

Додаток 29  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а  
також експертизи матеріалів про  
внесення змін до реєстраційних  
матеріалів протягом дії  
реєстраційного посвідчення (пункт 4  
розділу IV)

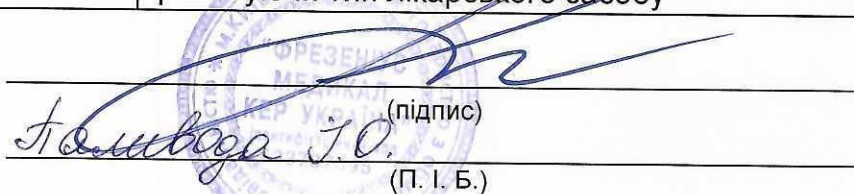
### ЗВІТ

#### про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	мультиБік 4 ммоль/л калію
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
2) проведені дослідження	так ні в якщо ні, обґрунтувати Враховуючи тип лікарського засобу та відповідно з урахуванням вимог Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ України від 26.08.2005 №426 та Директиви 2001/83/ЕС (стаття 10а) результати доклінічних досліджень, які містяться у модулі 4 реєстраційного досьє, замінено відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація). До складу лікарського засобу входять діючі речовини, що мають добре вивчене застосування та визнані як ефективні та мають прийнятний рівень безпеки.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-

7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: in vitro	-
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність: довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Результати доклінічних досліджень замінено відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація), враховуючи тип лікарського засобу

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)


  
 (підпис)
   
 (П. І. Б.)

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

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


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	мультиБік 4 ммоль/л калію
2. Заявник	Фрезеніус Медикал Кер Дойчланд ГмбХ, Німеччина
3. Виробник	Фрезеніус Медикал Кер Дойчланд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <b>v</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження для порівняння розчину з бікарбонатним буфером для гемофільтрації з розчином лактату в процесі постійної терапії гемофільтрацією пацієнтів з гострою нирковою недостатністю, HD/HF-BIC/01/D (Fresenius/Schiwa) / 345/FR (HCR)
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 28.06.1995 року по 18 липня 1996 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована: 120, по 60 на лікувальну групу фактична: 117, з них 61 з бікарбонатно- 56 з лактатно-буферним розчином для гемофільтрації
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: провести дослідження з метою порівняння бікарбонатно-буферного розчину для гемофільтрації з розчином лактату в безперервній терапії гемофільтрацією пацієнтів з гострою нирковою недостатністю.  Вторинні цілі: порівняти ефективність нового розчину для гемофільтрації з бікарбонатним буфером і традиційного розчину для

	гемофільтрації, що містить лактат, і продемонструвати безпеку та переносимість розчину для гемофільтрації з бікарбонатним буфером. Основним параметром для цього порівняння була концентрація $\text{HCO}_3$ в артеріальній крові на п'ятий день лікування. Оцінити безпеку та переносимість розчину з бікарбонатним буфером на підставі клінічних даних та лабораторних показників. Побічні явища слід було оцінювати окремо.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове порівняльне дослідження у двох паралельних групах
12. Основні критерії включення	Пацієнти віком від 18 до 80 років, які потребують тривалої гемофільтраційної терапії у відділенні інтенсивної терапії після гострої ниркової недостатності Виняток: Хронічна ниркова недостатність (креатинін сироватки > 3 мг/дл), лактоцемія (лактат > 5 ммоль/л і рН < 7,30), злоякісні новоутворення, вагітність/ лактація
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Розчин для гемофільтрації HF-BIC 35-010 (SH-BIC 35-00), $\text{K}^*$ -free (без калію) (аналог мультиБік 0 ммоль/л калію), для внутрішньовенного застосування. Розчин для гемофільтрації HF-BIC 35-210 (SH-BIC 35-02), 2 ммоль/л $\text{K}^*$ (аналог мультиБік 2 ммоль/л калію), для внутрішньовенного застосування. Нормальне дозування: 1000 мл/год; Дозування між 600-1200 мл/год прийнятні, якщо дослідник вважатиме це доречним.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Розчин для гемофільтрації SH 20 T, $\text{K}^{**}$ -free (без калію), для внутрішньовенного застосування. Розчин для гемофільтрації HF 21 T, 2 ммоль/л $\text{K}^*$ , для внутрішньовенного застосування. Нормальне дозування: 1000 мл/год; Дозування між 600-1200 мл/год прийнятні, якщо дослідник вважатиме це доречним.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	Основний параметр: Концентрація артеріального гідрокарбонату ( $\text{HCO}_3$ ) на 5 день терапії; у разі виходу до 5 дня використовували значення, отримані за 48 годин до смерті. Другорядні параметри: Артеріальна концентрація $\text{HCO}_3$ в інші дні. Інші показники кислотно-лужного балансу (BE, рН, $\text{pCO}_2$ , $\text{pO}_2$ )

	<p>Частота гіпотонічних кризів.</p> <p>Показники серцево-судинної системи (систоличний, діастолічний, середній артеріальний тиск, частота серцевих скорочень).</p> <p>Параметри штучної вентиляції (<math>FiO_2</math>, PEEP).</p> <p>Температура тіла.</p> <p>Одночасне застосування внутрішньовенно бікарбонату натрію.</p> <p>Інші клінічні дані.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища
18. Статистичні методи	<p>Однорідність груп лікування:</p> <p>Вага, зріст, бальна оцінка APACHE II, <math>HCO_3</math> під час попередньої фази, ANOVA (дисперсійний аналіз) з факторами ТЕРАПІЯ та ЦЕНТР.</p> <p>Вік: критерій Вілкоксона.</p> <p>Стать: Хі-квадрат.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать, вік: чоловіки або жінки від 18 до 80 років.</p> <p>Етична група: представники білої європеїдної раси</p>
20. Результати ефективності	<p>Обидва типи розчинів створювали статистично еквівалентні концентрації бікарбонату в сироватці крові (різниця була в попередньо визначених межах між <math>-3</math> ммоль/л і <math>+3</math> ммоль/л). У контрольному розчині з лактатним буфером бікарбонат сироватки та BE (надлишок лугів) були нижчими за оптимальні з тенденцією до ацидозу. У межах еквівалентності досліджуваний розчин з бікарбонатним буфером виробляв статистично значно вищі концентрації бікарбонату в сироватці крові та вищі значення надлишку лугів (BE). З досліджуваним розчином з бікарбонатним буфером вміст бікарбонату в сироватці крові та BE виявилися вищими, тобто подібними до оптимуму, але не вищими за оптимальні, тобто досліджуваний розчин з бікарбонатним буфером не дав алкалотичних значень. Відповідно, сироватковий бікарбонат статистично значуще відрізнявся від оптимального (<math>24</math> ммоль/л) з еталонним розчином з лактатним буфером, але не з тестовим розчином з бікарбонатним буферним.</p> <p>Розчин з лактатним буфером викликав незначну тенденцію до підвищення концентрації лактату в сироватці крові, ніж розчин з бікарбонатним буфером.</p> <p>Результати ефективності <math>[HCO_3]_{ACT}</math>, на 5 день BIC проти LAC: <math>23,67 \pm 0,41</math> ммоль/л проти <math>21,82 \pm 0,54</math> ммоль/л (<math>p &lt; 0,01</math>); <math>[HCO_3]_{STD}</math> на 5</p>

	<p>день ВІС проти LAC: <math>24,31 \pm 0,44</math> ммоль/л проти <math>22,78 \pm 0,45</math> ммоль/л (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>Терапія було еквівалентною (в межах від -3,0 до +3,0 ммоль/л): 90% CI <math>[\text{HCO}_3]_{\text{ACT}}</math> (+0,745 до +2,960), 90 % CI <math>[\text{HCO}_3]_{\text{STD}}</math> (+0,479 до +2,579); порівняння з ідеальним значенням бікарбонату (24 ммоль/л) на 5 день: ВІС: N.S. <math>[\text{HCO}_3]_{\text{ACT}}</math> і <math>[\text{HCO}_3]_{\text{STD}}</math>; LAC: значно нижче для <math>[\text{HCO}_3]_{\text{ACT}}</math> (<math>p &lt; 0,01</math>) і <math>[\text{HCO}_3]_{\text{STD}}</math> (<math>p &lt; 0,01</math>).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Завдяки широкому діапазону об'ємів заміщення, які застосовувалися в цьому дослідженні, дослідники не зафіксували жодних несприятливих подій або побічних ефектів, які могли б бути пов'язані з розчином з бікарбонатним буфером.</p> <p>Побічні реакції: <b>ВІС</b> всі [N (%)]* 25 (41); SAEs (серйозні побічні події) 22 (88); не пов'язаний 21, не підлягає оцінці: 1, з них смерть: 22 (36); несерйозні 3 (12); <b>LAC</b> усі [N (%)] 31 (55) SAEs 28 (90); не пов'язані 25, не підлягає оцінці: 2, ймовірно: 1, з них смерть: 24 (43); Несерйозний 3 (10).</p> <p>*[N (%)] – у кількісному вираженні (у процентному вираженні)</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Обидва розчини були адекватними та терапевтично еквівалентними щодо лікування гострої ниркової недостатності, але досліджуваний розчин із бікарбонатним буфером мав вищий потенціал для нормалізації ацидозу без ризику алкалозу чи побічних ефектів.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

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

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

**ЗВІТ № 2**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	мультиБік 4 ммоль/л калію
2. Заявник	Фрезеніус Медикал Кер Дойчланд ГмбХ, Німеччина
3. Виробник	Фрезеніус Медикал Кер Дойчланд ГмбХ, Німеччина
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження з розчином гемофільтрації з бікарбонатним буфером у постійній гемофільтраційній терапії пацієнтів з гострою нирковою недостатністю та лактацидемією, HD/HF-BIC/03/D (Fresenius, Schiwa), 363/FR (HCR)
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 18.10.1995 року по 15 липня 1996 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	запланована: до 100 пацієнтів фактична: всього 25
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: провести дослідження з розчином для гемофільтрації з бікарбонатним буфером у постійній гемофільтраційній терапії пацієнтів з гострою нирковою недостатністю та лактацидемією.  Вторинні цілі: Оцінити ефективність бікарбонатно-буферних розчинів у пацієнтів із гострою нирковою недостатністю з вираженою лактацидемією та продемонструвати безпеку

	та переносимість бікарбонатно-буферного розчину для гемофільтрації.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, багатоцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	Пацієнти віком від 18 до 80 років, які потребують тривалої гемофільтраційної терапії у відділенні інтенсивної терапії після гострої ниркової недостатності, лактацидемії (лактат > 5 ммоль/л та рН < 7,30) Виняток: Хронічна ниркова недостатність (креатинін сироватки > 3 мг/дл), злоякісні новоутворення. вагітність/лактація
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Розчин для гемофільтрації HF-BIC 35-010 (SH-BIC 35-00), K*-free (без калію) (аналог мультиБік 0 ммоль/л калію), для внутрішньовенного застосування або розчин для гемофільтрації HF-BIC 35-210 (SH-BIC 35-02), 2 ммоль/л K*(аналог мультиБік 2 ммоль/л калію), для внутрішньовенного застосування, залежить від рівня калію в сироватці крові окремого пацієнта. Нормальне дозування: 1000 мл/год; Дозування між 600-1200 мл/год прийнятні, якщо дослідник вважатиме це доречним.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	не застосовується
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Основний параметр:</u> Концентрація артеріального гідрокарбонату (HCO <sub>3</sub> ) на 5 день терапії; у разі виходу до 5 дня використовували значення, отримані за 48 годин до смерті. <u>Другорядні параметри:</u> Артеріальна концентрація HCO <sub>3</sub> в інші дні. Інші показники кислотно-лужного балансу (BE, рН, рCO <sub>2</sub> , рO <sub>2</sub> ) Частота гіпотонічних кризів. Показники серцево-судинної системи (систоличний, діастолічний, середній артеріальний тиск, частота серцевих скорочень). Параметри штучної вентиляції (FiO <sub>2</sub> , PEEP). Температура тіла. Одночасне застосування внутрішньовенно бікарбонату натрію. Інші клінічні дані.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища
18. Статистичні методи	Однорідність і порівнянність центрів:

	Вага, зріст, бальна оцінка APACHE II, HCO <sub>3</sub> під час попередньої фази, ANOVA (дисперсійний аналіз) з фактором ЦЕНТР. Аналіз первинних і вторинних параметрів: Описова статистика
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать, вік: чоловіки або жінки від 18 до 80 років. Етична група: представники білої європеїдної раси
20. Результати ефективності	Тестовий розчин швидко створював фізіологічні концентрації бікарбонату в сироватці крові. Ацидоз був урівноважений протягом першої доби лікування. Новий бікарбонатний буферний розчин не показав жодних ознак переходу до алкалотичних значень бікарбонату сироватки або BE (надлишку лугів). Відповідно, сироватковий бікарбонат не відрізнявся до 2 дня лікування від оптимального (24 ммоль/л).
21. Результати безпеки	Дослідники не зафіксували жодних несприятливих подій чи побічних ефектів, які, як було б, можливо, пов'язані з буферним розчином бікарбонату. Повідомлені побічні явища були явними ускладненнями тяжкого основного захворювання. Навіть терапія дуже високими дозами не супроводжувалася жодними ознаками алкалозу.
22. Висновок (заклучення)	Тестовим рішенням було адекватне з медичної точки зору лікування. Новий бікарбонатний буферний розчин був особливо здатний нормалізувати ацидоз пацієнтів без ризику алкалозу. Застосування нової гемофільтрації з бікарбонатним буфером було безпечним, і навіть дуже високі дози не викликали жодних побічних ефектів, пов'язаних із досліджуваним препаратом.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

  
 \_\_\_\_\_  
 (підпис)  
*Галубова Т.О.*  
 \_\_\_\_\_  
 (П. І. Б.)