

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):	ТАПТИКОМ® БК
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Первинні фармакодинамічні дослідження фіксованої комбінації не проводились. Однак заявник провів дослідження з одночасним застосуванням 0,0015% тафлупросту та 0,5% тимололу у мавп циномогус з нормальним очним тиском (дослідження 299GZ020). В даному дослідженні вивчали ефекти зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) одноразової дози 0,0015% тафлупросту і 0,5% тимололу та одноразової дози кожного препарату окремо, введених з інтервалом більше ніж 5 хвилин в мавп циномогус з нормальним очним тиском. Максимальне зниження ВОТ спричинене тафлупростом, тимололом і тафлупростом плюс тимолол становили 3,5±0,3 мм.рт.ст., 2,4±0,3 мм.рт. ст. і 5,1±0,5 мм.рт.ст. відповідно. Максимальне зниження ВОТ після одночасного введення тафлупросту 0,0015% і тимололу 0,5% мавпам з нормальним очним тиском статистично значно більше, ніж після одноразового введення тафлупросту або тимололу окремо, що вказує на

	адитивний очний гіпотензивний ефект після одночасного застосування цих двох препаратів.
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження вторинних фармакодинамічних ефектів фіксованої комбінації не проводились. Передбачається вплив тафлупросту на кровообіг у сітківці та нейропротекцію проте при застосуванні тафлупросту в комбінації з тимололом дані ефекти нівелюються.
3) фармакологія безпеки	Досліджень для вивчення фармакології безпеки фіксованої комбінації не проводилося у зв'язку із тим, що фармакологічний/клінічний профіль безпеки кожного компонента фіксованої комбінації добре вивчено. Тафлупрост і тимолол застосовуються разом як окремі препарати в клінічній практиці з моменту появи тафлупросту на ринку в 2008 році.
4) фармакодинамічні взаємодії	В дослідженні 299GZ020 на мавпах циномолгус з нормальним очним тиском максимальне зниження ВОТ спричинене тафлупростом, тимололом і тафлупростом плюс тимолол становили 3,5±0,3 мм.рт.ст., 2,4±0,3 мм.рт. ст. і 5,1±0,5 мм.рт.ст. відповідно. Максимальне зниження ВОТ після одночасного введення тафлупросту 0,0015% і тимололу 0,5% мавпам з нормальним очним тиском статистично значно більше, ніж після одноразового введення тафлупросту або тимололу окремо, що вказує на адитивний очний гіпотензивний ефект після одночасного застосування цих двох препаратів.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Визначення тимололу та тафлупростової кислоти (AFP-172) в біологічному матеріалі тварин під час досліджень фармакокінетичних параметрів (дослідження 77601, 77602) здійснювалось за допомогою валідованого методу ВЕРХ/МС (05C254) для AFP-172 та ВЕРХ/УФ методу (05C519) для тимололу.</p> <p><i>ВЕРХ/МС (05C254)</i> Об'єм зразка – 100 мкл Нижня межа виявлення – 0,3 нг/мл Верхня межа виявлення – 15,0 нг/мл Стабільність зразків при -20±5 °С - 70 днів Стабільність зразків при температурі навколишнього середовища - 24 години Хроматографічна колонка – С18, 5 мкм</p>

	<p>Температура колонки – кімнатна Об'єм інжекції – 25 мкл Рухома фаза – Ацетонітрил, 0,1% Оцтова кислота Швидкість потоку – 0,2 мл/хв Час хроматографування – 10 хв Режим іонізації – електроспрей Тиск небулайзера – 20 psig Температура газу – 350 °С Реєстрація іонів - m/z 409,2 (AFP-172); m/z 443,1 (AFP-157); Співвідношення інтенсивності хроматографічних відповідей для AFP-172 і внутрішнього стандарту використовували для розрахунку концентрації AFP-172 у зразках внутрішньоочної рідини кроля за допомогою калібрувальної кривої.</p> <p><i>ВЕРХ/УФ (05C519)</i> Об'єм зразка – 50 мкл Нижня межа виявлення – 20 нг/мл Верхня межа виявлення – 2000 нг/мл Стабільність зразків при -20±5 °С - 9 тижнів Стабільність зразків при температурі навколишнього середовища - 24 години Хроматографічна колонка – ODS-2, 5 мкм Температура колонки – кімнатна Об'єм інжекції – 20 мкл Рухома фаза – Ацетонітрил, 0,1% Оцтова кислота Швидкість потоку – 1,0 мл/хв Довжина хвилі – 294 нм Час хроматографування – 25 хв Співвідношення інтенсивності хроматографічних відповідей для Тимололу і внутрішнього стандарту використовували для розрахунку концентрації Тимололу у зразках внутрішньоочної рідини кроля за допомогою калібрувальної кривої.</p>
2) всмоктування	<p>Всмоктування тафлупросту та тимололу з фіксованої комбінації в око кролика при одноразовому введенні вивчалось в двох окремих дослідженнях (77601, 77602).</p> <p><i>Дослідження 77601</i></p> <p>Метою було дослідити проникнення тафлупросту і тимололу через рогівку у внутрішньоочну рідину кроликів при місцевому застосуванні фіксованої комбінації тафлупрост 0,0015% - тимолол 0,5% очні краплі та порівняти його з окремими компонентами тафлупрост 0,0015% і тимолол 0,5%. Очна переносимість кожного препарату також була досліджена макроскопічно.</p> <p>Загалом у дослідженні було використано 90 самців</p>

кроликів-альбіносів породи New Zealand White. Тварини були розподілені на 5 груп, визначених часовими точками (15 хв, 30 хв, 1 год, 2 год і 4 години). Дослідження проводилося у дві частини: у першій частині – проникнення тафлупросту в рогівку з фіксованої комбінації порівнювали з проникненням тафлупросту з монопрепарату (9 кроликів/час), а в другій частині проникнення тимололу з фіксованої комбінації до монопрепарату тимололу (9 кроликів/час). Одноразову дозу фіксованої комбінації 30 мкл вводили в одне око, в інше око вводили один із контрольних препаратів (монопрепарат тафлупрост або тимолол). Тварин піддавали евтаназії в кожен визначений момент часу. Відбирались зразки внутрішньоочної рідини, а концентрації тафлупростової кислоти (AFP-172) та тимололу встановлювали валідованими методами ВЕРХ/МС та ВЕРХ/УФ відповідно.

Фармакокінетичні параметри AUC_{4h} , $Stax$ і T_{max} розраховували за допомогою програмного забезпечення SAS.

Значення AUC_{4h} для тафлупростової кислоти (визначається з використанням часових точок 30 хв, 1 год, 2 год) з фіксованої комбінації і контрольного монопрепарату тафлупросту були 4,29 нг·год/мл і 5,22 нг·год/мл відповідно, включаючи всі наявні дані, і 4,52 нг·год/мл і 4,96 нг·год/мл відповідно, якщо не враховувати два виключених зразки. Співвідношення AUC_{4h} становили 0,82 (90% ДІ 0,70-0,95), включаючи всі дані, і 0,91 (90% ДІ 0,84-0,98) після виключення двох зразків.

Значення $Stax$ для тафлупростової кислоти з фіксованої комбінації і контрольного монопрепарату становили 2,25 нг/мл і 2,98 нг/мл, включаючи всі доступні дані, і 2,55 нг/мл і 2,64 нг/мл після виключення двох зразків.

Значення T_{max} становило 60 хв для обох препаратів.

Значення AUC_{4h} для тимололу (визначається з використанням часових точок 15 хв, 30 хв, 1 год, 2 год і 4 год) з фіксованої комбінації і контрольного монопрепарату тимололу були 584,5 нг·год/мл і 736,9 нг·год/мл відповідно. Співвідношення AUC_{4h} становили 0,79 (90% ДІ 0,71-0,88).

Значення $Stax$ для тимололу з фіксованої комбінації і контрольного монопрепарату становили 417,7 нг/мл і 494,8 нг/мл.

T_{max} тимололу відрізнявся між двома препаратами, і становив 60 хв для фіксованої

комбінації і 30 хв для контрольного монопрепарату тимололу.

Отже тафлупрост і тимолол проникають у внутрішньоочну рідину кроликів з фіксованої комбінації дещо менше у порівнянні з монопрепаратами тафлупросту та тимололу.

Дослідження 77602

Метою було дослідити проникнення тафлупросту через рогівку у внутрішньоочну рідину кроликів при місцевому застосуванні фіксованої комбінації тафлупрост 0,0015% - тимолол 0,5% очні краплі та порівняти його з монопрепаратом тафлупрост 0,0015%. Підставою для проведення дослідження стало те, що в першому дослідженні (77601) через технічні/аналітичні проблеми концентрація тафлупростової кислоти вимірювалась лише в 3 з 5 моментів часу (30 хв, 1 год і 2 год). Для того, щоб забезпечити більш повну вибірку та підтвердити результати попереднього дослідження було виконано дане дослідження.

Загалом у дослідженні було використано 45 самців кроликів-альбіносів породи New Zealand White. Тварини були розподілені на 5 груп, визначених часовими точками (15 хв, 30 хв, 1 год, 2 год і 4 години). Одноразову дозу фіксованої комбінації 30 мкл вводили в одне око, в інше око вводили монопрепарат тафлупросту. Тварин піддавали евтаназії в кожен визначений момент часу. Відбирались зразки внутрішньоочної рідини, а концентрацію тафлупростової кислоти (AFP-172) встановлювали валідованими методами ВЕРХ/МС.

Фармакокінетичні параметри AUC_{4h} , C_{max} і T_{max} розраховували за допомогою програмного забезпечення SAS.

Значення AUC_{4h} для тафлупростової кислоти з фіксованої комбінації і контрольного монопрепарату тафлупросту були 7,47 нг·год/мл і 7,65 нг·год/мл відповідно. Співвідношення AUC_{4h} між двома препаратами становило 0,98 (90% ДІ 0,80-1,15).

Значення C_{max} для тафлупростової кислоти з фіксованої комбінації і контрольного монопрепарату становили 4,56 нг/мл і 4,22 нг/мл відповідно.

Значення T_{max} становило 60 хв для обох препаратів.

Дослідження показало, що проникнення тафлупросту у внутрішньоочну рідину кроликів з

	<p>фіксованої комбінації і монопрепарату тафлупросту є однаковим.</p> <p>На підставі двох фармакокінетичних досліджень можна зробити висновок, що всмоктування тафлупросту з фіксованої комбінації і монопрепарату є подібним. При цьому, тимолол дещо гірше всмоктується з фіксованої комбінації порівняно з відповідним контрольним монопрепаратом тимололу. Однак клінічне дослідження III фази (201051) показало, що фіксована комбінація не поступається одночасному застосуванню монопрепаратів в терапевтичній ефективності.</p>
3) розподіл	<p>Заявником не проводились фармакокінетичні дослідження з вивчення розподілу фіксованої комбінації, оскільки даний параметр детально вивчений для монопрепаратів.</p>
4) метаболізм	<p>Заявником не проводились фармакокінетичні дослідження з вивчення метаболізму фіксованої комбінації, оскільки даний параметр детально вивчений для монопрепаратів.</p> <p>Жоден з компонентів фіксованої комбінації не метаболізується в оці, за винятком ефірного гідролізу тафлупросту (передумова фармакологічної активності тафлупросту), який відбувається головним чином в епітелії рогівки. Обидва препарати в основному метаболізуються в печінці.</p>
5) виведення	<p>Заявником не проводились фармакокінетичні дослідження з вивчення виведення фіксованої комбінації, оскільки даний параметр детально вивчений для монопрепаратів.</p> <p>Обидва препарати мають досить подібну криву виведення з передньої камери ока. Однак тафлупростова кислота виводиться набагато швидше (період напіврозпаду в плазмі < 30 хв), ніж тимолол (період напіврозпаду, в плазмі 4-5 годин у людини).</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Заявником не проводились фармакокінетичні дослідження з вивчення фармакокінетичної взаємодії фіксованої комбінації, оскільки базуючись на дослідженнях проведених для монопрепаратів фармакокінетична взаємодія між компонентами фіксованої комбінації виключена.</p>

7) інші фармакокінетичні дослідження	Беручи до уваги різний метаболічний шлях обох діючих речовин та європейські рекомендації відповідних доклінічних настанов (EMA/CHMP/SWP/258498/2005), подальші інші фармакокінетичні дослідження не вважаються необхідними.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p> <p>Заявником було проведено дослідження токсичності у разі одноразового введення на монокомпоненту фіксованої комбінації тафлупросту, а тимолол використовується в клінічній практиці з 1970-х років, тому додаткових досліджень для фіксованої комбінації не проводилось.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Заявником проведено 13-тижневе дослідження очної токсичності на мавпах (дослідження 822872), щоб з'ясувати, чи фіксована комбінація тафлупрост-тимолол з консервантом виявляє очну або системну токсичність.</p> <p>Було 5 груп тварин; 1 група отримували лише розчинник, група 2 клінічну дозу фіксованої комбінації (0,0015% тафлупросту - 0,5% тимололу), група 3 дозу в три рази вищу за клінічну дозу фіксованої комбінації (0,0045% тафлупросту та 1,5% тимололу), група 4 отримувала лише 0,0045% тафлупросту та група 5 отримувала лише 1,5% тимолол. У всіх групах праве око служило абсолютним контролем.</p> <p>Досліджувалися наступні параметри: клінічні спостереження, маса тіла, офтальмологічні обстеження (макроскопічне дослідження, дослідження очного дна та дослідження на щільній лампі), визначення внутрішньоочного тиску та спостереження за кольором райдужної оболонки, спостереження за віями, електроретинографія, токсикокінетика, вага органів, результати макроскопічної аутопсії та</p>

	<p>гістопатологічна оцінка.</p> <p>На основі результатів, отриманих у цьому дослідженні, місцеве застосування двічі на день фіксованої комбінації тафлупрост-тимолол у концентрації 0,0015% тафлупросту - 0,5% тимолол і 0,0045% тафлупрост - 1,5% тимолол дуже добре переносилися тваринами. Єдиною знахідкою, пов'язаною з токсичністю, була зміна кольору райдужної оболонки у 5 тварин з груп які отримували тафлупрост як монопрепарат або у фіксованій комбінації. Однак зміна кольору райдужної оболонки є відомим ефектом для препаратів класу сполук PGF_{2α} і вважається скоріше косметичним, ніж проблемою токсичності. Тому нетоксичною дозою за результатами дослідження є доза фіксованої комбінації 0,0045% тафлупросту/1,5% тимололу.</p>
<p>3) генотоксичність: in vitro</p>	<p>Відповідно до EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 настанови з доклінічної розробки фіксованих комбінацій дослідження генотоксичності можуть не проводитись, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти є добре вивченими та не володіють генотоксичним потенціалом.</p> <p>Заявником було проведено дослідження генотоксичності для монокомпоненту фіксованої комбінації тафлупросту, а тимолол використовується в клінічній практиці з 1970-х років, тому додаткових досліджень для фіксованої комбінації не проводилось. При вивченні монокомпонентів тафлупросту та тимололу ознак генотоксичності виявлено не було.</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Відповідно до EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 настанови з доклінічної розробки фіксованих комбінацій дослідження генотоксичності можуть не проводитись, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти є добре вивченими та не володіють генотоксичним потенціалом.</p> <p>Заявником було проведено дослідження генотоксичності для монокомпоненту фіксованої комбінації тафлупросту, а тимолол використовується в клінічній практиці з 1970-х років, тому додаткових досліджень для фіксованої комбінації не проводилось. При вивченні монокомпонентів тафлупросту та тимололу ознак генотоксичності виявлено не було.</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	<p>Відповідно до EMEA/CHMP/SWP/258498/2005</p>

	<p>настанови з доклінічної розробки фіксованих комбінацій дослідження канцерогенності можуть не проводитись, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти є добре вивченими та не володіють канцерогенним потенціалом.</p> <p>Заявником було проведено дослідження канцерогенності для монокомпоненту фіксованої комбінації тафлупросту, а тимолол використовується в клінічній практиці з 1970-х років, тому додаткових досліджень для фіксованої комбінації не проводилось. В ході досліджень канцерогенних ефектів для тафлупросту виявлено не було. При вивченні тимололу на тваринах було відмічено потенційний канцерогенний ефект але в дозах що перевищують людську дозу в 300-500 разів.</p>
довгострокові дослідження	Відповідно до EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 настанови з доклінічної розробки фіксованих комбінацій дослідження канцерогенності можуть не проводитись, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти є добре вивченими та не володіють канцерогенним потенціалом.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Відповідно до EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 настанови з доклінічної розробки фіксованих комбінацій дослідження канцерогенності можуть не проводитись, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти є добре вивченими та не володіють канцерогенним потенціалом.
додаткові дослідження	Відповідно до EMEA/CHMP/SWP/258498/2005 настанови з доклінічної розробки фіксованих комбінацій дослідження канцерогенності можуть не проводитись, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти є добре вивченими та не володіють канцерогенним потенціалом.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
вплив на фертильність і ранній	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією

ембріональний розвиток	<p>Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p> <p>У дослідженні монокомпоненту тафлупросту на мишах та кроликах було виявлено значний токсичний ефект на ембріофетальний розвиток, тому фіксована комбінація тафлупрост-тимолол не рекомендується до застосування вагітним.</p>
ембріотоксичність	<p>Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<p>Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p>
б) місцева переносимість	<p>Встановлено, що фіксована комбінація тафлупрост-тимолол добре переноситься.</p> <p>У фармакокінетичному дослідженні на очах кролів в якому також оцінювалася місцева переносимість (дослідження 77601). При макроскопічному дослідженні очей виділень або хемозу виявлено не було. Помірна гіперемія кон'юнктиви (ступінь I за</p>

	<p>системою оцінки Drazie) була виявлена у деяких тварин у всіх групах. Найбільша частота гіперемія кон'юнктиви зустрічалась в групі контрольного монопрепарату тафлупрост при порівнянні з фіксованою комбінацією і в групі фіксованої комбінації коли порівнювали із контрольним монопрепаратом тимололу. Тобто незначна кон'юнктивальна (поверхнева) гіперемія спричинена фіксованою комбінацією за важкістю була аналогічною до тієї що спричинена лікуванням монопрепаратами окремо.</p> <p>У дослідженні токсичності, проведеному на мавпах циномогус фіксована комбінація з консервантом, що вводилась двічі на день, у концентрації у 3 рази вищій за рекомендовану дозу добре переносилась (дослідження 822872).</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
антигенність (утворення антитіл)	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
імунотоксичність	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
дослідження механізмів дії	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed

	combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
лікарська залежність	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
токсичність метаболітів	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
токсичність домішок	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
інше	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Заявником проведено необхідні доклінічні дослідження фіксованої комбінації тафлупростимолу у відповідності до чинних настанов з доклінічного вивчення фіксованих комбінацій, при

цьому беручи до уваги досвід сумісного клінічного застосування монопрепаратів, клінічний досвід застосування фіксованої комбінації в одноразових контейнерах та повний комплекс досліджень проведених заявником для монокомпоненту тафлупрост.

Механізм дії та фармакологічна активність обох активних фармацевтичних інгредієнтів з'ясована та продемонстрована в широкому діапазоні опублікованих доклінічних досліджень, і на основі багаторічного клінічного досвіду клінічну ефективність обох активних фармацевтичних інгредієнтів можна вважати добре відомою.

Дослідження 299GZ020 на мавпах циномогус показало, що максимальне зниження ВОР після одночасного введення тафлупросту 0,0015% і тимололу 0,5% мавпам з нормальним очним тиском статистично значно більше, ніж після одноразового введення тафлупросту або тимололу окремо, що вказує на адитивний очний гіпотензивний ефект після одночасного застосування цих двох препаратів і актуальність застосування фіксованої комбінації.

Фармакокінетичні параметри фіксованої комбінації у порівнянні із монокомпонентами було досліджено заявником у дослідженнях на очах кроликів (дослідження 77601, 77602). Всмоктування тафлупросту з фіксованої комбінації і монопрепарату є подібним. При цьому, тимолол дещо гірше всмоктується з фіксованої комбінації порівняно з відповідним контрольним монопрепаратом тимололу. Однак клінічне дослідження III фази (201051) показало, що фіксована комбінація не поступається одночасному застосуванню монопрепаратів в терапевтичній ефективності.

Заявником проведено 13-тижневе дослідження очної токсичності на мавпах (дослідження 822872), щоб з'ясувати, чи фіксована комбінація тафлупрост-тимолол з консервантом виявляє очну або системну токсичність. Місцеве застосування двічі на день фіксованої комбінації тафлупрост-тимолол у концентрації 0,0015% тафлупросту - 0,5% тимолол і 0,0045% тафлупрост - 1,5% тимолол дуже добре переносилися тваринами. Єдиною знахідкою, пов'язаною з токсичністю, була зміна кольору райдужної оболонки у 5 тварин з груп які отримували тафлупрост як монопрепарат або у фіксованій комбінації.

Місцева переносимість була досліджена заявником при проведенні фармакокінетичному дослідженні на очах кролів (дослідження 77601). При макроскопічному дослідженні очей виділень або хемозу виявлено не було. Помірна гіперемія кон'юнктиви (ступінь I за системою оцінки Drazie) була виявлена у деяких тварин у всіх групах. Фіксована комбінація з консервантом тафлупрост-тимолол також добре переносилася при застосування 2 рази на день, у 3 рази вищій концентрації, ніж в комерційній фіксованій комбінації у 13-тижневому дослідженні офтальмологічної токсичності на мавпах циномолгус.

Відповідно до проведених заявником досліджень та літературних даних у доклінічних дослідженнях тафлупрост та тимолол не були генотоксичними та канцерогенними. Тимолол також не проявляє репродуктивної токсичності, але тафлупрост тератогенний і впливає на ембріофетальний розвиток. Тому лікарські засоби, що містять тафлупрост, не слід застосовувати під час вагітності, що відображено в інструкції для медичного застосування.

Проведений комплекс доклінічних досліджень та дані накопичені за час клінічного застосування монопрепаратів свідчить про те, що лікарський засіб з фіксованою комбінацією Таптіком® БК є безпечним та ефективним при використанні згідно показань до застосування.

Повноважний
представник



(підпис)

Наталія Кислякова
Менеджер з реєстрації лікарських засобів

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

ЗВІТ
про клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТАПТИКОМ® БК
2. Заявник	Сантен АТ, Фінляндія
3. Виробник	Сантен АТ, Фінляндія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза I, рандомізоване, подвійне сліпе, 3-періодне перехресне клінічне випробування для порівняння фармакокінетики, безпеки та переносимості фіксованої комбінації без консервантів очних крапель тафлупросту 0,0015% і тимололу 0,5% з вільними від консервантів очними краплями тафлупростом 0,0015 % і тимололом 0,5 % у здорових добровольців. Номер випробування: №201150
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	13 вересня 2011 - 16 грудня 2011

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Фінляндія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 15 фактична: 14
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити, чи будуть концентрації тафлупростової кислоти та тимололу в плазмі крові такими що вимірюються та є подібними після одноразового та повторного прийому трьох досліджуваних препаратів. Вторинні цілі: вивчення безпеки та переносимості фіксованої комбінації очних крапель тафлупросту 0,0015% та тимололу 0,5%
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, 3-періодне перехресне клінічне випробування
12. Основні критерії включення	Критерії включення добровольців: 1. Вік від 18 до 45 років 2. За результатами проведеного медичного огляду загальний стан здоров'я був добрим протягом 14 днів до візиту 2 (I базовий рівень) 3. Був негативний результат тесту на вагітність у сечі під час візиту 1 і використовувався надійний метод контрацепції протягом усього дослідження (тільки якщо суб'єктом була жінка з дітонароджувальним потенціалом) 4. Зміг виконати інструкції та здійснити всі необхідні навчальні візити 5. Мав найкращий скоригований показник гостроти зору за ETDRS +0,1 logMAR або вище для обох очей 6. Бажав і міг виконувати інструкції 7. Надав письмову інформовану згоду
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вільна від консервантів фіксована комбінація (ФК) очні краплі тафлупросту 0,0015% та тимололу 0,5%. Спосіб застосування: по одній краплі в око, один раз на добу о 9:00.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<u>Тафлупрост 0,0015%</u> , вільні від консервантів очні краплі. Спосіб застосування: по одній краплі в кожне око, один раз на добу о 9:00. <u>Тимолол 0,5%</u> , вільні від консервантів очні краплі. Спосіб застосування: по одній краплі в кожне око, два рази на добу о 9:00 та 21:00.
15. Супутня терапія	Відсутня

16. Критерії оцінки ефективності	Концентрації тафлупростової кислоти та тимололу в плазмі на 1-й і 8-й дні в наступні часові точки кожного періоду лікування: перед введенням і через 5, 10, 15, 30 і 45 хвилин, а також на 1, 1,5, 2, 4, 8 і 12 години після введення досліджуваних крапель в обидва ока о 09:00; Фармакокінетичні параметри, розраховані на основі концентрацій тафлупростової кислоти та тимололу на 1-й та/або 8-й день: AUC_{0-last} , C_{max} , t_{max} і RA ($t_{1/2}$ і $AUC_{0-\infty}$ розраховані лише на основі концентрацій тимололу).
17. Критерії оцінки безпеки	Ступінь впливу, побічні реакції, найкраща скоригована гострота зору, біомікроскопія, офтальмоскопія, ВОТ (внутрішньоочний тиск), відчуття дискомфорту, артеріальний тиск і частота серцевих скорочень, ЕКГ у 12 відведеннях і лабораторні параметри безпеки.
18. Статистичні методи	Для концентрацій тафлупростової кислоти та тимололу - дисперсійний аналіз повторних вимірювань (RMANOVA). Для ключових фармакокінетичних параметрів - дисперсійний аналіз (ANOVA). Описова статистика для інших змінних фармакокінетики, безпеки та переносимості.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці віком від 18 до 45 років (середній вік 24,5 років), 73,3% були жінками та всі європеїдами.
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакокінетичні результати для тафлупростової кислоти</u></p> <p>Концентрації тафлупростової кислоти в плазмі мали подібний профіль і були низькими в усі часові точки після введення одноразової дози досліджуваного лікування (монотерапія тафлупростом і ФК) у 1-й день о 09:00. Після обох прийомів концентрації тафлупростової кислоти досягали максимуму через 10 хвилин і швидко виводилися з кровообігу, тому тафлупростову кислоту не можна було визначити кількісно в жодного з суб'єктів після 30 хвилин після прийому. Середнє значення AUC_{0-last} було дещо нижчим при застосуванні ФК (монотерапія: 3,44 пг*год/мл; ФК: 3,12 пг*год/мл; $p=0,603$), а середнє значення C_{max} трохи вище при застосуванні ФК (монотерапія: 17,21 пг/мл; ФК: 17,91 пг/мл; $p=0,869$). Різниця в обох фармакокінетичних параметрах була менше ніж 10%, а різниця в C_{max} помітно нижче нижньої межі кількісного визначення ($LLQ=10$ пг/мл). Таким чином, системна експозиція тафлупростової кислоти була подібною після двох прийомів.</p> <p>Усі концентрації тафлупростової кислоти перед прийомом на 8-й день після тижневої повторної інстиляції досліджуваних препаратів (монотерапія тафлупростом і ФК) були нижчими за нижню межу виявлення.</p>

Після останнього введення дози на 8-й день о 09:00 концентрації тафлупростової кислоти в плазмі також були низькими в усі моменти часу з подібним профілем концентрація-час між двома прийомами. Після обох прийомів концентрації тафлупростової кислоти досягали максимуму через 10 хвилин і швидко виводилися з кровообігу, так що тафлупростову кислоту не можна було визначити кількісно в жодного з суб'єктів після 30 хвилин після прийому. Середнє значення AUC_{0-last} (монотерапія: 4,45 пг*год/мл; ФК: 3,60 пг*год/мл; $p=0,063$) і середнє значення C_{max} (монотерапія: 23,91 пг/мл; ФК: 18,74 пг/мл; $p=0,076$) були трохи нижчими для ФК; однак різниця в обох фармакокінетичних параметрах становила лише близько 20%, а різниця в C_{max} знову нижча за нижню межу виявлення. Таким чином, системна експозиція тафлупростової кислоти була подібною після двох прийомів. Накопичення тафлупростової кислоти в плазмі з 1 по 8 день було мінімальним при обох видах лікування.

Фармакокінетичні результати для тимололу

Чотири концентрації тимололу перед введенням дози були вищими за нижню межу виявлення ($LLQ=10$ пг/мл) перед першим (одноразовим) введенням досліджуваних препаратів (монотерапії тимололом або ФК) у день 1; три з цих концентрацій перевищували 5% C_{max} , і, таким чином, досліджувані суб'єкти були виключені з оцінки фармакокінетики тимололу на 1-й день.

Концентрації тимололу в плазмі крові мали подібний профіль після введення першої дози досліджуваних препаратів (монотерапія тимололом і ФК) у день 1 о 09:00. Всмоктування тимололу було незначно швидшим ($p=0,485$) при монотерапії до піку (15 хвилин). Від 15 хвилин до 2 годин середні концентрації були близькими одна до одної та перевищували 500 пг/мл для обох введень. Найбільшу різницю (20%) спостерігали через 30 хвилин. Через 2 години концентрації зменшилися подібним чином. Загалом не було різниці між введеннями ($p=0,984$). Середнє значення AUC_{0-last} (монотерапія: 3937,5 пг*год/мл; ФК: 3893,5 пг*год/мл; $p=0,680$) і середнє значення C_{max} (монотерапія: 832,3 пг/мл; ФК: 780,1 пг/мл; $p=0,745$) були лише трохи нижчими для ФК (тобто різниця в обох фармакокінетичних параметрах була помітно нижче 10%). Отже, системна експозиція тимололу була подібною після двох введень.

Лише дві концентрації тимололу перед введенням на 8-й день після тижневої повторної інстиляції досліджуваних препаратів (монотерапія тимололом і ФК) були нижчими за LLQ ; обидві були після прийому ФК. Очікувано, що середня концентрація монотерапії (при дозуванні двічі на добу) була вищою, ніж у ФК (234,71 проти 37,49 пг/мл; $p<0,001$).

Після останнього прийому на 8-й день о 09:00 всмоктування тимололу було швидшим ($p=0,016$) при

	<p>монотерапії до піку (30 хвилин). Від 30 хвилин до 2 годин середні концентрації (за виражуванням до введення) були близькими одна до одної та становили 600 пг/мл або вище для обох введень. Найбільшу різницю (20%) спостерігали через 30 хвилин. Через 2 години концентрації зменшилися подібним чином. Загалом, не було різниці в концентраціях між введеннями ($p=0,816$) 8-го дня. І середні значення AUC_{0-last} (монотерапія: 5747,1 пг*год/мл; ФК: 4555,0 пг*год/мл; $p=0,055$) і середні значення C_{max} (монотерапія: 1096,5 пг/мл; ФК: 837,9 пг/мл; $p = 0,133$) були дещо нижчими для ФК; однак різниця в обох фармакокінетичних параметрах залишалася нижче 25%. Отже, системна експозиція тимололу є подібною між двома введеннями. Накопичення тимололу в плазмі з 1 по 8 день було подібним між різними введеннями.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Жоден із суб'єктів не зазнав серйозної побічної реакції під час випробування та не припинив дослідження через побічний ефект.</p> <p>Загалом 15 пацієнтів повідомили про 61 побічну реакцію під час лікування. Усі вони були або легкими (40 подій; 65,6%), або помірними (21 подія; 34,4%). Загалом 45 із 61 (73,8%) побічних реакцій дослідники оцінили як пов'язані з лікуванням. Найменша частота випадків, пов'язаних з лікуванням, була зареєстрована для тимололу (6 реакцій) на відміну від тафлупросту (19 реакцій) і ФК (20 реакцій). Таку саму тенденцію спостерігали в підгрупі очних реакцій (усі оцінені як пов'язані з лікуванням): тимолол (5 реакцій), тафлупрост (12 реакцій) і ФК (16 реакцій). Крім того, про найпоширенішу офтальмологічну реакцію (очну гіперемію) повідомляли дещо рідше при застосуванні тимололу (5 реакцій), ніж при застосуванні тафлупросту та ФК (по 10 реакцій).</p> <p>Показники LogMAR залишалися стабільними протягом усього дослідження при оцінці гостроти зору, і жодних клінічно значущих результатів не спостерігалось. Кілька подій (усі почервоніння) біомікроскопічної оцінки були помічені на кон'юнктиві; більшість цих результатів спостерігалось при застосуванні тафлупросту (5 суб'єктів), а найменше – при застосуванні тимололу та ФК (3 суб'єкти). Під час офтальмоскопії не було повідомлено про нові знахідки, а також не було виявлено жодних змін у горизонтальному чи вертикальному співвідношенні чашка/диск.</p> <p>При застосуванні тафлупросту спостерігалася невелика тенденція до найменшого дискомфорту від крапель. Однак частка суб'єктів, які не відчували дискомфорту або відчували легкий дискомфорт, на практиці була ідентичною серед тих, хто отримував лікування: 100% для тафлупросту та тимололу та 93% для ФК.</p> <p>Після випробування частота серцевих скорочень збільшилася, а артеріальний тиск трохи знизився</p>

	<p>порівняно зі значеннями скринінгу. Однак жодних клінічно значущих змін не спостерігалось. Загалом 8 пацієнтів мали доброякісні та клінічно незначущі відхилення на ЕКГ під час скринінгу. У 4 із цих суб'єктів ці результати все ще були присутні після випробування. Лише декілька клінічно незначущих відхилень були зареєстровані в біохімії та аналізі сечі. У гематології загалом 6 пацієнтів мали низький рівень гемоглобіну після випробування (швидше за все, через багаторазовий забір крові).</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Системна експозиція тафлупростової кислоти була невеликою та практично однаковою після одноразового (день 1) і повторного (день 8) введення монотерапії тафлупростом і ФК.</p> <p>Системна експозиція тимололу була практично однаковою після одноразової (день 1) дози тимололу в якості монотерапії та ФК. Концентрації перед введенням монотерапії тимололу (при введенні двічі на день) були помітно вищими на 8-й день після тижневого повторного введення досліджуваних препаратів. Отже, системна експозиція тимололу після останнього введення досліджуваного препарату була дещо нижчою для ФК, але все ж подібною до такої при монотерапії тимололом.</p> <p>Загалом досліджувані препарати добре переносилися та були безпечними. Неочікуваних побічних ефектів, інших значущих відхилень щодо очної чи системної безпеки не спостерігалось. Для ФК частота почервоніння очей була подібною до такої при монотерапії тафлупростом, тоді як частота почервоніння кон'юнктиви (при біомікроскопічному дослідженні) була подібною до такої при монотерапії тимололом. Крім того, зниження ВОТ було стабільно більшим для ФК.</p> <p>Результати цього дослідження дозволяють зробити висновок, що лікарський засіб з фіксованою комбінацією тафлупросту та тимололу має подібний фармакокінетичний та безпековий профіль до монопрепаратів тафлупросту та тимололу.</p>

Повноважний представник

(підпис)

Наталія Кислякова
Менеджер з реєстрації лікарських засобів

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

ЗВІТ
про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТАПТИКОМ® БК
2. Заявник	Сантен АТ, Фінляндія
3. Виробник	Сантен АТ, Фінляндія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза III, рандомізоване, подвійне сліпе, 6-місячне клінічне випробування для порівняння ефективності та безпеки фіксованої комбінації очних крапель без консервантів тафлупросту 0,0015% і тимололу 0,5% до очних крапель тафлупросту 0,0015% і тимололу 0,5% як індивідуальної монотерапії у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією Номер випробування: 201050
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	28 лютого 2011 - 24 вересня 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Фінляндія, Бельгія, Нідерланди, Ізраїль, Італія, Німеччина, Польща, Естонія, Велика Британія, Росія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 600 фактична: 564

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Продемонструвати, що 3-місячне лікування фіксованою комбінацією (ФК), що вводилась один раз щодня є кращим, ніж очні краплі тафлупросту 0,0015% (ТАФ), що вводяться один раз на день і очні краплі тимолол 0,5% (ТМ), що вводяться двічі на день у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою (ВКГ) або очною гіпертензією (ОГ) та недостатньо контролюються одним простагландином (група ПГ) або одним тимололом (група ТМ).</p> <p><u>Вторинні цілі:</u> моніторинг безпеки та переносимості комбінованих очних крапель тафлупрост + тимолол.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Стратифіковане, рандомізоване, подвійне сліпе, активно-контрольоване, що проводиться в паралельних групах, багатонаціональне і багатоцентрове дослідження фази III у пацієнтів з діагнозом ОГ або ВКГ.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вік 18 років і більше 2. Діагноз ОГ або ВКГ в одному або обох очах, для лікування яких пацієнт регулярно використовував простагландин або тимолол 0,5% монотерапію принаймні за два тижні до скринінгового візиту (підтверджено в анамнезі). 3. Клінічна потреба в додаткових препаратах для зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) і під час скринінгового візиту було оцінено будь-яке оброблене око: <ul style="list-style-type: none"> - вимірний ВОТ ≥ 22 мм.рт.ст. у будь-який час доби для тих, хто раніше застосовував тимолол (група ТМ) або - вимірний ВОТ ≥ 20 мм.рт.ст. у будь-який час доби для тих, хто попередньо застосовував простагландин (група ПГ) 4. Відвідав контрольний візит після 2-тижневого лікування тимололом 0,5% без консервантів (група ТМ) або тафлупростом 0,0015% без консервантів (група ПГ), в обробленому оці: <ul style="list-style-type: none"> - вимірний ВОТ ≥ 22 мм рт.ст. о 8:00 для тих, хто раніше застосовував тимолол (група ТМ) або - вимірний ВОТ ≥ 20 мм рт. ст. о 8:00 для тих, хто раніше приймав простагландини (група ПГ) 5. Під час базового візиту, після періоду промивання щонайменше 4 тижні, в будь-якому оці: <ul style="list-style-type: none"> - збільшення середнього добового ВОТ щонайменше на 2 мм рт. (виміряного о 8:00, 10:00, 16:00 та 20:00) порівняно із середнім добовим ВОТ на кінець прийому препарату. 6. Найкращий скоригований показник гостроти зору за ETDRS $+0,6 \log\text{MAR}$ або вище в обох очах (монокулярні пацієнти не підходили) 7. Готовність виконувати інструкції 8. Надали письмову інформовану згоду

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Фіксована комбінація вільна від консервантів очні краплі тафлупросту 0,0015% та тимололу 0,5%. Спосіб застосування: одна крапля один раз на день о 8:00 у вражене око.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<u>Група ТМ:</u> вільні від консервантів очні краплі тимололу 0,5%. Спосіб застосування: одна крапля два рази на день о 8:00 та 20:00 у вражене око. <u>Група ПГ:</u> вільні від консервантів очні краплі тафлупросту 0,0015%. Спосіб застосування: одна крапля один раз на день о 8:00 у вражене око.
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Первинна кінцева точка:</u> зміна середнього добового ВОТ через 3 місяці порівняно з початковим рівнем. <u>Вторинні кінцеві точки:</u> - частка тих, у кого виявили відповідь на лікування через 3 місяці (наприклад, зміна ВОТ від вихідного рівня на 20% або більше з кроком 5%); - зміна від початкового рівня середнього добового ВОТ через 2 і 6 тижнів і 6 місяців; - зміни від початкового рівня ВОТ за часом (о 8:00, 10:00, 16:00, 20:00) через 2 і 6 тижнів, а також через 3 і 6 місяців.
17. Критерії оцінки безпеки	Ступінь впливу, побічні реакції, найкраща скоригована гострота зору, товщина рогівки в центральній частині, біомікроскопія, почервоніння кон'юнктиви, офтальмоскопія, перевірка поля зору, артеріальний тиск і частота серцевих скорочень, дискомфорт при застосуванні крапель
18. Статистичні методи	Для аналізу первинних кінцевих точок ефективності використовували модель аналізу коваріації повторних вимірювань (RM ANCOVA) в обох групах. Двосторонній 95% довірчий інтервал (ДІ) для середньої різниці, оціненої на основі моделі, що використовувалася для оцінки гіпотези переваги: перевага була встановлена, якщо верхня межа ДІ (ФК-ТМ у групі ТМ; ФК-ТАФ у групі ПГ) становила менше 0 мм.рт.ст. (або, що еквівалентно, р-значення було менше 0,05). Усі вторинні кінцеві точки оцінки ефективності були проаналізовані відповідно до тих же принципів, що й первинна ефективність. Аналіз чутливості проводили з використанням моделі без базового добового ВОТ як коваріати (RM ANOVA). Частку тих, хто показав відповідь на лікування, аналізували за допомогою тесту Кохрана-Мантела-Гензеля (КМГ). Найбільш поширені побічні ефекти та вибрані параметри очної безпеки та переносимості також аналізували за допомогою тесту КМГ.

	Зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень оцінювали за допомогою моделі дисперсійного аналізу (ANOVA).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти мали середній вік 65,4 роки, дві третини пацієнтів були жінками та всі, крім трьох, європеоїдами.
20. Результати ефективності	<p><u>Група ТМ:</u> При застосуванні ФК і ТМ спостерігалось суттєве зниження ВОТ порівняно з початковим рівнем. Для обох методів лікування стійкий ефект зниження ВОТ був досягнутий вже через 2 тижні (27,6% для ФК і 26,2% для ТМ), і ефект зберігався до 6 місяців. З 6 тижнів і далі зниження становило в середньому 32,0% для ФК і 28,5% для ТМ. На 3 місяці передбачувана різниця лікування (ФК-ТМ) для набору даних відповідно до призначеного втручання методу переносу даних останнього спостереження (первинний аналіз) становила -0,885 мм.рт.ст. з 95% ДІ від -1,745 до -0,024 мм.рт.ст. ($p=0,044$), таким чином надаючи докази переваги ФК над ТМ. Аналіз використання набору даних за протоколом (вторинний аналіз) підтвердило ці результати: різниця в лікуванні становила -0,968 мм.рт.ст. при 95% ДІ від -1,689 до -0,246 мм.рт.ст. ($p=0,009$). Аналіз без базового ВОТ як коваріати (чутливість аналіз для набору даних щодо призначеного втручання методу переносу даних останнього спостереження) дав аналогічні результати; різниця в лікуванні становила -1,105 мм.рт.ст. (95% ДІ від -1,995 до -0,215 мм.рт.ст.; $p=0,015$). У сукупності ці три аналізи дали переконливий доказ того, що лікування ФК перевершує ТМ. Крім того, була явна чисельна перевага на користь ФК у частці тих, хто мав відповідь на лікування за 3 місяці, а решта вторинних змінних ефективності в основному підтверджували перевагу ФК. Ефект лікування (перевага) також був постійним у проспективно визначених підгрупах.</p> <p><u>Група ПГ:</u> Було помічено значне зниження ВОТ для ФК і ТАФ порівняно з початковим рівнем протягом усього дослідження. Для обох методів лікування стійкий ефект зниження ВОТ був досягнутий вже через 2 тижні (31,8% для ФК і 26,7% для ТАФ) і ефект зберігався до 6 місяців. З 6 тижнів зниження становило в середньому 32,8% для ФК і 27,6% для ТАФ. На 3 місяцях орієнтовно загальна різниця лікування (ФК-ТАФ) для набору даних відповідно до призначеного втручання методу</p>

	<p>переносу даних останнього спостереження (первинний аналіз) становила -1,516 мм.рт.ст. з 95% ДІ від -2,044 до -0,988 мм.рт.ст. ($p < 0,001$); таким чином надаючи переконливі докази переваги ФК над ТАФ. Аналіз із використанням набору даних за протоколом (вторинний аналіз) підтвердив ці результати: різниця в лікуванні була -1,476 мм.рт.ст. з 95% ДІ від -1,965 до -0,987 мм.рт.ст. ($p < 0,001$). Аналіз без вихідного ВОР як коваріат (аналіз чутливості для набору відповідно до призначеного втручання методу переносу даних останнього спостереження) дав аналогічні результати; різниця лікування становила -1,402 (95% ДІ від -1,996 до -0,807 мм.рт.ст.; $p < 0,001$). Проведені аналізи показують, що ФК перевершує ТАФ.</p> <p>Крім того, була явна чисельна перевага на користь ФК у частці тих, хто мав відповідь на лікування за 3 місяці, а решта вторинних змінних ефективності одностайно підтвердили перевагу ФК (тобто загальні зміни від вихідного рівня через 2 і 6 тижнів і 3 місяці; зміни в часі через 2 і 6 тижнів, 3 і 6 місяців). Ефект лікування (перевага) також був узгодженим у проспективно визначених підгрупах, але дещо більш виражений у пацієнтів із вищим рівнем вихідного ВОР.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><u>Група попереднього прийому ТМ:</u></p> <p>Частка пацієнтів, які повідомляли про побічні ефекти, була дещо вищою в групі ФК порівняно з групою ТМ (45,3% проти 37,2%), і хоча в групі ФК було більше очних реакцій, у групі ТМ було більше неочних реакцій. Смертельних випадків під час дослідження не було. Всього було 6 серйозних побічних реакцій, відмічених для 2 пацієнтів у групі ФК (2,1%) та 4 пацієнтів у групі ТМ (4,3%). Жодна з них не була пов'язана з лікуванням, і лише одна була очною (оклюзія вени сітківки, ТМ).</p> <p>При обстеженні гостроти зору не було виявлено ані відмінностей між групами лікування, ані відповідних змін.</p> <p>Різниця в товщині рогівки в центральній частині була статистично значущою, оскільки вона трохи зменшилася в групі ФК і не змінився в групі ТМ. Біомікроскопічні дослідження показали стабільні результати під час дослідження, трохи більше нових знахідок у групі ФК, особливо в кон'юнктиві. Це підтвердилося при оцінці почервоніння кон'юнктиви, де пацієнти в групі ТМ показали нижчий рівень почервоніння та більшу частку пацієнтів із слабким почервонінням або без нього. Загалом офтальмоскопія виявила дуже мало відхилень. Тести поля зору показали зміни у порівнянні із скринінгом приблизно у 25% пацієнтів в обох групах лікування</p>

	<p>із загальною тенденцією до покращення та відсутність відмінностей між групами лікування. Клінічно значущих змін артеріального тиску чи частоти серцевих скорочень не спостерігалось. Рівні дискомфорту при застосуванні крапель були загалом дуже низькими, і навіть якщо описові значення показували трохи вищі показники для групи ТМ різниця не була статистично значущою.</p> <p><u>Група попереднього прийому ПГ:</u> Частка пацієнтів, які повідомляли про побічні реакції, була дещо вищою у групі ФК (44,7%) порівняно з групою ТАФ (38,0%). Було більше очних і не очних реакцій в групі ФК, але якщо розглядати лише пов'язані реакції, групи лікування були дуже схожими. Не було смертей під час дослідження. Повідомлялося про серйозні побічні реакції у 5 пацієнтів у групі ФК (2,7%) та у 4 пацієнтів у ТАФ групі (2,1%), і всі вони були не очні та не пов'язані з досліджуваним лікуванням.</p> <p>Гострота зору залишалася стабільною протягом періоду дослідження, і не було виявлено відмінностей між групами лікування.</p> <p>Товщина рогівки в центральній частині дещо зменшилася в групах ФК і ТАФ: зміна була більшою в ФК і різниця з ТАФ була статистично значущою ($p=0,048$). У біомікроскопії було показано, що частка очей з аномальними ознаками залишалася постійною протягом дослідження, лише з невеликими відмінностями між групами.</p> <p>Найпоширенішою реакцією в обох групах лікування було почервоніння, однак початкове збільшення на початку дослідження було явно більш глибоким у Групі ТАФ. Під час офтальмоскопії було виявлено дуже мало знахідок із подібними результатами в різних групах лікування. Тести поля зору показали зміни у 18,2% пацієнтів у групі ФК та у 21,8% у групі ТАФ. В обох групах кількість патологічних знахідок зменшилася протягом 6-місячного періоду дослідження.</p> <p>Жодних клінічно значущих змін артеріального тиску чи частоти серцевих скорочень не спостерігалось в жодній групі, хоча в групі ФК частота пульсу трохи знизилась.</p> <p>Оцінений рівень дискомфорту при застосуванні крапель був дуже низьким і також дуже схожим між групами лікування. Статистично підтвердженої різниці між групами ФК і ТАФ не було знайдено.</p>
22. Висновок (заключення)	Ефект зниження ВОР Фіксованої комбінації без консервантів очних крапель тафлупросту 0,0015% і тимололу 0,5% був значним, подібним у двох групах

і перевершував очні краплі тафлупрост 0,0015% і тимолол 0,5%, що застосовувались як індивідуальна монотерапія у пацієнтів з очною гіпертензією або відкритокутовою глаукомою.

Загалом досліджувані препарати були безпечними та добре переносилися. Профіль безпеки цілком відповідав відомим ефектам бета-блокатора тимололу та похідного простагландину тафлупросту.

Повноважний представник

(підпис)

Наталія Кислякова
Менеджер з реєстрації лікарських засобів

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

ЗВІТ
про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТАПТИКОМ® БК
2. Заявник	Сантен АТ, Фінляндія
3. Виробник	Сантен АТ, Фінляндія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза III, рандомізоване, подвійне сліпе, 6-місячне клінічне випробування для порівняння ефективності та безпечності фіксованої комбінації очних крапель без консервантів тафлупросту 0,0015% і тимололу 0,5% до очних крапель тафлупросту 0,0015% і тимололу 0,5% що приймалися одночасно у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією Номер випробування: 201051
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	8 березня 2011 – 3 травня 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Болгарія, Чехія, Угорщина, Латвія, Португалія, Іспанія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 380 фактична: 400

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Продемонструвати, що 6-місячне лікування фіксованою безконсервантною комбінацією з 0.0015% тафлупросту та 0.5% тимололу (ФК-ТТ), що вводилась один раз на день не поступається одночасному застосуванню очних крапель тафлупросту 0,0015% (ТАФ), що вводяться один раз на день і очних крапель тимолол 0,5% (ТМ), що вводяться двічі на день у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою (ВКГ) або очною гіпертензією (ОГТ).</p> <p><u>Вторинні цілі:</u> моніторинг безпеки та переносимості комбінованих очних крапель тафлупрост + тимолол.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване, подвійне сліпе, активно-контрольоване, що проводиться в паралельних групах, багатонаціональне і багатоцентрове дослідження фази III у пацієнтів з діагнозом ОГТ або ВКГ.</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вік 18 років і більше 2. Діагноз ОГТ або ВКГ в одному або обох очах 3. Клінічна потреба в додаткових препаратах для зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) і під час скринінгового візиту було оцінено ВОТ \geq 23 мм.рт.ст. в одному або обох очах 4. Попередньо приймали ліки від глаукоми: <ul style="list-style-type: none"> • \geq4 тижнів для β-адренергічних антагоністів (β-блокаторів) • \geq4 тижнів для простагмідів або аналогів простагландинів • \geq3 тижнів для α-адренергічних агоністів (α-агоністів) • \geq7 днів для інгібіторів карбоангідази • \geq5 днів для міотиків 5. Найкращий скоригований показник гостроти зору за ETDRS $+0,6 \log\text{MAR}$ або вище в обох очах (монокулярні пацієнти не підходили) 6. Готовність виконувати інструкції 7. Надали письмову інформовану згоду
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Фіксована комбінація вільна від консервантів очні краплі тафлупросту 0,0015% та тимололу 0,5%. Спосіб застосування: одна крапля один раз на день о 8:00 у вражене око.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Вільні від консервантів очні краплі тимололу 0,5% та тафлупросту 0,0015% а також їх одночасне застосування (ОЗ). Спосіб застосування: одна крапля тафлупросту один раз на день о 8:00 у вражене око, одна крапля тимололу два рази на день о 8:00 та 20:00 у вражене око.</p>
15. Супутня терапія	<p>відсутня</p>

16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка:</u> зміна середнього добового ВОР через 6 місяців порівняно з початковим рівнем.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - частка тих, у кого виявили відповідь на лікування через 6 місяців (наприклад, зміна ВОР від вихідного рівня на 20% або більше з кроком 5%); - зміна від початкового рівня середнього добового ВОР через 2, 6 тижнів і 3 місяці; - зміни від початкового рівня ВОР за часом (о 8:00, 10:00, 16:00, 20:00) через 2 і 6 тижнів, а також через 3 і 6 місяців.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Ступінь впливу, побічні реакції, найкраща скоригована гострота зору, товщина рогівки в центральній частині, біомікроскопія, почервоніння кон'юнктиви, офтальмоскопія, перевірка поля зору, артеріальний тиск і частота серцевих скорочень, дискомфорт при застосуванні крапель</p>
18. Статистичні методи	<p>Для аналізу первинних кінцевих точок ефективності використовували модель аналізу коваріації повторних вимірювань (RM ANCOVA) в обох групах. Двосторонній 95% довірчий інтервал (ДІ) для середньої різниці, оціненої на основі моделі, що використовувалася для оцінки гіпотези непоступливості: непоступливість була встановлена, якщо верхня межа ДІ (ФК-ОЗ) становила менше або дорівнювала 1,5 мм рт. ст. Обидва набори даних, за протоколом та у відповідності до призначеного втручання використовувалися для оцінки первинної гіпотези; однак для того, щоб уникнути збільшення рівня помилок типу II, набір даних за протоколом вважався основним. Для набору даних у відповідності до призначеного втручання було застосовано метод переносу даних останнього спостереження.</p> <p>Усі вторинні кінцеві точки оцінки ефективності були проаналізовані відповідно до тих же принципів, що й первинна ефективність. Аналіз чутливості проводили з використанням моделі без базового добового ВОР як коваріати (RM ANOVA). Частку тих, хто показав відповідь на лікування, аналізували за допомогою тесту Кохрана-Мантела-Гензеля (КМГ). Найбільш поширені побічні ефекти та вибрані параметри очної безпеки та переносимості також аналізували за допомогою тесту КМГ.</p> <p>Зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень оцінювали за допомогою моделі дисперсійного аналізу (ANOVA).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Пацієнти мали середній вік 63,5 роки в групі ФК та 64 роки в групі ОЗ. 62,7% пацієнтів в групі ФК були жінками, в групі ОЗ – 61,3%. Крім двох пацієнтів в групі ОЗ всі пацієнти були європеїдами.</p>

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Суттєве та подібне зниження ВОР спостерігалось в групах ФК та ОЗ протягом усього дослідження. Для обох методів лікування стійкий ефект зниження ВОР (>30% від вихідного рівня) досягався вже через 2 тижні, а ефект зберігається до 6 місяців. Через 6 місяців оцінена загальна різниця лікування (ФК-ОЗ) для набору даних за протоколом (первинний аналіз) становив 0,308 мм.рт.ст. з 95% ДІ від -0,194 до 0,810 мм.рт.ст. Верхня межа ДІ була явно нижчою за попередньо визначену межу 1,5 мм.рт.ст., надаючи переконливі докази що лікування ФК не поступається лікуванню ОЗ.</p> <p>Аналіз із використанням набору даних у відповідності до призначеного втручання методом переносу даних останнього спостереження (вторинний аналіз) підтвердив ці результати; різниця в лікуванні становила 0,315 мм.рт.ст. з 95% ДІ від -0,187 до 0,817 мм.рт.ст. Аналіз без базового ВОР як коваріати (аналіз чутливості лише для набору даних за протоколом) дав аналогічні результати; різниця лікування становила 0,241 мм.рт.ст. (95% ДІ від -0,316 до 0,799 мм.рт.ст.). Проведені три аналізи однозначно доводять, що ФК не поступається ОЗ. Крім того, не було суттєвих відмінностей у частці тих пацієнтів, в кого виявили відповідь на лікування, а також у всіх інших показниках вторинної ефективності (загальні зміни від вихідного рівня через 2, 6 тижнів і 3 місяці; зміни в часі через 2 і 6 тижнів і 3 і 6 місяців) що показали подібну ефективність обох методів лікування. Ефект від лікування був подібним в перспективно визначених підгрупах.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загалом профіль тяжкості побічних реакцій був подібними між групами лікування, але частка пацієнтів, які повідомляли про побічні ефекти, була дещо вищою в групі ОЗ (44,2% проти 41,8% у ФК). Побічні ефекти що не стосувались очей були рідкісними, під час дослідження не було смертей. 6 (3,0%) пацієнтів у групі ФК і 6 (3,0%) пацієнтів у групі ОЗ мали серйозні побічні реакції, що виникли під час лікування, і всі вони не стосувались очей. Загалом 11 пацієнтів припинили дослідження через побічні реакції. Показники гостроти зору залишалися стабільними протягом дослідження, і не було відмінностей між групами лікування.</p> <p>Товщина рогівки в центральній частині трохи зменшилася в обох групах.</p> <p>Біомікроскопічне дослідження показало невеликі відмінності між методами лікування, менше випадків почервоніння кон'юнктиви та повіки було в групі ФК.</p> <p>Дані офтальмоскопії показали дуже</p>

	<p>подібні результати для обох груп лікування. Не виявлено змін у горизонтальному та вертикальному співвідношенні чашки та диска під час дослідження. Подібним чином обстеження поля зору показало лише дуже незначні зміни.</p> <p>Клінічно значущих змін артеріального тиску не спостерігалось. Частота серцевих скорочень статистично значущим чином була знижена в групі ОЗ.</p> <p>Оцінка дискомфорту при застосуванні крапель показала зменшення дискомфорту в ході дослідження, і за кількістю і за тяжкістю. Статистично значущих відмінностей між групами лікування не спостерігалось.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Ефект зниження ВОР був значним та спостерігався протягом всього дослідження в обох групах безконсервантної фіксованої комбінації крапель очних 0.0015% тафлупросту та 0.5% тимололу та крапель очних 0.0015% тафлупросту та 0.5% тимололу, які застосовували одночасно у групі пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією. Первинні та вторинні показники ефективності показали подібність між лікуваннями для зниження ВОР.</p> <p>Загалом досліджувані препарати були безпечними та добре переносилися. Профіль безпеки цілком відповідав відомим ефектам бета-блокатора тимололу та похідного простагландину тафлупросту.</p>

Повноважний представник


(підпис)

Наталія Кислякова
Менеджер з реєстрації лікарських засобів

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

**ЗВІТ
про клінічне випробування №7**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТАПТИКОМ® БК
2. Заявник	Сантен АТ, Фінляндія
3. Виробник	Сантен АТ, Фінляндія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Довготривале, відкрите випробування офтальмологічного розчину DE-111 у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією Номер випробування: 01111006
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	12 травня 2011 – 13 травня 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 126 фактична: 136
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпечність та ефект зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) офтальмологічного розчину DE-111 (1 крапля один раз на день вранці, 52 тижні введення) у пацієнтів з первинною

	відкритокутовою глаукомою (ПВКГ) або очною гіпертензією (ОГТ).
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, відкрите
12. Основні критерії включення	1. Пацієнти з первиною ПВКГ, ексфолювативною глаукомою, пігментною глаукомою або ОГТ в обох очах 2. Застосування препарату для лікування глаукоми або ОГТ вимагалось на обох очах 3. ВОТ в обох очах не менше 13 мм.рт.ст. але не більше 34 мм.рт.ст при лікуванні двома або менше препаратами або без лікування.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Офтальмологічний розчин DE-111 (фіксована комбінація тафлупросту 0,0015% та тимололу 0,5%) Спосіб застосування: одна крапля один раз на день (8:00 – 11:00) в кожне око.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відсутні <i>Препарати що використовувались під час підготовчого періоду (run-in period)</i> офтальмологічний розчин тафлупрост 0,0015 % (одна крапля один раз на день вранці в кожне око); офтальмологічний розчин тимолол 0,5 % (одна крапля два рази на день (вранці та ввечері) в кожне око)
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	1. Зміна ВОТ у порівнянні з початковим рівнем 2. Величина зміни ВОТ у порівнянні з початковим рівнем
17. Критерії оцінки безпеки	1. Побічні реакції 2. Офтальмологічне обстеження (мікроскопія з щілинною лампою, перевірка гостроти зору, поля зору) 3. Кров'яний тиск/пульс 4. Лабораторні показники
18. Статистичні методи	<u>Аналіз ефективності</u> Око з вищим ВОТ на тижні 0 було обрано для дослідження. Якщо обидва ока мали однакове значення ВОТ, праве око обиралось як досліджуване око. <i>1) Зміна ВОТ порівняно з вихідним рівнем;</i> <i>Швидкість зміни ВОТ від вихідного рівня</i> Було відображено середнє ВОТ, зміна ВОТ, величина зміни ВОТ та стандартні відхилення (SD) для всіх часових точок, розраховано парний t-критерій. Крім того, показано зміну середнього ВОТ та стандартного відхилення від 0-го тижня для кожної часової точки та кожного введеного препарату під час підготовчого періоду (тафлупрост офтальмологічний розчин 0,0015 %, тимолол офтальмологічний розчин 0,5 % і одночасно

тафлупрост офтальмологічний розчин 0,0015% + тимолол офтальмологічний розчин 0,5%), розраховано парний t-критерій.

Аналіз безпеки

1) Побічні реакції

Побічні реакції, які виникли протягом періоду лікування, загальна кількість випадків і рівень захворюваності були зведені в таблицю. Для побічних ефектів, які виникли під час періоду лікування або періоду підготовки, кількість випадків та частоти захворюваності для кожного досліджуваного препарату (офтальмологічний розчин тафлупрост 0,0015%, офтальмологічний розчин тимолол 0,5 %, одночасно офтальмологічний розчин тафлупрост 0,0015% + офтальмологічний розчин тимолол 0,5 %) відповідно до графіка (період підготовки/період лікування) також було зведено в таблицю. Усі побічні реакції були закодовані за допомогою останньої версії MedDRA за найнижчим рівнем термінів (LLT) та назвою реакції з використанням бажаного терміну (PT). Використовувались класи систем органів (SOC).

2) Значення лабораторних досліджень

1. Гематологічне/біохімічне дослідження крові
Значення вимірювання та зміни від вихідного рівня (тиждень - 4) для кожної часової точки були зведені в таблицю, і розраховано парний t-критерій.

2. Аналіз сечі

Розподіл балів було показано для кожного моменту часу, а також розподіл «До<Після», «До=Після», «До>Після» порівняно з базовим рівнем (тиждень - 4) було зведено в таблицю.

3. Відхилення показників клінічних лабораторних досліджень

Кількість інцидентів і показники захворюваності були зведені в таблицю для кожного тестового параметра.

3) Артеріальний тиск/частота пульсу

Значення вимірювань і зміни від вихідного рівня (тиждень 0) для кожної часової точки були зведені в таблицю, розраховано парний t-критерій.

4) Офтальмологічні огляди

1. Біомікроскопія на щілинній лампі

Розподіл балів було показано для кожного моменту часу, а також розподіл «До<Після», «До=Після», «До>Після» порівняно з вихідним рівнем (тиждень 0) було зведено в таблицю, зроблено знаковий тест.

2. Гострота зору

Розподіл даних було показано для кожного моменту часу, розподіл «До<Після», «До=Після», «До>Після» порівняно з базовим рівнем (тиждень 4) було зведено в таблицю, зроблено знаковий тест.

3. Поле зору

	Розподіл результатів було показано для кожної часової точки, розподіл змін порівняно з базовим рівнем (тиждень -4) було зведено в таблицю, і проведено знаковий тест.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік пацієнтів – 64 роки; 40,4% пацієнтів були чоловічої статі, 59,6% - жіночої.
20. Результати ефективності	<p>Визначення зміни та швидкості зміни VOT від застосування DE-111 з тижня 0 показало значне зниження у всіх часових точках вимірювання протягом періоду лікування і ефект зниження VOT не послаблювався до 28 тижня.</p> <p>У групах що під час підготовчого періоду отримували тафлупрост або тимолол і які були потім переведені на лікування DE-111, спостерігалось значне зниження VOT на весь період лікування у порівнянні з тижнем 0, ефект був стабільним до 28 тижня.</p> <p>У групі, яка приймала одночасно тафлупрост та тимолол і потім перейшла на лікування DE-111 не спостерігалось суттєвих змін VOT порівняно з тижнем 0, зміни VOT у часі були стабільними до 28 тижня.</p> <p>Зміна та швидкість зміни VOT від лікування DE-111 після тижня -4 показали значне зниження порівняно з базовими показниками.</p> <p>Не було різниці в ефекті зниження VOT в залежності від діагнозу, включаючи ексfolіативну глаукому та нормотензивну глаукому, віку або статі.</p>
21. Результати безпеки	<p>Серйозні побічні реакції спостерігалися у 4,4% пацієнтів (6 із 136 суб'єктів). Побічними реакціями в підготовчому періоді були флегмона, рак жовчної протоки, карцинома тіла матки, дрібноклітинний рак легень, гострий міокардіальний інфаркт, перелом стегнової кістки в період лікування. Причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом було виключено для всіх цих подій. Інші побічні реакції (що призводили до припинення дослідження) спостерігалися у 1,4% суб'єктів (2/136 суб'єктів). Це були генералізовані висипання і головний біль, що пройшли під час лікування або після припинення прийому досліджуваного препарату.</p> <p>Побічні реакції в період лікування спостерігалися у 59,6% (81/136 обстежених). Побічні ефекти, причинно-наслідковий зв'язок яких із досліджуваним препаратом не можна виключити, вважалися побічними реакціями, і вони спостерігалися у 38,2% (52/136 суб'єктів).</p> <p>Найчастішим побічним ефектом був ріст вій, який спостерігався у 21,3% (29/136 суб'єктів), потім блефаральна пігментація у 6,6% (9/136 суб'єктів),</p>

	<p>точковий кератит у 5,9% (8/136 суб'єктів), гіперемія кон'юнктиви у 5,9% (8/136 суб'єктів). Ці випадки побічних реакцій були легкого ступеню, за винятком генералізованого висипу, який був діагностований як помірний. Інших системних побічних реакцій крім генералізованого висипу (0,7%, 1/136 суб'єктів) і головного болю (0,7%, 1/136 суб'єктів) не спостерігалось.</p> <p>У 7,4% пацієнтів (10/136 суб'єктів) спостерігалися відхилення показників клінічних лабораторних досліджень.</p> <p>Патологічні зміни в лабораторних тестах, для яких не можна виключити зв'язок із досліджуваним препаратом спостерігалися у 1,5% (2/136 суб'єктів), побічних ефектів, пов'язаних зі відхиленнями не спостерігалося. Крім того, не було проблем безпеки щодо систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску, частоти пульсу або офтальмологічних досліджень (дані біомікроскопії на щілинній лампі, гострота зору, поле зору).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Офтальмологічний розчин DE-111 показав стабільний і хороший ефект зниження ВОТ у пацієнтів з первиною ПВКГ, включаючи ексfolіативну глаукому, нормотензивну глаукому та ОГТ. Безпечність тривалого застосування DE-111 не показала помітних відмінностей від профілей безпеки кожного окремого компонента фіксованої комбінації, що вказує на те, що DE-111 не має проблем з безпечністю та переносимістю.</p>

Повноважний представник



(підпис)

Наталія Кислякова
 Менеджер з реєстрації лікарських засобів

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

**ЗВІТ
про клінічне випробування №4**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТАПТІКОМ® БК
2. Заявник	Сантен АТ, Фінляндія
3. Виробник	Сантен АТ, Фінляндія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічне фармакологічне випробування офтальмологічного розчину DE-111 у здорових чоловіків Номер випробування: 01111002
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	31 серпня 2010 – 12 жовтня 2010
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 126 фактична: 136
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти безпеку та фармакокінетику застосування офтальмологічного розчину DE-111 для обох очей у здорових дорослих чоловіків на протязі 7 днів із застосуванням офтальмологічного розчину тафлупросту 0,0015%, офтальмологічного розчину

	тимололу 0,5% та одночасного застосування офтальмологічного розчину тафлупросту 0,0015% та офтальмологічного розчину тимололу 0,5% в обох очах на протязі 7 днів.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, сліпе, перехресне випробування
12. Основні критерії включення	1. Вік 20 – 35 років 2. Чоловіча стать 3. Суб'єкти що мали змогу проходити тести/огляди згідно із затвердженим протоколом
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Офтальмологічний розчин DE-111 (фіксована комбінація тафлупросту 0,0015% та тимололу 0,5%) Спосіб застосування: одна крапля один раз на день зранку в кожне око.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<i>Офтальмологічний розчин тимололу 0,5%.</i> Спосіб застосування: одна крапля два рази на день зранку та у вечері в обидва ока <i>Офтальмологічний розчин тафлупросту 0,0015%</i> Спосіб застосування: одна крапля один раз на день зранку в обидва ока одна Спосіб застосування при одночасному введенні: офтальмологічний розчин тимололу вводять через 5 хвилин після офтальмологічного розчину тафлупросту
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінка ефективності в даному випробуванні не проводилась. Визначались фармакокінетичні параметри: - C_{max} , AUC, T_{max} , $T_{1/2}$
17. Критерії оцінки безпеки	1. Побічні реакції та будь які побічні ефекти препарату 2. Офтальмологічне обстеження (суб'єктивні симптоми, мікроскопія з щільною лампою, перевірка гостроти зору, фундоскопія, вимірювання внутрішньоочного тиску (ВОТ), окоруховий огляд, вимірювання діаметра зіниці і реакції на світло) 3. Життєві показники (кров'яний тиск/температура тіла)/електрокардіографія 4. Лабораторні показники
18. Статистичні методи	<u>Аналіз фармакокінетичних параметрів</u> Описова статистика концентрацій плазми та фармакокінетичних параметрів (C_{max} , AUC, T_{max} і $T_{1/2}$) незмінених форм тимололу та тафлупростової карбонової кислоти була розрахована. Коли значення вимірювань були нижче межі кількісного визначення, такі дані були представлені як BLQ (нижче нижньої межі кількісного визначення), а їх описова статистика була розрахована шляхом обробки їх як «0».

	<p><u>Аналіз безпеки</u></p> <p>Аналіз безпеки проводився для кожної групи лікування на основі консолідованих даних, які були зібрані на обох етапах лікування.</p> <p>1) Побічні явища та побічні реакції на ліки Кількість випадків та частота окремих несприятливих реакцій та побічних реакцій на препарат, що виникли протягом періоду від початку інстиляції досліджуваного препарату до припинення дослідження були зведені в таблицю для кожної групи лікування. Інформація щодо побічних реакцій, описані у формі звіту про випадок, була переведена у відповідний найнижчий рівень термінів останньої версії MedDRA (LLT), і вони були представлені переважними термінами (PT) і класами систем органів (SOC).</p> <p>2) Офтальмологічне обстеження Було підготовлено перелік суб'єктів, у яких відзначено порушення суб'єктивної симптоматики та мікроскопії з щільною лампою для кожної групи лікування. Крім того, виміряні значення VOT в кожному часову точку обстеження/спостереження та середнє значення, стандартне відхилення та P значення парного t-критерію були відображені для кожної групи лікування. Щодо гостроти зору та діаметру зіниці, розподіл даних «до < після», «до = після» та «до > після» в кожній часовій точці обстеження/спостереження та P значення були відображені для кожної групи лікування.</p> <p>3) Життєві показники (артеріальний тиск/частота пульсу/температура тіла)/електрокардіографія Значення артеріального тиску, частоти пульсу та температури тіла у кожного точка часу обстеження/спостереження та їх середнє значення, стандартне відхилення та P значення парного t-критерію були відображені для кожної групи лікування. Також були підготовлені часові графіки артеріального тиску/частоти пульсу в окремих суб'єктів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти віком від 20 до 35 років, чоловічої статі, азійської раси.
20. Результати ефективності	Тафлупрост швидко всмоктувався після інстиляції в усіх групах лікування, показував C_{max} концентрації тафлупростової карбонової кислоти в плазмі від 0,083 до 0,25 години після закапування; після цього він швидко зникає, показуючи менший рівень у плазмі ніж межа кількісного визначення (0,01 нг/мл) через 55 хвилин після закапування. Значення

	<p>C_{\max} тафлупростової карбонової кислоти на 1-й і 7-й день повторної інстиляції в групі DE-111 становила 0,02480 і 0,02223 нг/мл відповідно.</p> <p>Тимолол після закапування швидко абсорбувався в усіх групах, показуючи C_{\max} концентрації в плазмі тимололу від 0,117 до 2 годин після інстиляції.</p> <p>Середня C_{\max} тимололу в 1-й і 7-й день повторної інстиляції в групі DE-111 становив 1,409 та 1,293 нг/мл, відповідно. Крім того, середнє значення AUC_{inf} тимололу в день 1 і день 7 повторних введень становило 6,766 і 6,449 нг*год/мл відповідно.</p>
21. Результати безпеки	<p>Жодних серйозних побічних реакцій у групі DE-111 не спостерігалось. Побічні ефекти були відзначені з частотою 100% (38 подій у 16 із 16 випадків). Серед них побічні реакції на лікарські засоби (побічні явища, причинно-наслідковий зв'язок яких з досліджуваними препаратами не можна було виключити) були відзначені у 100% суб'єктів (37 подій в 16 з 16 випадків); однак ступінь важкості був легким, і хоча частота була вищою, ніж у групі тимололу (81,3%; 17 подій у 13 із 16 випадків), значення було подібним до групи тафлупросту (100%; 36 подій у 16 із 16 випадків) і групи одночасного прийому тафлупросту та тимололу (100%; 47 подій у 16 із 16 випадків). Усі побічні реакції на препарат зникали без лікування під час або після припинення дослідження, а також не було випадків припинення дослідження через побічні реакції на препарати.</p> <p>Побічні реакції на препарати, які спостерігалися з найбільшою частотою: гіперемія кон'юнктиви (93,8%; 15 подій у 15 із 16 випадків), точковий кератит (43,8%; 7 подій у 7 із 16 випадків) та набряк кон'юнктиви (25,0%; 4 події в 4 з 16 випадків).</p> <p>Жодних системних побічних реакцій на лікарський засіб (крім очей) не спостерігалось.</p> <p>Хоча в групі DE-111 було відзначено 2 випадки відхилень лабораторних даних, які включали підвищення рівня моноцитів і білка в сечі (кожне по 6,3%; 1 з 16 випадків), їх причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваними препаратами виключено.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Безпека та фармакокінетика <i>in vivo</i> офтальмологічного розчину DE-111 були досліджені шляхом закапування по 1 краплі в обидва ока один раз на день протягом 7 днів у здорових дорослих чоловіків. Усі суб'єкти (32), яким було введено досліджувані препарати, завершили це клінічне дослідження та не було ні серйозних побічних реакцій, ні інших несприятливих ефектів, які б спричинили припинення дослідження. Серед небажаних ефектів, відзначених у групі DE-111 - кон'юнктивальна</p>

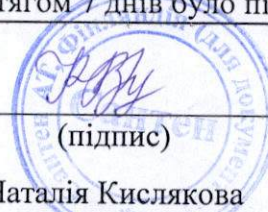
гіперемія, точковий кератит і набряк кон'юнктиви, що виникли як головні очні симптоми. З іншого боку, як єдина системна побічна реакція була відзначена ринорея, і її причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваними препаратами був виключений.

Ступінь усіх побічних реакцій був легким, вони зникали без лікування. Крім того, клінічно значущих змін лабораторних показників не спостерігалось.

Внаслідок проведення фармакокінетичного дослідження *in vivo* не виявлено фармакокінетичних змін у плазмових концентраціях тафлупростової карбонової кислоти та тимололу внаслідок повторних інстиляцій у всіх групах. Крім того, оскільки не було виявлено відмінностей у концентрації в плазмі крові тафлупростової карбонової кислоти та тимололу при інстиляції офтальмологічного розчину DE-111 у порівнянні з групою тафлупросту, групою тимололу та групою одночасного застосування тафлупросту та тимололу, можна вважати, що фармакокінетичні взаємодії між компонентами комбінованого офтальмологічного розчину DE-111 відсутні.

Виходячи з наведених вище результатів, переносимість офтальмологічного розчину DE-111 при схемі інстиляції 1 раз на добу в дозі 1 крапля в обидва ока протягом 7 днів було підтверджено.

Повноважний представник



(підпис)

Наталія Кислякова
Менеджер з реєстрації лікарських засобів

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

**ЗВІТ
про клінічне випробування №5**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТАПТИКОМ® БК
2. Заявник	Сантен АТ, Фінляндія
3. Виробник	Сантен АТ, Фінляндія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе дослідження офтальмологічного розчину DE-111 у порівнянні із монотерапією офтальмологічним розчином тафлупросту 0,0015% та одночасним прийомом офтальмологічного розчину тафлупросту 0,0015% та тимололу 0,5% в пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією Номер випробування: 01111004
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	10 травня 2011 – 2 березня 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 480 фактична: 489

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Оцінити переваги офтальмологічного розчину DE-111 (1 крапля один раз на день, 4 тижні введення) у порівнянні з офтальмологічним розчином тафлупростом 0,0015% (1 крапля один раз на день вранці, 4 тижні введення), або довести не меншу ефективність у порівнянні з офтальмологічним розчином тафлупростом 0,0015% (1 крапля один раз на день, 4 тижні введення) та тимололом 0,5% (1 крапля два рази на день, 4 тижні введення) при їх одночасному застосуванні (ОЗ) для зниження ВОТ у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою (ПВКГ) або очною гіпертензією (ОГТ).</p> <p>Вторинні цілі: оцінка безпечності застосування офтальмологічного розчину DE-111</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, з паралельними групами порівняльне випробування
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнти з ПВКГ або ОГТ в обох очах 2. Вік старше 20 років 3. В останній день введення (9:30±30 хв) ВОТ становить принаймні ≥ 18 мм.рт.ст. на одному оці і ≤ 34 мм.рт.ст на обох очах.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Офтальмологічний розчин DE-111 (фіксована комбінація тафлупросту 0,0015% та тимололу 0,5%) Спосіб застосування: одна крапля один раз на день вранці (9:30±60 хв), двостороння місцева інстиляція.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><i>Офтальмологічний розчин тимололу 0,5%</i> Спосіб застосування: одна крапля два рази на день (9:30±60 хв, 21:30±60 хв), двостороння місцева інстиляція.</p> <p><i>Офтальмологічний розчин тафлупросту 0,0015%</i> Спосіб застосування: одна крапля один раз на день (9:30±60 хв), двостороння місцева інстиляція.</p> <p><i>Офтальмологічний розчин Плацебо</i> Спосіб застосування: одна крапля два рази на день (9:30±60 хв, 21:30±60 хв), двостороння місцева інстиляція.</p>
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	<p><i>Первинна кінцева точка</i> Зміна середнього добового ВОТ наприкінці лікування (4-й тиждень або день припинення лікування) у порівнянні із початковим рівнем (тиждень 0)</p> <p><i>Вторинні кінцеві точки</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Зміна середнього добового ВОТ на 4-му тижні порівняно з початковим рівнем 2. Зміна ВОТ порівняно з базовим рівнем у кожній часовій точці вимірювання на 2-му тижні, 4-му тижні та наприкінці лікування (4-й тиждень або день припинення лікування)


	<p>3. Величина зміни середнього добового ВОР на 4-му тижні, у кінці лікування (4-й тиждень або день припинення лікування)</p> <p>4. Швидкість зміни ВОР від початкового рівня в кожній точці вимірювання на 2-й тиждень, 4-й тиждень, кінець лікування.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>1. Побічні реакції</p> <p>2. Офтальмологічне обстеження (мікроскопія з щілинною лампою, перевірка гостроти зору)</p> <p>3. Кров'яний тиск/сердечний ритм</p> <p>4. Лабораторні показники</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><u>Аналіз ефективності</u></p> <p>Око з вищим ВОР на тижні 0 було обрано для дослідження. Якщо обидва ока мали однакове значення ВОР, праве око обиралось як досліджуване око.</p> <p><i>1) Зміна ВОР порівняно з вихідним рівнем; Швидкість зміни ВОР від вихідного рівня</i></p> <p>Було відображено середнє ВОР і зміна ВОР та стандартних відхилень (SD) від тижня 0 для кожного моменту часу, розраховано парний t-критерій. Зміни з тижня 4 також було введено в таблицю. Крім того, зміна середнього ВОР та стандартного відхилення від 0-го тижня для кожного моменту часу та кожного введеного препарату (тафлупрост офтальмологічний розчин 0,0015 %, тимолол офтальмологічний розчин 0,5 % і одночасно тафлупрост офтальмологічний розчин 0,0015% + тимолол офтальмологічний розчин 0,5%), розраховано парний t-критерій.</p> <p><u>Аналіз безпеки</u></p> <p><i>1) Побічні реакції</i></p> <p>Побічні реакції, які виникли протягом періоду лікування, загальна кількість випадків і рівень захворюваності були зведені в таблицю. Для побічних ефектів, які виникли під час періоду лікування або періоду введення, кількість випадків та частоти захворюваності для кожного досліджуваного препарату (офтальмологічний розчин тафлупрост 0,0015%, офтальмологічний розчин тимолол 0,5 %, одночасно офтальмологічний розчин тафлупрост 0,0015% + офтальмологічний розчин тимолол 0,5 %) відповідно до графіка (період введення/період лікування) також було зведено в таблицю. Усі побічні реакції були закодовані за допомогою останньої версії MedDRA за найнижчим рівнем термінів (LLT) та назвою реакції з використанням бажаного терміну (PT). Використовувався системний клас органів (SOC).</p> <p><i>2) Значення лабораторних досліджень</i></p> <p>1. Гематологічне/біохімічне дослідження крові</p>

	<p>Значення вимірювання та зміни від вихідного рівня (тиждень 4) для кожного моменту часу були зведені в таблицю, і розраховано парний t-критерій.</p> <p>2. Аналіз сечі</p> <p>Розподіл балів було показано для кожного моменту часу, а також розподіл «До<Після», «До=Після», «До>Після» порівняно з базовим рівнем (тиждень 4) було зведено в таблицю.</p> <p>3. Відхилення показників клінічних лабораторних досліджень</p> <p>Кількість інцидентів і показники захворюваності були зведені в таблицю для кожного тестового параметра.</p> <p>3) <i>Артеріальний тиск/сердечний ритм</i></p> <p>Значення вимірювань і зміни від вихідного рівня (тиждень 0) для кожного моменту часу були зведені в таблицю, і розраховано парний t-критерій.</p> <p>4) <i>Офтальмологічні огляди</i></p> <p>1. Біомікроскопія на щілинній лампі</p> <p>Розподіл балів було показано для кожного моменту часу, а також розподіл «До<Після», «До=Після», «До>Після» порівняно з вихідним рівнем (тиждень 0) було зведено в таблицю, зроблено знаковий тест.</p> <p>2. Гострота зору</p> <p>Розподіл даних було показано для кожного моменту часу, розподіл «До<Після», «До=Після», «До>Після» порівняно з базовим рівнем (тиждень 4) було зведено в таблицю, зроблено знаковий тест.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік пацієнтів – 64 роки; 40,4% пацієнтів були чоловічої статі, 59,6% - жіночої.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка зміни середнього добового ВОТ (середнє значення±SD) від вихідного рівня становила -2,6±1,8 мм.рт.ст. для групи DE-111, -0,9±1,7 мм.рт.ст. для групи тафлупросту та -2,2±1,8 мм.рт.ст. для групи де застосовувались одночасно тафлупрост та тимолол; у всіх групах спостерігалось значне зниження ВОТ порівняно з вихідним рівнем. Різниця змін між групами (група DE-111 - група тафлупросту; група DE-111 – група ОЗ тафлупрост + тимолол, середнє значення±SD) становили -1,7±0,2 мм.рт.ст. і -0,3±0,2 мм.рт.ст. відповідно; Зниження ВОТ у групі DE-111 було значно кращим порівняно з групою тафлупросту. 95% ДІ міжгрупової різниці в змінах між групою DE-111 і групою ОЗ тафлупрост + тимолол становив від -0,7 до 0,1 мм.рт.ст., верхня межа не перевищувала попередньо визначену межу 1,5 мм.рт.ст., тим самим показуючи, що зниження ВОТ від прийому</p>

	<p>DE-111 не поступається порівняно з ОЗ тафлупрост + тимолол.</p> <p>У всіх вторинних кінцевих точках у групі DE-111, групі тафлупросту та групі ОЗ тафлупрост + тимолол показано значне зниження ВОР порівняно з вихідним рівнем; Зниження ВОР в групі DE-111 значно перевершував групу тафлупросту. Група DE-111 показала зниження ВОР, що не поступався групі ОЗ тафлупрост + тимолол.</p> <p>Зміна ВОР та швидкість зміни ВОР у всіх часових точках вимірювання тижня 4, закінчення лікування (тиждень 4 або час припинення), група DE-111 показала зниження внутрішньоочного тиску, яке чисельно перевищувало таке значення в групі ОЗ тафлупрост + тимолол.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Частота побічних реакцій протягом періоду лікування становила 23,0% (37/161 пацієнтів) у групі DE-111, 19,5% (32/164 суб'єкта) у групі тафлупросту та 12,3% (20/163 суб'єкта) у групі ОЗ тафлупрост + тимолол. З них випадки побічних реакцій на лікарський становили 10,6% (17/161 суб'єкт) у групі DE-111, 7,9% (13/164 суб'єктів) у групі тафлупросту та 8,6% (14/163 суб'єктів) у групі ОЗ тафлупрост + тимолол.</p> <p>Жодних серйозних побічних реакцій виявлено не було.</p> <p>Припинення прийому досліджуваного препарату через побічні реакції спостерігалось у 0,6% (1/161 суб'єкта) групи DE-111, через побічну реакцію «точкова кератопатія».</p> <p>Всі побічні реакції на лікарський засіб в усіх групах були пов'язані з очними розладами. Частими побічними реакціями були: точкова кератопатія (група DE-111: 3,7%, 6/161 пацієнтів, група тафлупросту: 2,4%, 4/164 пацієнтів, група ОЗ тафлупрост + тимолол: 3,1%, 5/163 суб'єктів) і гіперемія кон'юнктиви (група DE-111: 3,1%, 5/161 суб'єктів, група тафлупросту: 2,4%, 4/164 суб'єктів, група ОЗ тафлупрост + тимолол: 1,8%, 3/163 особи). Усі вони були легкого ступеня тяжкості та пройшли під час дослідження або після закінчення дослідження.</p> <p>Не було суттєвої міжгрупової різниці щодо кількості відхилень у значеннях лабораторних досліджень. Відхилення значень клінічних лабораторних тестів, що вважались пов'язаними з досліджуваним препаратом спостерігались в групі DE-111 у 0,6% (1/161 суб'єкт, параметр: глюкоза в сечі); після закінчення дослідження значення відновилося до стандартного діапазону.</p> <p>Інших проблемних подій з точки зору безпеки не було.</p>

22. Висновок (заклучення)	<p>Офтальмологічний розчин DE-111 (одна крапля один раз на день, 4 тижні) показав ефект зниження ВОР у пацієнтів з ПВКГ та ОГТ, який значно перевищував ефект від прийому офтальмологічного розчину тафлупрост 0,0015% і не поступався ефекту при одночасному застосуванні тафлупросту 0,0015% + тимололу 0,5%.</p> <p>Частота побічних реакцій в групі офтальмологічного розчину DE-111 не відрізнялася від групи тафлупросту та групи одночасного застосування тафлупрост + тимолол. Найбільш частими побічними реакціями були гіперемія кон'юнктиви та точкова кератопатія, але без помітних відмінностей в залежності від профілів безпеки кожного компонента що приймався, тим самим показуючи, що офтальмологічний розчин DE-111 не має проблем безпеки або переносимості.</p>
---------------------------	--

Повноважний представник


(підпис)
Наталія Кислякова
Менеджер з реєстрації лікарських засобів

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

ЗВІТ
про клінічне випробування №6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТАПТИКОМ® БК
2. Заявник	Сантен АТ, Фінляндія
3. Виробник	Сантен АТ, Фінляндія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе дослідження офтальмологічного розчину DE-111 у порівнянні із офтальмологічним розчином тимололу 0,5% у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією Номер випробування: 01111005
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	13 травня 2011 – 9 лютого 2012
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 140 фактична: 166
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити переваги офтальмологічного розчину DE-111 (1 крапля один раз на день, 4 тижні прийому) у порівнянні з офтальмологічним розчином тимололу

	<p>0,5% (1 крапля два рази на день, 4 тижні прийому) для зниження ВОТ у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою (ПВКГ) або очною гіпертензією (ОГТ).</p> <p>Вторинні цілі: оцінка безпечності застосування офтальмологічного розчину DE-111</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, з паралельними групами порівняльне випробування
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнти з ПВКГ або ОГТ в обох очах 2. Вік старше 20 років 3. В обох очах гоніоскопія показала ступінь 3 або 4 за класифікацією Шаффера 4. Пацієнти на амбулаторному лікуванні 5. В останній день введення (9:30±30 хв) ВОТ становить принаймні ≥ 20 мм.рт.ст. на одному оці і ≤ 34 мм.рт.ст на обох очах.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Офтальмологічний розчин DE-111 (фіксована комбінація тафлупросту 0,0015% та тимололу 0,5%)</p> <p>Спосіб застосування: одна крапля один раз на день (9:30±60 хв), двостороння місцева інстиляція.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><i>Офтальмологічний розчин тимололу 0,5%</i></p> <p>Спосіб застосування: одна крапля два рази на день (9:30±60 хв, 21:30±60 хв), двостороння місцева інстиляція.</p> <p><i>Офтальмологічний розчин Плацебо в контейнері типу тимололу</i></p> <p>Спосіб застосування: одна крапля два рази на день (9:30±60 хв, 21:30±60 хв), двостороння місцева інстиляція.</p> <p><i>Офтальмологічний розчин Плацебо в контейнері типу DE-111</i></p> <p>Спосіб застосування: одна крапля один раз на день (9:30±60 хв), двостороння місцева інстиляція.</p>
15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	<p><i>Первинна кінцева точка</i></p> <p>Зміна середнього добового ВОТ наприкінці лікування (4-й тиждень або день припинення лікування) у порівнянні із початковим рівнем (тиждень 0)</p> <p><i>Вторинні кінцеві точки</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Зміна середнього добового ВОТ на 4-му тижні порівняно з початковим рівнем 2. Зміна ВОТ порівняно з базовим рівнем у кожній часовій точці вимірювання на 2-му тижні, 4-му тижні та наприкінці лікування (4-й тиждень або день припинення лікування) 3. Величина зміни середнього добового ВОТ на 4-му тижні, у кінці лікування (4-й тиждень або день припинення лікування)

	4. Швидкість зміни VOT від початкового рівня в кожній точці вимірювання на 2-й тиждень, 4-й тиждень, кінець лікування.
17. Критерії оцінки безпеки	1. Побічні реакції 2. Офтальмологічне обстеження (мікроскопія з щілинною лампою, перевірка гостроти зору) 3. Кров'яний тиск/серцевий ритм 4. Лабораторні показники
18. Статистичні методи	<i>Аналіз ефективності</i> 1) <i>Зміна середнього добового VOT наприкінці лікування (4-й тиждень або день припинення)</i> Були показані середні значення VOT і зміни VOT порівняно з базовим рівнем, а також стандартне відхилення (SD). Кожну групу аналізували за допомогою парного t-критерію. Міжгрупове порівняння проводилося за допомогою аналізу коваріації (ANCOVA), із дозами груп як факторами, та базовим значенням VOT як коваріатою, що відображало середню міжгрупову різницю (група DE-111 – група тимололу), стандартну похибку та 95% довірчий інтервал. Для аналізу використовували середній добовий VOT (середні значення перед ранковою дозою, 2 години та 8 годин після введення дози). 2) <i>Зміна середнього добового VOT на 4-му тижні</i> Середні VOT та зміни VOT у порівнянні з початковими показниками, стандартне відхилення були показані для кожної групи і проаналізовані за допомогою парного t-критерію. Міжгрупове порівняння проводилося за допомогою ANCOVA що відображало середню міжгрупову різницю (група DE-111 – група тимололу), стандартну похибку та 95% довірчий інтервал. Для аналізу використовували середній добовий VOT. 3) <i>Зміна VOT від вихідного рівня в кожній часовій точці вимірювання на 2-му тижні, 4-му тижні та наприкінці лікування (4-й тиждень або день припинення).</i> Для кожної групи і точки часу вимірювання (перед ранковою дозою, 2 години та 8 годин після прийому дози) було показано середні VOT, зміни VOT від вихідного рівня і стандартне відхилення, проведено аналіз за допомогою парного t-критерію. Міжгрупове порівняння проводилося за допомогою ANCOVA що відображало середню міжгрупову різницю (група DE-111 – група тимололу), стандартну похибку та 95% довірчий інтервал. 4) <i>Швидкість зміни середнього добового VOT від вихідного рівня за тиждень 4, кінець лікування (тиждень 4 або день припинення); Швидкість зміни VOT від вихідного рівня в кожну часову точку вимірювання на 2-му тижні, 4-му тижні та кінці лікування (4-й тиждень або день припинення)</i>

Для кожної групи було показано значення VOT і середню швидкість зміни VOT від вихідного рівня, стандартне відхилення, проведено аналіз за допомогою парного t-критерію. Було відображено середню міжгрупову різницю (група DE-111 – група тимололу), стандартну похибку та 95% довірчий інтервал, проведено аналіз за допомогою парного t-критерію.

Аналіз безпеки

1) Побічні реакції

Побічні реакції, які виникли протягом періоду лікування, загальна кількість випадків і рівень захворюваності були зведені в таблицю по групам, міжгрупове порівняння проводилось за допомогою прямого тесту Фішера. Усі побічні реакції були закодовані за допомогою останньої версії MedDRA за найнижчим рівнем термінів (LLT) та назвою реакції з використанням бажаного терміну (PT). Використовувався системний клас органів (SOC).

2) Значення лабораторних досліджень

1. Гематологічне/біохімічне дослідження крові
Значення вимірювання та зміни від вихідного рівня (тиждень 4) для кожного моменту часу були зведені в таблицю, і а розраховано парний t-критерій.

2. Аналіз сечі

Розподіл балів було показано для кожного моменту часу, а також розподіл «До<Після», «До=Після», «До>Після» порівняно з базовим рівнем (тиждень 4) було зведено в таблицю.

3. Відхилення показників клінічних лабораторних досліджень

Кількість інцидентів і показники захворюваності були зведені в таблицю для кожного тестового параметра.

3) Артеріальний тиск/частота пульсу

Значення вимірювань і зміни від вихідного рівня (тиждень 0) для кожного моменту часу були зведені в таблицю, і розраховано парний t-критерій.

4) Офтальмологічні огляди

1. Біомікроскопія на щілинній лампі

Розподіл балів було показано для кожного моменту часу, а також розподіл «До<Після», «До=Після», «До>Після» порівняно з вихідним рівнем (тиждень 0) було зведено в таблицю, зроблено знаковий тест.

2. Гострота зору

Розподіл даних було показано для кожного моменту часу, розподіл «До<Після», «До=Після», «До>Після» порівняно з базовим рівнем (тиждень 4) було зведено в таблицю, зроблено знаковий тест.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік пацієнтів – 62,4 роки; 45,8% пацієнтів були чоловічої статі, 54,2% - жіночої.
20. Результати ефективності	<p>Первинна кінцева точка зміни середнього добового ВОР (середнє значення±SD) від вихідного рівня становила $-3,2\pm 2,1$ мм.рт.ст. для групи DE-111, $-1,7\pm 2,1$ мм.рт.ст. для групи тимололу, в обох групах спостерігалось значне зниження ВОР порівняно з вихідним рівнем.</p> <p>Різниця змін між групами (група DE-111 - група тимололу, середнє значення±SD) становили $-1,5\pm 0,3$ мм.рт.ст., зниження ВОР у групі DE-111 було значно кращим порівняно з групою тимололу. У всіх вторинних кінцевих точках у групах DE-111 та тимололу показано значне зниження ВОР порівняно з вихідним рівнем; показник зниження ВОР в групі DE-111 значно перевершував показник групи тимололу.</p>
21. Результати безпеки	<p>Частота побічних реакцій протягом періоду лікування становила 25,6% (21/82 пацієнтів) у групі DE-111, 14,3% (12/84 суб'єкта) у групі тимололу. З них випадки побічних реакцій щодо яких не доведено зв'язок із досліджуваним препаратом становили 19,5% (16/82 суб'єкт) у групі DE-111, 3,6% (3/84 суб'єктів) у групі тимололу.</p> <p>Було виявлено 1 серйозну побічну реакцію, карциному кишечника, проте вона оцінена як така що не має зв'язку із прийомом досліджуваного препарату.</p> <p>Припинення прийому досліджуваного препарату через побічні реакції спостерігалось у 6,1% (5/82 суб'єкта) групи DE-111.</p> <p>Всі побічні реакції на лікарський засіб в усіх групах були пов'язані з очними розладами. Частими побічними реакціями в групі DE-111 були гіперемія кон'юнктиви (6,1%, 5/82 суб'єктів) та очна гіперемія очей (7,3%, 6/82 суб'єктів). Усі вони були легкого ступеня тяжкості та пройшли під час дослідження або після закінчення дослідження.</p> <p>Показник відхилень у значеннях лабораторних досліджень був суттєво вищий в групі DE-111, проте його оцінили як не пов'язаний із прийомом досліджуваного препарату.</p> <p>Інших проблемних подій з точки зору безпеки не було.</p>
22. Висновок (заключення)	Офтальмологічний розчин DE-111 (одна крапля один раз на день вранці, 4 тижні) показав ефект зниження ВОР у пацієнтів з ПВКГ та ОГТ, який значно перевищував ефект від прийому офтальмологічного розчину тафлупрост 0,0015% і не поступався ефекту при одночасному застосуванні тафлупросту 0,0015% + тимололу 0,5%.

Встановлено, що офтальмологічний розчин DE-111 (одна крапля один раз на день, 4 тижні прийому) має ефект зниження ВОТ у пацієнтів з ПВКГ або ОГТ, який значно перевершує такий у офтальмологічного розчину тимололу 0,5%.

Щодо безпеки, хоча локальна гіперемія очей в групі DE-111 порівняно з групою тимололу спостерігалась часто, не було встановлено відмінностей в профілях безпеки кожного препарату, тим самим показуючи, що DE-111 не мав проблем із безпекою або переносимістю під час випробування.

Повноважний представник



(підпис)

Наталія Кислякова
Менеджер з реєстрації лікарських засобів