).

Результаты ЭКГ на термобумаге (или других не стойких носителях) были скопированы и завизированы Исследователем подписью и датой.

При наличии изменений на ЭКГ Исследователь оценивал их клиническую значимость. При выявлении клинически значимых отклонений при скрининге Исследователь оценивал возможность включения добровольца в данное исследование, в остальных периодах – оценивал данные на соответствие критериям НЯ.

#### Режим и ограничения

##### Режим питания

Стандартный завтрак в первые сутки добровольцы получали через 4 часа, обед – через 6 часов, ужин – через 10 часов после приема препарата. Пищевой режим был 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 заканчивался не позднее, чем за 8 часов до отбора крови и не включал жирную пищу.

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

Доброволец соблюдал ограничения, изложенные в разделе «Ограничение в ходе участия в клиническом исследовании» и 9.4.7 – «Разрешенная и неразрешенная терапия».

##### Питьевой режим

За 1.00 – 2.00 часа до приема препарата добровольцы выпивали 200 мл кипяченой или бутилированной воды. Далее прием жидкости не разрешался в течение 1 часа 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 был свободный.

Добровольцы соблюдали ограничения, изложенные в разделе «Ограничение в ходе участия в клиническом исследовании» и 9.4.7 – «Разрешенная и неразрешенная терапия».

##### Применение методов контрацепции

Как мужчины, так и женщины предоставили согласие на применение эффективных методов контрацепции на протяжении всего исследования.

Добровольцы обязались применять двойной барьерный метод контрацепции (презерватив со спермицидной смазкой) на период участия в исследовании и в течение трех недель после завершения участия в нем.

Женщины не должны были принимать оральные контрацептивы менее чем за 2 месяца до начала исследования.

В исследовании могли участвовать женщины, не использующие барьерные методы контрацепции, если их сочтут женщинами, не обладающими детородным потенциалом (неспособными к деторождению). К ним относятся: женщины, перенесшие гистерэктомию или перевязку маточных труб, женщины с клиническим диагнозом бесплодия, а также женщины, находящиеся в менопаузе (как минимум 1 год без менструаций).

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

В ходе исследования добровольцу запрещелось:

* Употребление алкоголя за 48 часов до приема исследуемых лекарственных препаратов, а также на протяжении каждого периода приема исследуемого препарата;
* 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 48 часов 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 48 часов 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, 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» выполнялись до приема исследуемых лекарственных препаратов. «Проба 0» отбиралась сразу после установки кубитального катетера. Кубитальный катетер извлекался после отбора пробы крови отбираемой через 12 часов после приема препарата.

Кубитальный катетер мог не устанавливаться по просьбе добровольца, в этом случае отбор проб крови проводился с помощью прямой венепункции.

#### Процедура приема исследуемого препарата

Перед приемом исследуемые лекарственные препараты были подготовлены в соответствии с требованиями раздела 9.4.1 «Подготовка препарата перед дозированием».

Прием исследуемых лекарственных препаратов выполнен в промежуток времени с 7:00 до 11:00 часов утра, натощак. Препарат запивался 200 мл. кипячёной или бутилированной питьевой водой.

Время приема препарата фиксировалось и считалось «Точкой 0» для последующего отбора биологических образцов.

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

#### Отбор проб крови для изучения фармакокинетических параметров

В каждый запланированный момент времени у добровольца из кубитального катетера или путем прямой венепункции отбиралась 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 и относительного времени отбора пробы. В качестве консерванта использовался К2ЭДТА. Точное время отбора каждой пробы/отклонение от планируемого времени отбора в минутах было зафиксировано.

Допускалось отклонение по времени 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 был отклоняться от графика отбора образцов более чем на 3 часа. Отклонения менее допустимых документировались, но не регистрировались как отклонения от протокола.

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

Обработка каждой пробы крови для фармакокинетического исследования проводилась в три этапа:

1 этап. После отбора крови проба охлаждалась до +4°С – +8°С.

2 этап. Центрифугирование пробирки проводилось в течение 10 минут при оборотах 3000 об/минуту при температуре +4°С – +8°С. Время начала центрифугирования документировалось и не превышало 30 минут со времени отбора пробы.

3 этап. Полученная плазма разделялась на две, по возможности равные, аликвоты в маркированные криопробирки. Затем материал помещался в морозильную камеру, где хранился при температуре не выше –24°С. Время помещения образцов в морозильную камеру фиксировалось в журнале. Повторное замораживание/размораживание образцов не допускалось.

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

В ходе исследования выполнялся ежедневный (допустимо – за исключением выходных и праздничных дней) контроль температуры морозильной камеры с документированием текущих значений температуры, минимума и максимума за период хранения образцов.

#### Маркировка образцов

Пробирки с плазмой крови маркировались с указанием кода (номера) исследования, типа образца – «Плазма», рандомизационного номера добровольца, номер периода приема исследуемого препарата, номера пробы и относительного времени отбора пробы крови, пробы «А» или пробы «В».

##### Транспортировка образцов

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

### Описание периодов исследования

#### Скрининг (Визит 0)

Скрининг проводился в течение Х-ХХ дней до начала исследования.

До начала проведения любых процедур и обследований исследователем была предоставлена добровольцу информация об исследовании – «Информационный листок добровольца» на русском языке.

Для участия в исследовании до начала любых процедур скрининга доброволец должен был ознакомиться и подписать форму Информированного согласия добровольца на участие в исследовании в двух экземплярах. Один экземпляр этого документа выдавался на руки добровольцу, второй экземпляр оставался в Файле исследователя.

Обследование добровольцев на скрининге проводилось согласно плану исследования (см. Табл. 1 План исследования).

Все процедуры скрининга проводились амбулаторно в Исследовательском центре, также в Исследовательском центре проводился отбор проб крови для отправки проб в задействованные лаборатории.

После принятия Исследователем решения об участии добровольца в исследовании с учетом критериев включения и отсутствием критериев невключения, собранной информации и результатов, проведенных на Визите скрининга процедур, доброволец оповещался о дате и времени визита в Исследовательский центр для госпитализации. Доброволец был проинструктирован Исследователем о следующих требованиях к подготовке к исследованию:

* в течение 7 дней до начала исследования не принимать лекарственные препараты;
* в течение 10 дней до начала исследования, а также на всем его протяжении исключить употребление любых напитков, содержащих грейпфрут, и пищи, содержащей грейпфрут;
* вечером, накануне исследования и во время исследования не употреблять кофеинсодержащие напитки и продукты («энергетические» напитки (Red Bull, Adrenalin Rush и прочие), чай, кофе, шоколад, какао и др.);
* за 7 дней до начала исследования и во время исследования не употреблять алкоголь;
* накануне исследования последний прием пищи должен заканчиваться не позднее 21 часа, ужин не должен включать жирную и острую пищу;
* в первый день исследования утром не принимать пищу;
* все добровольцы-мужчины, а также их партнеры, должны применять адекватный двойной барьерный метод контрацепции на протяжении всего периода исследования и в течение 10 недель после него.

#### Период приема исследуемых препаратов I

Добровольцы прибывали в клинику не позднее 22:00 и госпитализировались на [ХХ дней]. Добровольцам был предоставлен стандартный ужин, который они заканчивали не позднее 23:00.

После госпитализации и до момента приема исследуемого лекарственного препарата должна пройти процедура рандомизации добровольца в соответствии с разделом 9.4.3.

Утром, до приема исследуемых лекарственных препаратов и до отбора «Пробы 0» будут проведены:

* измерение жизненно важных показателей (далее измерение жизненно важных показателей будет проводиться согласно плану проведения физикального осмотра и регистрации жизненно важных показателей, см. План исследования);
* физикальный осмотр (далее физикальный осмотр будет проводиться согласно плану проведения физикального осмотра и регистрации жизненно важных показателей, см. План исследования);
* 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 на соответствие добровольца критериям включения/невключения;

Далее для осуществления наименее травматичной процедуры отбора биообразцов добровольцам до приема препарата будет установлен кубитальный катетер (см. раздел «Установка кубитального катетера», стр. 43), после извлечения катетера отборы крови будут выполняться путем прямой венепункции. Сразу после установки катетера и до приема исследуемых лекарственных препаратов будет забираться 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. 43.

В ходе всего периода добровольцами должен соблюдаться режим питания, питьевой режим, а также ограничения, описанные в разделе «Режим и ограничения» (стр. 41).

После приема препарата у добровольцев будут отбираться пробы крови в объеме [6 мл]. до приема препарата будет отобрана «Проба 0», далее через 0.Х, Х.0, Х.0, Х.0, Х.0, ХХ.0 ч. См. План исследования.

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.

Через ХХ часов после приема препарата доброволец будет выписан из стационара.

Период исследования (отбор проб крови) будет длиться 72 часа.

После завершения всех процедур доброволец выписывался из стационара.

#### Период отмывания

#### Период приема исследуемых препаратов II

#### Визит наблюдения

Период наблюдения проходил, начиная с момента последней процедуры в рамках Периодов исследования. Период наблюдения предполагал пассивное наблюдение за состоянием здоровья добровольца в течении всего периода и обследование добровольца по завершению периода наблюдения. Длительность Периода наблюдения составила Х±1 дней. В течение Периода наблюдения доброволец мог 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 выполнялись следующие процедуры:

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

При наличии показаний, могла быть дополнительно выполнена любая из процедур исследования.

На Визите наблюдения проводились обследования согласно Плану исследования (см. Табл. 1 План исследования).

По завершению периода наблюдения проводился Визит наблюдения. Во время наблюдения проводился контроль лабораторных показателей.

Визит наблюдения совершило [добровольцев].

У [] здоровых добровольцев визит наблюдения был проведен в форме телефонного опроса.

С [] установить контакт по завершению периода наблюдения.

## Обоснование дизайна исследования

Исследование осуществлялось по открытой, рандомизированной, перекрестной сбалансированной схеме – каждый испытуемый последовательно получал исследуемый препарат и препарат сравнения или наоборот.

Временной диапазон отбора проб обусловлен фармакокинетическими характеристиками препарата сравнения (XXX) (Тmax = XXX ч.; T1/2 = XXX ч.): длительность отбора проб составила 72 часа после приема препарата (что превышало 4 периода полувыведения ХХХ) с интервалом между приемами (Период отмывания) 7 дней (что превышало 6 Т1/2). Выбор моментов отбора проб обеспечивал адекватность полученных фармакокинетических данных и возможность наиболее точного определения Cmax, Tmax, AUC, Kel.

Порядок приема препаратов определялся схемой рандомизации. Выбранная для исследования доза не превышала максимальную суточную дозу.

*Основанием для проведения исследования в соответствии с параллельным дизайном является особенность выведения исследуемых лекарственных препаратов. Так известно, что для пероральной формы [] время периода полувыведения составляет []. В связи с этим и в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза от 22.12.2015 [].*

## Исследуемая популяция

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 добровольцах.

Ранее проведенные исследования не продемонстрировали репродуктивной токсичности [].

Таким образом, в настоящее клиническое исследование включались здоровые добровольцы, мужского и женского пола, соответствующие критериям включения и невключения в возрасте от 22 до 45 лет.

### Критерии включения

В клиническое исследование включались добровольцы изъявившие желание участвовать в исследовании, прошедшие физикальное и лабораторно-инструментальное обследование и соответствующие следующим критериям:

* Добровольно и собственноручно подписанная здоровым добровольцем форма Информированного согласия на участие в исследовании до проведения любой из процедур исследования

### Критерии невключения

При выявлении любого из критериев невключения доброволец не мог участвовать в исследовании:

* Отягощенный аллергологический анамнез;

### Критерии исключения

#### Досрочное прекращение участия добровольца в исследовании

Добровольцы, пожелавшие прекратить свое участие в исследовании (отзыв Информированного согласия), могли прекратить свое участие в исследовании преждевременно. Каждый доброволец имел право прекратить участие в исследовании в любое время без объяснения причин.

После рандомизации и начала клинической фазы Исследователь мог досрочно исключить добровольца из исследования в случаях:

* Отказ добровольца от дальнейшего участия в исследовании.
* Несоблюдение добровольцем правил участия в исследовании (пропуск плановых визитов, самостоятельное применение препаратов, запрещенных в исследовании, нарушение ограничений в диете и образе жизни).
* Появление причин/возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности добровольца (например, реакции гиперчувствительности, серьезные жизнеугрожающие нежелательные явления, связанные с приемом препарата).
* Включение добровольца в исследование в случае несоответствия критериям включения/невключения.
* Пропуск отбора 2-х и более проб крови подряд или 3-х и более проб крови в течение всего исследования.
* Нарушение условий хранения и транспортировки проб крови, повлекшее за собой невозможность определения концентрации препарата в 3-х и более пробах крови.
* Возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу.

В случае преждевременного завершения добровольцем исследования, Исследователь должен был сделать соответствующую запись в ИРК с обязательным указанием причины преждевременного завершения, а также сообщить уполномоченному представителю Спонсора.

В ходе исследования было рандомизировано [Кол-во ранд субъектов] здоровых добровольца. Все рандомизированные добровольцы завершили исследование согласно протоколу, таким образом исследование завершило [кол-во завершивших] здоровых добровольца. Информация о добровольцах, исключенных в ходе процедур скрининга представлена в разделе 10.3.

#### Процедура замещения

Процедура замещения добровольцев не была предусмотрена протоколом клинического исследования.

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

В ходе исследования ни один доброволец не выбыл по причине НЯ/СНЯ.

## Лечение

### Назначенное лечение

В рамках протокола здоровые добровольцы в каждом Периоде приема исследуемых препаратов принимали исследуемые лекарственные препараты однократно в дозе [Доза] (1 таблетка). В зависимости от схемы рандомизации здоровый доброволец получал препарат [тест название препарата], [тест лек форма], [тест доза] ([тест производитель]) или [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза]([реф производитель]).

#### Подготовка препарата перед дозированием

Перед приемом добровольцами исследуемый препарат был 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, был предусмотрен запасной контейнер с извлеченным препаратом.

### Описание исследуемых лекарственных препаратов

#### Тестируемый лекарственный препарат

Торговое название препарата:

Международное непатентованное название:

Лекарственная форма:

##### Состав на одну таблетку:

| Ингредиенты | Количество мг |
| --- | --- |
| Активное вещество | |
|  |  |
| Вспомогательные вещества | |
|  |  |
|  |  |
|  | |
|  |  |
|  |  |

Описание:

Фармакотерапевтическая группа:

##### Форма выпуска:

##### Условия хранения:

##### Срок годности:

##### Производитель:

##### Адрес места производства:

#### Референтный лекарственный препарат

Торговое название препарата:

##### Международное непатентованное название:

Лекарственная форма:

##### Состав на одну таблетку:

| Ингредиенты | Количество мг |
| --- | --- |
| Действующее вещество |  |
|  |  |
| Вспомогательные вещества |  |
|  |  |
|  |  |
|  | |
|  |  |
|  |  |

##### Описание:

##### Фармакотерапевтическая группа:

##### Форма выпуска:

##### Условия хранения:

##### Срок годности:

##### Производитель:

##### Владелец регистрационного удостоверения:

### Методы распределения субъектов по группам

После подписания добровольцами Информированного согласия на участие в клиническом исследовании, подтверждения соответствия критериям включения/невключения добровольцы были рандомизированы с помощью рандомизационного списка в Группу 1 или Группу 2 в соотношении 1:1.

Табл. Схема последовательности введения препаратов

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

### Обоснование дозы

В целях определения биоэквивалентности исследуемых лекарственных препаратов и в соответствии с нормативными требованиями тестируемый и референтный препараты принимались в дозе [Доза] (одна таблетка), что соответствует дозе референтного лекарственного препарата.

### Обоснование способа приема

В целях определения биоэквивалентности исследуемых лекарственных препаратов и в соответствии с нормативными требованиями тестируемый и референтный препараты принимались однократно, натощак. После приема препарат запивался 200 мл кипяченой или бутилированной питьевой водой.

### Маскировка

Маскировка и ослепление дизайном исследования не были предусмотрены.

### 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 прием любых других, не предусмотренных протоколом, лекарственных препаратов был запрещен.

Добровольцы были ограничены питьевым и пищевым режимами во время периодов приема исследуемых лекарственных препаратов (см. раздел «Режим и ограничения», стр. 41), а также им было запрещено:

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

## Данные эффективности и безопасности

### Оцениваемые показатели эффективности и безопасности

#### Параметры фармакокинетики

* 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, в случае если фармакокинетический профиль будет содержать значение концентрации меньше НПКО валидированного метода окруженное значениями больше НПКО, то данное значение не будет учитываться при расчёте; нулевой точкой будет считаться точка меньше НПКО перед первой измеренной концентрацией; последней точкой расчета будет последнее значение больше НПКО;
* AUCinf – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» экстраполированная до бесконечности;
* AUC%inf – доля AUCo-t от 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.

В связи с тем, что исследование проводилось в соответствии с параллельным дизайном, то индивидуальные значения параметров AUC0-72, T/ AUC0-72, R и Cmax T/ Cmax R – не рассчитывались. Данные значения представлены в виде отношения средних геометрических данных параметров. См. Табл. 8.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов 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.

#### Параметры безопасности

В качестве параметров безопасности использовались:

* Доля серьезных нежелательных явлений (СНЯ);
* Доля нежелательных явлений (НЯ);

В рамках изучения параметров безопасности регистрировались:

* Жизненно важные показатели;
* Показатели общего анализа крови:
* Показатели биохимического анализа крови:
* Показатели общего анализа мочи:
* показатели ЭКГ.

### Процедура измерения концентрации исследуемых лекарственных препаратов

Отбор крови для определения концентрации [] из кубитального катетера или путем прямой венепункции проводился в Периодах приема исследуемых препаратов по графику: до приема препарата будет отобрана «Проба 0», далее через 0.Х, Х.0, Х.0, Х.0, Х.0, ХХ.0 ч.

Cбор и хранение биологических образцов крови проводились в соответсвии с процедурами исследования (см. раздел 9.1.1 «Описание процедур исследования»: «Отбор проб крови для изучения фармакокинетических параметров», «Хранение, транспортировка и анализ образцов крови (для исследования фармакокинетики)»).

Аналитические процедуры проводились в специализированной аналитической лаборатории.

Аналитическому исследованию подлежали все пробы плазмы крови. Для определения концентрации [вещества] в плазме крови был разработан и валидирован биоаналитический метод с применением ВЭЖХ-МС/МС системы XXX.

### Валидация биоаналитического метода

Биоаналитический метод, используемый для определения [вещества] в плазме, был надлежащим образом валидирован и документирован в соответствии с требованиями:

* Руководство по экспертизе лекарственных средств под редакцией д. м. н., профессора А.Н. Миронова (Издание ФГБУ «НЦЭСМП», 2013);
* Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation (FDA, 2001);
* Guideline on bioanalytical method validation (EMEA, 2011);
* Bioanalytical Method Validation,U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM),September 2013.

Валидация методики включала в себя определение следующих параметров:

* степень извлечения соединений из плазмы и матричный эффект;
* нижний предел количественного определения (НПКО);
* калибровочный диапазон;
* точность и прецизионность метода;
* специфичность метода;
* перенос пробы;
* стабильность соединения.

Сводные результаты разработки и валидации метода представлены в Табл. 3. Все указанные характеристики метода соответствуют критериям приемлемости, и, таким образом, делают его пригодным для количественного определения [] в плазме крови человека на K2-EDTA при исследовании фармакокинетики и биоэквивалентности. Концентрация [] в образцах плазмы крови одного субъекта исследования определялась в одном аналитическом цикле.

Пример калибровочной кривой и пример хроматограммы стандартного образца см. Рис. 3.

Табл. Результаты валидации метода количественного определения [] в плазме крови человека на K2-EDTA.

Рис. Калибровочная кривая [] в плазме крови человека, аналитическая серия №

Рис. Хроматограмма стандартного образца [] \*/мл

Отчеты по валидации метода и аналитический отчет см. в Приложениях **Ошибка! Источник ссылки не найден.** и **Ошибка! Источник ссылки не найден.**.

## Обеспечение качества данных

### Мониторинг исследования

Регулярные визиты монитора исследования, по поручению Спонсора и в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП), 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, соответствия проведения исследования требованиям международных стандартов и рекомендаций и законодательства РФ.

В соответствии с этим рутинный мониторинг исследования включал:

* 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 диагностических и терапевтических процедур протокола исследования.
* Подтверждение документирования поставок, хранения, распределения и уничтожения исследуемых 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 локальным этическим комитетом по вопросам безопасности исследования и внесению согласованных со Спонсором поправок к протоколу исследования.
* Подтверждение надлежащего оформления административных документов.

Обеспечение целостности данных исследования проводилось уполномоченными Спонсором специалистами, осуществляющими ведение базы данных исследования, в обязанности которых входило выявление несоответствия, ошибочно внесенных данных, пропущенных данных в ходе двойной перекрестной проверки всех ИРК. При возникновении вопросов к содержащимся в ИРК данным или необходимости внесения в ИРК уточнений, Исследователю направлялись запросы. В соответствии с требованиями законодательства Спонсор (уполномоченное Спонсором лицо) или уполномоченные государственные органы имели право осуществлять проверку (аудит) материально-технического обеспечения исследования и документации по исследованию.

## Статистические методы

### Статистический план

Расчет фармакокинетических параметров исследуемых лекарственных препаратов и их статистический анализ выполнялись с помощью пакета Phoenix™ WinNonlin® (CERTARTA, Pharsight, USA), параметры безопасности изучались при помощи пакета IBM SPSS Statistics.

Описательный анализ данных выполнялся с расчетом значений среднего арифметического (Mean), среднего геометрического (Geom), 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 были вычислены коэффициенты внутри- и межиндивидуальной вариации.

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

Оценка статистической значимости различий частоты возникновения НЯ и СНЯ проведена с использованием точного критерия Фишера.

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 проводилась 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 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 использован (1 – 2α)\*100% доверительный интервал (90% доверительный интервал) [9, 10].

Финальная статистическая гипотеза для данного исследования формулируется следующим образом:

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

,

которая после 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 вариационная матрица будет иметь вид, представленный в Табл. 4.

Табл. Вариационная матрица

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза от 22.12.2015, 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, округленного до двух знаков после запятой для параметров AUC0-t и Cmax будут находиться в пределах 80.00-125.00% (не включая пределы).

Листинги статистического программного обеспечения представлены в приложении 16.1.9 – «Документация по статистическим методам».

### Определение размера выборки

Расчет выборки для проведения клинического исследования был основан на значении внутрииндивидуальной вариабельности с учетом перекрестного дизайна исследования и был проведен с помощью ПО []:

Таким образом, протоколом исследования было запланировано включение (скринирование) не более [MAX N] добровольцев. Всего в исследование было включено (скринировано) [кол-во скрин субъектов] добровольцев, из которых после прохождения процедур скрининга [Кол-во ранд субъектов] добровольцев было рандомизировано и получило один из исследуемых лекарственных препаратов.

## Изменения в ходе проведения исследования

Поправок к протолу настоящего клинического исследования не выпускалось.

До начала клинической части исследования была выпущена и одобрена в соответствии с нормативными требованиями Поправка ...

# Информация о субъектах исследования

В исследование было включено [кол-во скрин субъектов] добровольцев, из которых прошли процедуры скрининга и были рандомизированы [Кол-во ранд субъектов] здоровых добровольца.

## Распределение субъектов по группам

По результатам скрининга XXX добровольцев не соответствовали всем критериям включения невключения и были исключены из исследования. Данные этих добровольцев и причины выбывания представлены в разделе 10.3.

XXX здоровых добровольцев было рандомизировано в Группу I, которые получили исследуемые лекарственные препараты в последовательности TR.

XXX здоровых добровольцев было рандомизировано в Группу II, которые получили исследуемые лекарственные препараты в последовательности RT.

Распределение добровольцев см. Рис. 4.

Рис. Распределение добровольцев

Скрининг, N=

Группа II, N =

Всего добровольцев, рандомизированных и получивших один из исследуемых лекарственный препаратов, N=

Группа I, N =

Завершило N=

Выбыло N=

Завершило N=

Выбыло N=

Добровольцы, завершившие исследование, N=

## Отклонения от протокола

В ходе клинического исследования было зарегистрировано XX отклонения от протокола, из них существенных отклонений от протокола – XX.

Табл. Отклонения от протокола исследования

| Отклонения | Кол-во | N центра |
| --- | --- | --- |
| Существенные отклонения | | |
| Добровольцы, которые приняли участие в исследовании, даже если не удовлетворяют критериям включения |  |  |
| Добровольцы, которые соответствовали критериям прекращения участия в исследовании во время его проведения, но не прекратили его |  |  |
| Добровольцы, которые получили неправильное лечение или дозу препаратов |  |  |
| Добровольцы, которые получили неразрешенное сопутствующее лечение |  |  |
| Итого: |  |  |
| Отклонения, не влияющие на безопасность субъектов и результаты исследования | | |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| Итого: |  |  |

## Выбывшие субъекты исследования

В ходе проведения процедур скрининга было выявлено несоответствие критериям включения/невключения у XXX добровольцев. Данные добровольцы исключались из исследования до процедуры рандомизации и приема исследуемых лекарственных препаратов.

Табл. Причины исключения на скрининге

| Скрининговый Номер добровольца | Причина выбывания |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

# Оценка эффективности

В данном исследовании не была предусмотрена оценка эффективности препаратов. В соответствии с дизайном исследования была запланирована оценка параметров фармакокинетики с дальнейшим сравнительным анализом в целях изучения биоэквивалентности т.к. биоэквивалентность лекарственных средств предполагает, что фармакокинетически эквивалентные (биоэквивалентные) оригиналу препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии, т.е. что они терапевтически эквивалентны.

## Данные подлежащие анализу

Данные определения концентраций исследуемых лекарственных препаратов были получены для всех [] добровольцев и были подвергнуты фармакокинетическому и статистическому анализу (расчет фармакокинетических параметров и их статистическая обработка).

В анализ безопасности были включены все добровольцы, получившие хотя бы одну дозу исследуемых лекарственных препаратов.

Данные добровольцев, исключенных на этапе скрининга внесены в таблицы представления индивидуальных данных, но в статистический анализ эффективности и безопасности не включены.

В анализ фармакокинетических данных не были включены данные анализа концентрации у добровольцев ...

## Демографические характеристики

Исследуемые лекарственные препараты получило [] добровольца, мужчин и женщин, по [] в каждой Группе. Средний возраст добровольцев составил []±[] лет (M±SD). Средний рост добровольцев равен []±[] см. Средний вес добровольцев был равен []±[] кг. Описательная статистика значений возраста, массы тела, роста и индекса массы тела (ИМТ) добровольцев, прошедших процедуры скрининга представлена в Табл. 7.

Табл. Описательная статистика демографических характеристик добровольцев, прошедших процедуры скрининга

## Контроль приверженности лечению

В ходе проведения исследования проводился контроль приема препарата: после приема исследуемого или референтного препарата Исследователь проводил проверку ротовой полости и рук добровольца. Все добровольцы приняли исследуемые препараты в соответствии с протоколом.

## Результаты определения эффективности

### Анализ эффективности

Расчет 90% доверительных интервалов для отношений геометрических средних (экспонированной разности средних значений логарифмически преобразованных параметров) проведен для параметров AUC0-t и Cmaxи представлен в Табл. 8. Вариация данных параметров представлена в Табл. 9. По данным ANOVA анализа фактор «препарат» не оказал статистически значимого влияния на исследуемые параметры AUC0-t и Cmax, p = [] и p = [] соответственно. Результаты ANOVA анализа представлены в Табл. 10.

Табл. Значения оцененных 90% доверительных интервалов параметров AUC0-t и Cmax

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Единицы | Отношение T/R(%) | ДИ 90% Нижн | ДИ 90% Верх | Мощность |
| Cmax |  |  |  |  |  |
| AUC0-t |  |  |  |  |  |

\*Отношение T/R, верхняя и нижняя граница 90% доверительного интервала округлены до 2-го знака после запятой.

Табл. Вариация параметров AUC0-t и Cmax

Табл. Дисперсионный анализ для параметров AUC0-t и Cmax

Фармакокинетические параметры исследуемых лекарственных препаратов представлены в разделе 11.4.3 - «Сводные фармакокинетические данные».

### Статистический анализ

Статистический анализ был проведен согласно статистическому плану, представленному в разделе 9.7 «Статистические методы».

#### Поправки на ковариаты

Не применимо.

#### Обращение с данными выбывших субъектов исследования или отсутствующими данными

Все добровольцы завершили исследования согласно протоколу. Из анализа эффективности были исключены значения … (см. раздел 11.1) - «Данные подлежащие анализу».

#### Промежуточный анализ и мониторинг данных

Промежуточный анализ и мониторинг данных не проводился.

#### Многоцентровые исследования

Не применимо.

#### Множественные сравнения

Не применимо.

#### Использование подгруппы добровольцев, у которых показана эффективность

Не применимо.

#### Исследование эквивалентности с активным контролем

Не применимо.

#### Изучение подгрупп

Не применимо.

### Сводные фармакокинетические данные

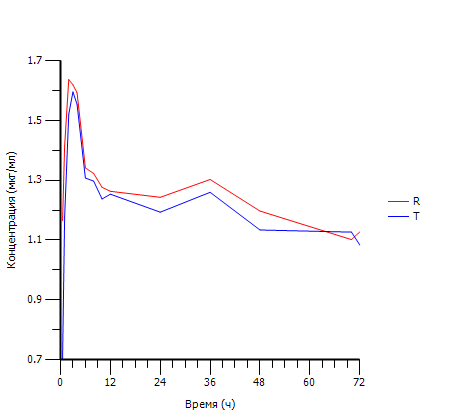
Перечень изучаемых параметров фармакокинетики представлен в разделе 9.5.1 - «Параметры фармакокинетики». [] всасывался в кровь со значением Tmax – хxxх [хххх;хxxх] часа (Me[Q25;Q75]) для тестируемого препарата [тест название препарата], [тест лек форма] [тест доза] ([тест производитель]) и хххх [хххх;хххх] для референтного препарата [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза]([реф производитель]). Средняя (Mean) максимальная концентрация исследуемых лекарственных препаратов (Cmax) составила ххxx±ххxx \*/мл (Mean±SD) для тестируемого препарата и хххх±хххх \*/мл для референтного лекарственного препарата. Средняя AUC0-t для тестируемого лекарственного препарата составила ххxx±хxxх ч\*\*/мл и хххх±хххх ч\*\*/мл для референтного лекарственного препарата. Усредненные фармакокинетические профили и параметры изучаемых лекарственных препаратов представлены на Рис. 5 и в Таб. 12.

Табл. Описательная статистика изучаемых фармакокинетических параметров

R – [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза] ([реф производитель])

T – [тест название препарата], [тест лек форма], [тест доза] ([тест производитель])

Рис. Усредненные фармакокинетические профили исследуемых лекарственных препаратов



Таб. Фармакокинетические параметры усредненных профилей

R – [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза] ([реф производитель])

T – [тест название препарата], [тест лек форма], [тест доза] ([тест производитель])

### Зависимость между дозой препарата, его концентрацией и эффектом

Так как в рамках данного исследования, исследуемые лекарственные препараты применялись однократно и в одинаковой дозе, то изучения зависимостей доза-эффект и доза-концентрация не проводилось.

### Лекарственное взаимодействие и влияние сопутствующих заболеваний

Так как в соответствии с дизайном в исследование были включены здоровые добровольцы без сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии, то изучения лекарственного взаимодействия и влияния сопутствующих заболеваний не проводилось.

### Индивидуальные данные

#### Концентрации исследуемых лекарственных препаратов

В Табл. 13 и Табл. 14 представлены индивидуальные значения плазматической концентрации [вещества] после приема здоровыми добровольцами исследуемых лекарственных препаратов однократно в дозе [Доза] мг. Графики индивидуальных фармакокинетических профилей представлены в разделе 14.2 – «Индивидуальные фармакокинетические профили здоровых добровольцев».

Табл. Концентрация [] после приема [] (R)

\* Рандомизационный номер

Табл. Концентрация [] после приема (T)

\* Рандомизационный номер

#### Индивидуальные параметры фармакокинетики

В Табл. 15 и Табл. 16 представлены индивидуальные значения фармакокинетических параметров [вещества] после приема здоровыми добровольцами исследуемых лекарственных препаратов однократно в дозе [Доза].

Табл. Параметры фармакокинетики после приема [] (R)

\* Рандомизационный номер

Табл. Параметры фармакокинетики после приема [] (T)

\* Рандомизационный номер

### Заключение об эффективности

90% доверительный интервал для отношений геометрических средних (экспонированной разности средних значений логарифмически преобразованных параметров) для параметра Cmax составил xxx – xxx (LSM T Geo/R Geo = xxx), для параметра AUC0-t xxx – xxx (LSM T Geo / R Geo = xxх). Указанные доверительные интервалы входят в границы 80.00 – 125.00, в соответствии с чем тестируемый лекарственный препарат [тест название препарата], [тест лек форма][тест доза] ([тест производитель]), признается биоэквивалентным референтному лекарственному препарату [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза] ([реф производитель]).

# Анализ безопасности

## Величина экспозиции

### Длительность применения

Исследуемые лекарственные препараты применялись однократно.

### Доза

Исследуемые лекарственные препараты применялись в дозе [Доза].

### Концентрация лекарственного препарата

Средняя (Mean±SD) максимальная концентрация исследуемых лекарственных препаратов (Cmax) составила хххх±хххх \*/мл для препарата [реф название преапарата] (R) и ххxx±ххxx мкг/мл для препарата [тест название препарата] (T).

## Нежелательные явления

### Резюме по нежелательным явлениям

В ходе исследования было зарегистрировано [] нежелательных явлений у [] здоровых добровольцев. Выявленные нежелательные явления имели [] степень тяжести и [не] являлись серьезными НЯ. Связь с приемом препарата была классифицирована как [].

Основными НЯ были: [] ([] случая), [] ([] случая), ... Ни один случай НЯ не потребовал медицинского вмешательства и/или назначения лекарственной терапии.

### Данные нежелательных явлений

Выявленные НЯ являлись отклонениями лабораторных показателей от нормы, не представляли угрозы для здоровья и жизни добровольцев, завершились самостоятельно и не потребовали медицинского вмешательства. Подробные сведения обо всех НЯ представлены в разделе 12.2.4 – «Перечень нежелательных явлений по каждому добровольцу».

В ходе всего исследования не было отмечено клинически значимых изменений в измеряемых показателях, таких как артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и температура тела.

### Анализ нежелательных явлений

Статистический анализ нежелательных явлений был проведен с помощью точного критерия Фишера. Был проведен анализ возникновения НЯ по группам, а также по доле добровольцев с выявленными НЯ.

Табл. 17 Анализ нежелательных явлений

**\*** Статистическая значимость различий оценена с помощью точного критерия Фишера

### Перечень нежелательных явлений по каждому добровольцу

Табл. Характеристика НЯ и описание исходов НЯ по каждому добровольцу

R – [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза] ([реф производитель])

T – [тест название препарата], [тест лек форма], [тест доза] ([тест производитель])

Выявленные НЯ завершились самостоятельно и не потребовали медицинского вмешательства.

Для контроля НЯ добровольцам [], [], … был проведен повторный общий анализ крови. Результаты повторного анализа не показали каких-либо отклонений.

Добровольцам [], [], … был проведен дополнительный биохимический анализ крови. Результаты повторного анализа не показали каких-либо отклонений.

### Сопутствующая терапия

В ходе исследования не возникло ни одного случая необходимости назначения медикаментозной терапии. Также не было зарегистрировано отклонений от протокола связанных с применением лекарственных препаратов.

## Летальные исходы, прочие серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления

### Смертельные случаи

Во время исследования смертельные случаи отсутствовали.

### Другие серьезные нежелательные явления

Серьезных нежелательных явлений в ходе исследование не произошло.

### Другие значимые нежелательные явления

В течение настоящего исследования отсутствовали другие серьезные нежелательные явления.

## Оценка лабораторных показателей

### Перечень индивидуальных лабораторных данных

В соответствии с протоколом исследования проводились следующие лабораторные обследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

## Жизненно важные показатели

В соответствии с протоколом в ходе исследования проводилось физикальное обследование и измерение основных показателей жизнедеятельности (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и температура тела).

Измерение АД, ЧСС, ЧДД и температуры тела проводилось непосредственно перед приемом исследуемых лекарственных препаратов и далее через 1,0 ч; 2,0 ч; 4,0 ч; 72,0 ч после приема исследуемого препарата (перед отбором пробы крови).

Во время регистрации основных показателей жизнедеятельности каждого участника спрашивали о его самочувствии.

В ходе всего исследования не было отмечено клинически значимых изменений в измеряемых показателях, таких как артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и температура тела.

Регистрация ЭКГ осуществлялась на визите скрининга и через 4, 24, 48, 72 часа.

Обобщенные данные физикального осмотра добровольцев представлены в Табл. 19. Описательная статистика жизненно важных показателей и данных ЭКГ в динамике представлена в Табл. 20 - Табл. 30. Индивидуальные данные по каждому добровольцу в исследовании представлены в приложении 16.4.2 - «Индивидуальные данные параметров безопасности».

Табл. Обобщенные данные физикального осмотра добровольцев, включенных в исследование

Табл. Описательная статистика жизненно важных показателей добровольцев, включенных в исследование

Табл. Описательная статистика САД и ДАД у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов

Табл. Описательная статистика ЧСС у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов

Табл. Описательная статистика ЧДД у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов

Табл. Описательная статистика температуры тела у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов

Табл. Описательная статистика показателей ЭКГ на скрининге у добровольцев, включенных в исследование

Табл. Описательная статистика ЧСС при регистрации ЭКГ у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов

Табл. Описательная статистика PQ при регистрации ЭКГ у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов

Табл. Описательная статистика QRS при регистрации ЭКГ у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов

Табл. Описательная статистика QT при регистрации ЭКГ у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов

Табл. Описательная статистика QTc при регистрации ЭКГ у добровольцев после приема исследуемых лекарственных препаратов; N=[]

## Заключение о безопасности

Параметры безопасности включали физикальное и системное обследования, измерения основных показателей жизнедеятельности, клинические лабораторные анализы и контроль нежелательных явлений.

При осмотре после исследования в конце клинической части исследования ни один из участников не высказал каких-либо жалоб, и все они были физически здоровы. Основные показатели жизнедеятельности всех участников в процессе исследования явно не менялись. При физикальном обследовании в конце исследования не было отмечено каких-либо аномалий.

Всего в ходе исследования было зарегистрировано [] нежелательных явлений у [] здоровых добровольцев. Выявленные нежелательные явления имели [] степень выраженности и [не] являлись серьезными НЯ. Ни один случай НЯ не потребовал медицинского вмешательства и/или назначения лекарственной терапии.

При сравнительном анализе частоты нежелательных явлений не было выявлено статистически значимых различий между группами добровольцев, принимавших [] (R) и [] (T).

# Заключение

В ходе проведения сравнительного исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов препарат [] и [] у [] здоровых добровольцев были получены данные по сравнительной фармакокинетики и безопасности исследуемых лекарственных препаратов.

Всего в ходе исследования было зарегистрировано [] нежелательных явлений у [] здоровых добровольцев. Выявленные нежелательные явления имели [] степень выраженности и [не] являлись серьезными НЯ. Ни один случай НЯ не потребовал медицинского вмешательства и/или назначения лекарственной терапии.

При сравнительном анализе частоты нежелательных явлений не было выявлено статистически значимых различий между группами добровольцев принимавших препарат [реф название преапарата] (R) и [тест название препарата] (T).

90% доверительный интервал для отношений геометрических средних (экспонированной разности средних значений логарифмически преобразованных параметров) для параметра Cmax составил xxx – xxx (LSM T Geo/R Geo = xxx), для параметра AUC0-t xxx – xxx (LSM T Geo / R Geo = xxх). Указанные доверительные интервалы входят в границы 80.00 – 125.00, в соответствии с чем тестируемый лекарственный препарат [тест название препарата], [тест лек форма][тест доза] ([тест производитель]), признается биоэквивалентным референтному лекарственному препарату [реф название преапарата], [реф лек форма], [реф доза] ([реф производитель]).

# Таблицы и графики

## Демографические данные

Табл. Основные демографические и антропометрические данные здоровых добровольцев, включенных в исследование

\*Параметры описательной статистики приведены без учета добровольцев, покинувших исследование в связи с несоответствием критериям включения/невключения.

Табл. Индивидуальные данные лабораторных серологических исследований для всех добровольцев, на визите скрининга

Табл. Тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе, наркотических и лекарственных веществ в моче на скрининге

\*Тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе

Табл. Измерения основных жизненно-важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД и температуры тела) добровольцев на скрининге

\*Параметры описательной статистики приведены с учетом добровольцев, покинувших исследование в связи с несоответствием критериям включения/невключения.

Табл. Данные ЭКГ на скрининге

\*Параметры описательной статистики приведены с учетом добровольцев, покинувших исследование в связи с несоответствием критериям включения/невключения.

## Индивидуальные фармакокинетические профили здоровых добровольцев

Таблицы индивидуальных значений концентраций [вещества] в плазме крови добровольцев представлены в разделе 11.4.6.1 – «Концентрации исследуемых лекарственных препаратов» и 11.4.6.2 – «Индивидуальные параметры фармакокинетики».

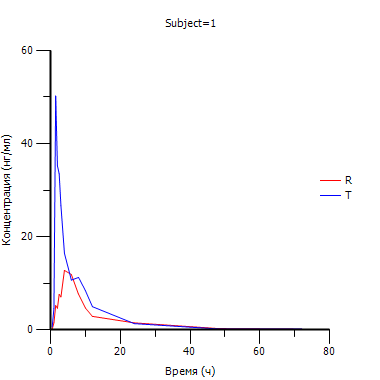
Обозначение на графиках: номер добровольца, T/R, где:

R – [];

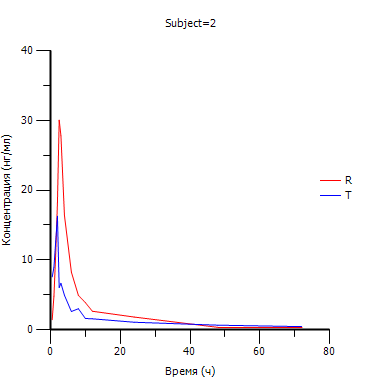
T – [].

### Индивидуальные фармакокинетические профили в линейных координатах

Рисунок



Рисунок



### Индивидуальные фармакокинетические профили в полулогарифмических координатах

# 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 от 22.12.2015;
5. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза, версия 2.0 от 20 февраля 2015 года;
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](http://www.worldcat.org/search?q=au%3AMakoid%2C+Michael+C.&qt=hot_author), [Phillip J Vuchetich](http://www.worldcat.org/search?q=au%3AVuchetich%2C+Phillip+J.&qt=hot_author), [Umesh V Banakar](http://www.worldcat.org/search?q=au%3ABanakar%2C+Umesh+V.&qt=hot_author) "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](http://eu.wiley.com/WileyCDA/Section/id-302479.html?query=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

## Информация об исследовании

### Протокол и поправки к протоколу

Приложение содержит:

Протокол клинического исследования: №[Номер протокола], версия [1.0] от [Дата протокола]

### Образец ИРК

Приложение содержит:

* Образец индивидуальной регистрационной карты

### Перечень ЭСО (НЭК), образец Информационного листка добровольца с формой информированного согласия, решения регуляторных органов

Приложение содержит:

* Копия Разрешения МЗ РФ на проведение исследования
* Копия одобрения Совета по этике при МЗ РФ
* Список ЛЭК (если применимо)
* Копия одобрения ЛЭК
* Образец Информационного листка добровольца с формой информированного согласия

### Перечень и характеристики исследователей, а также других ответственных лиц исследования

Приложение содержит:

* Резюме Главного исследователя
* Резюме Руководителя центральной лаборатории
* Резюме Руководителя биоаналитической лаборатории

### Подписи главных исследователей, координирующих исследователей и представителя Спонсора

Настоящий отчет утвержден следующими ответственными лицами:

1. Ответственное лицо со стороны Спонсора, отвечающее за принятие всех решений медицинского характера, -
2. Ответственное лицо со стороны клинического центра, Главный исследователь - ХХХ
3. Ответственное лицо со стороны биоаналитической лаборатории, Генеральный директор ООО «ХХХ» - ХХХ
4. Ответственное лицо за фармакокинетический анализ и биостатистику - ХХХ

Cпонсор исследования

ООО «Спонсор»

Телефон:

Адрес:

Эл. Почта:

**Название исследования**: [Номер протокола]

*Я прочла настоящий отчет и подтверждаю, что, по имеющимся у меня сведениям, он точно отражает проведение и результаты исследования.*

|  |  |
| --- | --- |
| ООО «Спонсор» | Дата: Подпись: |

Главный исследователь (клинический центр)

[].

Тел:

Эл. Почта:

**Название исследования**: Названиепротокола.

*Я прочла настоящий отчет и подтверждаю, что, по имеющимся у меня сведениям, он точно отражает проведение и результаты исследования.*

|  |  |
| --- | --- |
| ХХХ Главный исследователь | Дата: Подпись: |

Биоаналитическая лаборатория

ООО «ХХХ»

Тел.:

Адрес:

Эл. Почта:

**Название исследования**: Названиепротокола.

*Я прочел настоящий отчет и подтверждаю, что, по имеющимся у меня сведениям, он точно отражает проведение и результаты исследования.*

|  |  |
| --- | --- |
| ХХХ  Генеральный директор  ООО «ХХХ» | Дата: Подпись: |

Фармакокинетический анализ и биостатистика

ФИО:

Тел.:

Адрес:

Эл. Почта:

**Название исследования**: Названиепротокола.

*Я прочла настоящий отчет и подтверждаю, что, по имеющимся у меня сведениям, он точно отражает проведение и результаты исследования.*

|  |  |
| --- | --- |
| ХХХ | Дата: Подпись: |

### Перечни кодов субъектов, получавших препараты разных серий, информация о препаратах исследования

Приложение содержит:

* Копии аналитического паспорта/ сертификата анализа исследуемых препаратов

### Рандомизация и коды

Приложение содержит:

* Рандомизационная схема исследования

### Сертификаты аудита

### Документация по статистическим методам

Отчёт об исследовании подготовлен в соответствии с планом статистического анализа (см. раздел 9.7.1.)

Используемое программное обеспечение.

* IBM SPSS ≥v27
* Julia v1.6.3+ (DataFrames ≥ v1.2.2; CSV ≥ v0.9.10; MixedModels ≥ v3.8.0; GLM ≥ v1.5.1; ClinicalTrialUtilities ≥ v0.6.1; Metida ≥ v0.12.0; MetidaNCA ≥ v0.2.0;)
* MS Office 2010/MS Office 2019

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998.

2. Руководство пользователя по базовой системе IBM SPSS Statistics 27

3. Руководство IBM SPSS Statistics Base 27

4. Руководство IBM SPSS Advanced Statistics 27

5. IBM SPSS Statistics 27 Algorithms

6. Thomas D. Cook, David L. DeMets, Introduction to Statistical Methods for Clinical Trials, 2007, ISBN 9781584880271

7. Atanu Biswas, Sujay Datta, Jason P. Fine, Mark R. Segal, Statistical Advances in the Biomedical Sciences: Clinical Trials, Epidemiology, Survival Analysis, and Bioinformatics, 2008, ISBN: 978-0-471-94753-0

8. Sara E. Rosenbaum, Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Integrated Textbook and Computer Simulations, 2nd Edition, 2016, ISBN: 978-1-119-14315-4

9. Craig Mallinckrodt, Ilya Lipkovich, Analyzing Longitudinal Clinical Trial Data: A Practical Guide, 2017, ISBN 13: 9781498765312

10. Indrayan, Abhaya, Malhotra, Rajeev, Medical biostatistics, 2018, ISBN 13: 978-1-4987-9953-9

11. Marc S. Paolella, Fundamental Statistical Inference A Computational Approach, 2018, ISBN 13: 9781119417866

### Документация по методикам внутренней лабораторной стандартизации и процедурам обеспечения качества (в т.ч. референтные интервалы лабораторных показателей, валидация биоаналитических методов)

Приложение содержит:

* Референтные интервалы лабораторных показателей
* Отчет по валидации биоаналитического метода

### Публикации

### Ссылки

## Перечень данных по субъектам исследования

### Перечень субъектов, которые досрочно выбыли из исследования

Перечень субъектов, которые досрочно выбыли из исследования приведен в разделе 11.1 Отчета - «Данные подлежащие анализу».

### Отклонения от протокола

### Субъекты, исключенные из анализа

### Демографические данные

Приложение содержит:

* Демографические данные
* Данные антропометрии
* Образ жизни и вредные привычки
* Серологический анализ на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С

### Соблюдение режима лечения («комплайенс») и (или) данные о концентрации лекарственного средства (при наличии)

Приложение содержит:

* Тест на наркотические вещества и алкоголь
* Тест на беременность

### Индивидуальные данные по эффективности

### Перечень нежелательных явлений

Перечень представлен в разделе 12.2.4 «Перечень нежелательных явлений по каждому добровольцу» Отчета.

### Перечень индивидуальных показателей лабораторных исследований и других показателей безопасности

Приложение содержит:

* Общий (клинический) анализ крови
* Биохимический анализ крови
* Общий анализ мочи
* Жизненно важные показатели
* Данные физикального осмотра
* Данные ЭКГ

## Индивидуальные регистрационные карты

### ИРК по случаям смерти, другим серьезным нежелательным явлениям и случаям выведения из исследования в связи с развитием нежелательных явлений

Не применимо.

### Другие ИРК, представленные на рассмотрение

ИРК будут быть предоставлены по запросу.

## Перечень данных по каждому субъекту исследования

Перечни данных по каждому субъекту включены в приложения рубрики 16.2. Любые другие перечни индивидуальных данных будут предоставлены по запросу.