

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Многоцентровое, слепое, рандомизированное клиническое исследование, проводимое в параллельных группах, для оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности таблетированных препаратов Рифаксимина в дозе 400 мг при лечении пациентов с диареей предположительно инфекционного генеза

Фаза клинического исследования: фаза III

Протокол № 106-ICT-202301

Версия: 1.0 от 01.03.2024

Название спонсора/разработчика лекарственного препарата: АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия / «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика

Юридический адрес: 115193, Российская Федерация, г. Москва, 7-я Кожуховская ул., д. 15, стр. 1, пом. 4, этаж 4

Телефон/факс: +7 (495) 664-44-11

Данный документ содержит конфиденциальную информацию. Эта информация предназначена для лиц, отвечающих за проведение и организацию исследования, и может быть предоставлена им при условии их согласия на дальнейшее нераспространение этой информации. Неопубликованная информация, содержащаяся в этом документе, не может быть раскрыта без предварительного письменного разрешения АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия.

Томск 2024

Конфиденциально

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
 Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
 Протокол № 106-ИСТ-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Номер протокола	№ 106-ИСТ-202301	
Версия протокола	1.0 от 01.03.2024	
Исследуемый лекарственный препарат	Рифаксимин, 400 мг, таблетки, «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика	
Референтный лекарственный препарат	Альфа Нормикс®, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, «Альфасигма С.п.А.», Италия	
Дизайн исследования	Рандомизированное, слепое, контролируемое исследование терапевтической эквивалентности препаратов рифаксимина в двух параллельных группах с промежуточным анализом	
Показание	Лечение желудочно-кишечных инфекций, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксимину, например, при острых желудочно-кишечных инфекциях, диарее путешественников, синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печеночной энцефалопатии, симптоматическом неосложненном дивертикулёзном заболевании ободочной кишки и хроническом воспалении кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах	
Спонсор исследования	Название, юридический адрес	АО «ПРО.МЕД.ЦС» 115193, Российская Федерация, г. Москва, 7-я Кожуховская ул., д. 15, стр. 1, пом. 4, этаж 4
	Тел./факс	+7 (495) 664-44-11
	E-mail	jiri.musialek@promedcs.com
Разработчик лекарственного препарата	Название, юридический адрес	«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.» Телчска 377/1, Михле, 140 00 Прага 4, Чешская Республика
	Тел./факс	+420 241 013 111
	E-mail	promed@promedcs.com
Лицо, уполномоченное спонсором подписывать протокол и поправки к протоколу	Ф.И.О.	Мусиалек Иржи
	Должность	Директор АО «ПРО.МЕД.ЦС»
	Юридический адрес	115193, Российская Федерация, г. Москва, 7-я Кожуховская ул., д. 15, стр. 1, пом. 4, этаж 4
	Тел.	+7 (495) 664-44-11
	E-mail	jiri.musialek@promedcs.com
	Подпись	
Ответственный за получение информации о НЯ/СНЯ со стороны спонсора	Ф.И.О.	Дигтярь Антон Васильевич
	Должность	Уполномоченное лицо по фармаконадзору ООО «ИФАРМА»
	Юридический и фактический адрес	121205, Российская Федерация, г. Москва, Территория Инновационного центра Сколково, Большой Бульвар, д. 40, эт. 3, пом. XXXIII, ком. 77
	Тел.	+7 (969) 037-77-80 (моб.); +7 (495) 276-11-43
	E-mail	sae@ipharma.ru
	Подпись	

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
 Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
 Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

Менеджер проекта со стороны спонсора	Ф.И.О.	Назарова Ирина
	Должность	Менеджер по клиническим исследованиям
	Юридический адрес	115193, Российская Федерация, г. Москва, 7-я Кожуховская ул., д. 15, стр. 1, пом. 4, этаж 4
	Тел.	+7 (925) 226-04-99
	E-mail	irina.nazarova@promedcs.com
	Подпись	
Организация, привлеченная разработчиком ЛП	Название	ООО «Инновационные Фармакологические Разработки» (ООО «Ифар»)
	Юридический адрес	634021, Российская Федерация, Томская область, г. Томск, ул. Елизаровых, д. 79/4
	Тел.	+7 (3822) 24-87-13
	E-mail	poisk@mail.tomsknet.ru
Организатор проведения исследования	Ф.И.О.	Ларченко Валентин Владимирович
	Должность	Директор КИО ООО «Ифар», канд. мед. наук
	Юридический адрес	634021, Российская Федерация, Томская область, г. Томск, ул. Елизаровых, д. 79/4
	Тел./факс	+7 (3822) 24-87-13
	E-mail	clin_dep@iphar.ru
	Подпись	
Ответственный за получение информации о НЯ/СНЯ со стороны КИО	Ф.И.О.	Седых Игорь Михайлович
	Должность	Уполномоченное лицо по фармаконадзору КИО ООО «Ифар», канд. биол. наук
	Юридический адрес	634021, Российская Федерация, Томская область, г. Томск, ул. Елизаровых, д. 79/4
	Тел./факс	+7-(906)-951-71-00
	E-mail	ok_dep@iphar.ru
	Подпись	
Менеджер проекта со стороны КИО	Ф.И.О.	Алифоренко Анастасия Евгеньевна
	Должность	Специалист по клиническим исследованиям медицинского отдела КИО ООО «Ифар»
	Юридический адрес	634021, Российская Федерация, Томская область, г. Томск, ул. Елизаровых, д. 79/4
	Тел./факс	+7 (913) 105-82-51
	E-mail	clin_dep2@iphar.ru
	Подпись	
Статистическая обработка результатов исследования	Ф.И.О.	Юдина Полина Дмитриевна
	Должность	Специалист по биостатистике группы фармако-кинетических исследований медицинского отдела КИО ООО «Ифар»
	Тел.	+7 (3822) 24-87-13
	E-mail	clin_dep4@iphar.ru
	Подпись	

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

Представитель службы обеспечения качества	Ф.И.О.	Косов Геннадий Геннадьевич
	Должность	Начальник службы обеспечения качества КИО ООО «Ифар»
	Тел./факс	+7 (3822) 24-87-13
	E-mail	ok_dep6@iphar.ru
	Подпись	
Заявление о GCP	Данное исследование будет проводиться в соответствии с Правилами и Принципами надлежащей клинической практики	

Перечень всех исследовательских центров и главных исследователей будет представлен в Плане управления безопасностью.

СИНОПСИС ПРОТОКОЛА

Название клинического исследования	Многоцентровое, слепое, рандомизированное клиническое исследование, проводимое в параллельных группах, для оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности таблетированных препаратов Рифаксимина в дозе 400 мг при лечении пациентов с диареей предположительно инфекционного генеза
Фаза клинического исследования	Фаза III (исследование терапевтической эквивалентности воспроизведенного ЛП в сравнении с референтным ЛП)
Номер протокола	106-ICT-202301
Спонсор	АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Планируемый период проведения исследования	01 июня 2024 г. — 31 декабря 2026 г.
Количество пациентов	Планируемое число скринируемых пациентов составляет 234 человека, из них будет рандомизировано 180 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно
Цель исследования	Доказательство терапевтической эквивалентности исследуемого ЛП референтному ЛП, а также оценка показателей эффективности и безопасности ЛП Рифаксимин, 400 мг, таблетки, «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика, в сравнении с ЛП Альфа Нормикс®, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, «Альфасигма С.п.А.», Италия, при лечении пациентов с диареей предположительно инфекционного генеза
Задачи исследования	<ol style="list-style-type: none">Оценить частоту наступления клинического излечения на 3-й, 5-й и 7-й дни от начала терапии.Оценить скорость наступления клинического излечения (количество часов от начала терапии до последнего эпизода жидкого стула).Оценить скорость исчезновения температурной реакции, метеоризма, болей в животе (дни) по Дневнику пациента в течение 5–7 дней от начала терапии.Оценить динамику изменения консистенции стула по Дневнику пациента в течение 5–7 дней от начала терапии.Оценить динамику частоты стула по Дневнику пациента, ежедневно в течение 5–7 дней от начала терапии.Оценить динамику показателей копрологического исследования на визите оценки эффективности по сравнению с исходными показателями на скрининге.Оценить частоту перевода на альтернативную схему антибактериальной терапии (при неэффективности препаратов Рифаксимина).Оценить микробиологический показатель эффективности антибактериальной терапии на 5-й или 7-й дни от начала терапии.Оценить общую частоту НЯ.Оценить частоту СНЯ.

	<p>11. Оценить частоту НЯ, связанных с применением исследуемого ЛП и референтного ЛП.</p> <p>12. Оценить частоту НЯ, которые привели к выбыванию пациента из исследования.</p> <p>13. Оценить частоту НЯ, ранее не описанных в инструкции по применению исследуемого ЛП / референтного ЛП</p>
Исследуемый лекарственный препарат	Рифаксимин, 400 мг, таблетки, «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Референтный лекарственный препарат	Альфа Нормикс®, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, «Альфасигма С.п.А.», Италия
Процедура рандомизации заслепления	<p>На скрининге пациенту присваивается скрининговый номер. После подтверждения соответствия критериям включения и при отсутствии критериев невключения пациенту будет присвоен рандомизационный код на визите 0, который определяет прием исследуемого ЛП или референтного ЛП в соответствии с планом рандомизации.</p> <p>Рандомизация (случайное распределение пациентов в группы) будет проводиться по предварительно сгенерированной блоковым методом (размер блока равен 4) таблице с применением системы IWRS.</p> <p>Исследуемый ЛП будет заслепленным для сотрудников исследовательского центра, отвечающим за сбор данных об эффективности и безопасности (заслепленная команда исследовательского центра). За получение, распределение, выдачу и прочие процессы, связанные с исследуемым ЛП, в каждом исследовательском центре будет отвечать разослепленный фармацевт.</p> <p>Распределение заслепленных и разослепленных ролей в КИ будет осуществляться следующим образом:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. В заслепленную команду будут входить главные исследователи и соисследователи исследовательских центров, менеджер проекта со стороны КИО, заслепленный специалист по мониторингу КИО, специалист по биостатистике КИО, менеджер проекта со стороны спонсора, уполномоченное лицо по фармаконадзору КИО. Все перечисленные лица будут заслепленными членами команды до закрытия базы данных. 2. В разослепленную команду будут входить дата-менеджер, который проводит рандомизацию в системе IWRS, сотрудник склада, который отвечает за упаковку и маркировку ЛП, разослепленные фармацевты со стороны исследовательских центров, разослепленный специалист по мониторингу КИО, менеджер проекта со стороны производителя. <p>Оригинал плана рандомизации будет передан в КИО, будет доступен только для разослепленной команды и будет храниться в закрытом, недоступном месте для заслепленных сотрудников. Со стороны КИО специалист по мониторингу будет являться</p>

	<p>заслепленным и будет контактировать с заслепленными сотрудниками, другой специалист по мониторингу, контактирующий с разослепленными фармацевтами и датаменеджером, будет разослепленным членом команды.</p> <p>Будут предусмотрены процедуры экстренного разослепления в целях безопасности пациента в случае возникновения СНЯ.</p>
Критерии включения	<p>Пациенты должны соответствовать следующим критериям включения:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Подписание пациентом ИС на участие в КИ.2. Мужчины и женщины европеоидной расы в возрасте от 18 до 65 лет включительно.3. Острая диарея предположительно инфекционного генеза со сроком давности не более 72 ч на момент рандомизации.4. Как минимум, трехкратный неоформленный стул в течение 24 ч до рандомизации.5. Как минимум, один из следующих признаков кишечной инфекции:<ul style="list-style-type: none">- боль в животе (в том числе спастического характера);- тошнота;- рвота;- императивные позывы к дефекации;- избыточное газообразование / вздутие живота;- тенезмы;6. Амбулаторные и стационарные пациенты, госпитализированные по эпидемиологическим показаниям, с диагнозом A09 (МКБ-10) легкой и средней степени тяжести, без осложнений. Степень тяжести будет определяться согласно клиническим рекомендациям.7. Способность к регулярному приему изучаемых ЛП и выполнению процедур КИ.8. Согласие пациента-женщины, способной к деторождению, а также ее полового партнера полностью воздерживаться от половых контактов или использовать 2 адекватных метода контрацепции (один из методов должен быть барьерным) на протяжении всего КИ и в течение 30 дней после его завершения.9. Отрицательный результат анализа мочи на беременность на скрининге для женщин.10. Пациент-мужчина и его половая партнерша должны использовать адекватные методы контрацепции в ходе всего КИ и в течение 30 дней после его завершения
Критерии невключения	<p>Пациенты не могут быть включены в исследование, если присутствует любой из следующих критериев:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Повышенная чувствительность к рифаксимину или другим рифамицинам, или любому другому компоненту исследуемого ЛП или референтного ЛП.2. Прием пациентом любых антибактериальных ЛП, препаратов цинка, висмута, лоперамида, рацекадотрила, обволакивающих средств, прокинетиков в связи с настоящим эпизодом диареи

	<p>(допускается включение в КИ пациентов, принимавших до момента включения в исследование пробиотики и/или энтеросорбенты без уменьшения выраженности симптомов, что свидетельствует об отсутствии эффекта такой терапии к моменту включения в КИ).</p> <p>3. Прием антибактериальных препаратов в течение 30 дней, предшествующих данному эпизоду (для исключения антибиотик-ассоциированной диареи).</p> <p>4. Положительный результат экспресс-диагностики кала на вирусные инфекции: ротавирусы, аденоны, норовирусы.</p> <p>5. Клинические признаки тяжелой дегидратации (III и IV степени по классификации В. И. Покровского).</p> <p>6. Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ на момент включения пациента в КИ.</p> <p>7. Кровянистый характер стула.</p> <p>8. Известное или предполагаемое злокачественное новообразование на момент скрининга или в предшествующие 2 года, кроме полностью излеченного рака кожи <i>in situ</i>.</p> <p>9. Язва желудка или двенадцатиперстной кишки или острые эрозии, или желудочно-кишечное кровотечение, требующие неотложных мероприятий.</p> <p>10. Хронические воспалительные заболевания кишечника, кровотечения из прямой кишки.</p> <p>11. Состояние пациента, требующее проведения системной антибактериальной терапии (признаки сепсиса и т. д.).</p> <p>12. Нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) на скрининге.</p> <p>13. Тяжелое нарушение функции печени (уровень АЛТ, АСТ в 3 раза и более превышающий верхнюю границу нормы, и/или уровень общего билирубина в 1,5 раза и более превышающий верхнюю границу нормы).</p> <p>14. Наличие коло- либо илеостомы.</p> <p>15. Психические и/или неврологические заболевания с частичной или полной утратой дееспособности.</p> <p>16. Наличие или подозрение на наркотическую, алкогольную либо лекарственную зависимость.</p> <p>17. Сахарный диабет, ВИЧ-инфекция и другие заболевания, при которых, по мнению врача-исследователя, участие в КИ может представлять риск для пациента.</p> <p>18. Участие в другом КИ менее чем за 30 дней до скрининга.</p> <p>19. Беременность, период грудного вскармливания.</p> <p>20. Пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом, отказывающиеся применять эффективные методы контрацепции на протяжении всего КИ.</p> <p>21. Лечение иммуномодулирующими ЛП за 2 недели до скрининга.</p> <p>22. Неспособность пациента следовать процедурам протокола КИ, по мнению врача-исследователя.</p> <p>23. Выезд за пределы постоянного пребывания в</p>
--	--

	<p>предшествующие 7 дней в районы, эндемичные по холере и/или брюшному тифу, или проживание в таких районах.</p> <p>24. Любые заболевания, сопровождающиеся диареей (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия и др.).</p> <p>25. Известные гельминтозы на момент включения пациента в КИ</p>
Критерии исключения	<p>Пациент подлежит исключению из исследования при появлении следующих критериев:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Отказ пациента от участия в КИ. 2. Развитие НЯ или СНЯ, угрожающих жизни и здоровью пациента. 3. Ухудшение клинического состояния пациента, которое требует проведения соответствующей дополнительной терапии, не разрешенной в рамках настоящего протокола КИ (запрещенная сопутствующая терапия). 4. Отсутствие эффективности терапии. 5. Несоблюдение пациентом требований протокола КИ. 6. Диета с преимущественным содержанием продуктов, богатых клетчаткой и растительными волокнами 7. Наступление беременности
Запрещенная сопутствующая терапия	<p>На протяжении участия пациента в КИ запрещено применение следующих ЛП:</p> <ul style="list-style-type: none"> - любая антибактериальная терапия, кроме изучаемых ЛП; - любые пробиотики, пребиотики, эубиотики, симптоматические антидиарейные средства, в том числе препараты цинка, висмута, лоперамида, рацекадотрила, энтеросорбенты, обволакивающие средства, прокинетики
Основные параметры оценки эффективности	<p><i>Основной (первичный) параметр эффективности:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - частота наступления клинического излечения на 5-й день от начала антибактериальной терапии, определяемого как: <ul style="list-style-type: none"> а. отсутствие стула либо полностью оформленный стул за последние 48 ч, при отсутствии лихорадки (при этом могут оставаться другие кишечные симптомы); ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> б. отсутствие водянистого стула или не более двух эпизодов не полностью оформленного стула за последние 24 ч при отсутствии лихорадки и каких-либо других кишечных симптомов (за исключением незначительного газообразования или вздутия). <p><i>Вторичные параметры эффективности:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - частота наступления клинического излечения на 3-й и 7-й день от начала антибактериальной терапии; - скорость наступления клинического излечения на фоне антибактериальной терапии (количество часов от начала лечения до последнего эпизода неоформленного стула); - длительность температурной реакции, метеоризма, болей в животе (дни), оцениваемые по Дневнику пациента в течение 5–7 дней от начала лечения; - динамика изменения консистенции стула, оцениваемая по Дневнику пациента, в течение 5–7 дней от начала лечения;

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

	<ul style="list-style-type: none">- динамика частоты стула, оцениваемая по Дневнику пациента, ежедневно в течение 5–7 дней от начала лечения;- динамика показателей копрологического исследования на визите оценки эффективности по сравнению с исходными показателями на скрининге;- частота перевода на альтернативную схему антибактериальной терапии (что эквивалентно частоте клинической неэффективности рифаксимина);- частота повторных эпизодов острой диареи в 14-дневный период наблюдения после начала терапии. <p>Также запланирован <i>дополнительный вторичный параметр эффективности</i> — микробиологическая эффективность, которая будет определяться как наличие, по крайней мере, одного из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none">- инфекционный возбудитель, который был обнаружен в исходном бактериальном посеве кала и который является чувствительным к исследуемому ЛП, больше не обнаруживается в кале на фоне проводимого лечения;- отсутствие появления на фоне проводимого лечения инфекционного возбудителя, который не был обнаружен в исходном бактериальном посеве кала
Параметры безопасности	<ul style="list-style-type: none">- общая частота НЯ;- частота СНЯ;- частота НЯ, связанных с приемом исследуемого ЛП и референтного ЛП;- частота НЯ, которые привели к выбыванию пациента из КИ;- частота НЯ, ранее не описанных в инструкции по применению исследуемого ЛП / референтного ЛП
Дизайн клинического исследования	<p>Рандомизированное, слепое, контролируемое исследование терапевтической эквивалентности препаратов Рифаксимина в двух параллельных группах с промежуточным анализом.</p> <p>В КИ будут включены пациенты мужского и женского пола европеоидной расы в возрасте 18–65 лет (включительно). У пациентов должно быть зарегистрировано не менее 3 эпизодов неоформленного стула в течение 24 ч до рандомизации, и, по крайней мере, один из следующих симптомов кишечной инфекции: боль в животе (в том числе спазмы), тошнота, рвота, императивные позывы к дефекации, избыточное газообразование/ вздутие живота или тенезмы. Скрининг, рандомизация и начало терапии должны быть проведены в один и тот же день — день 0.</p> <p>В КИ планируется включить 180 пациентов, которые будут рандомизированы в 2 параллельные группы (по 90 человек в каждой). В каждой группе будет назначена одна из следующих схем терапии:</p> <p>Группа 1 — ЛП Рифаксимин в дозе 400 мг (1 таблетка) каждые 12 ч (2 раза в день) до 7 дней;</p> <p>Группа 2 — ЛП Альфа Нормикс® в дозе 400 мг (1 таблетка) каждые 12 ч (2 раза в день) до 7 дней.</p>

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

	<p>Длительность терапии пациентов будет определяться врачом-исследователем индивидуально в каждом случае в зависимости от процесса выздоровления: терапия может быть завершена на 5-й или 7-й дни (визит 2 или визит 3, соответственно). Визит контроля безопасности будет представлять собой телефонный звонок, который выполняется на (14 ± 2) день от начала терапии.</p> <p>Первую дозу ЛП пациенты должны принять в исследовательском центре на визите 0 (день 0) под наблюдением разоследленного фармацевта. Пациентам следует начать прием первой дозы ЛП после предоставления образцов кала.</p> <p>Далее, по усмотрению врача-исследователя, пациенты могут оставаться на терапии в стационаре либо будут получать терапию амбулаторно. Пациентам будут выданы ЛП в необходимом количестве. Всем пациентам будет выдан Дневник пациента, который необходимо заполнять ежедневно. Заполнение Дневника пациента включает регистрацию температуры тела, даты и времени приема каждой дозы ЛП, информацию о частоте и консистенции стула, симптомах кишечной инфекции (боль в животе или спазмы, тошнота, рвота, императивные позывы к дефекации, избыточное газообразование / вздутие живота или тенезмы).</p> <p>В дизайне данного КИ, по сравнению с рекомендациями FDA [1], исключена группа плацебо в связи с тем, что препараты рифаксимина ранее доказали свою эффективность в отношении зарегистрированных показаний в КИ. Использование группы плацебо в изучаемой популяции является неэтичным при наличии эффективного метода вмешательства</p>
Продолжительность исследования для пациента	<p>Скрининг, рандомизация и начало терапии будут проведены в один и тот же день 0 (визит 0).</p> <p>Период лечения, оценка эффективности терапии — день 0–5 (визиты 0–2) или день 0–7 (визиты 0–3). Длительность терапии будет определена врачом-исследователем индивидуально в каждом случае в зависимости от процесса выздоровления.</p> <p>Контроль безопасности (телефонный звонок) — день 14 ± 2 (визит 4).</p> <p>Общая продолжительность исследования для пациента составит не более (14 ± 2) дней (в случае без НЯ/СНЯ)</p>
Содержание визитов	<p>Скрининг, рандомизация и начало терапии. Визит 0 (день 0)</p> <p>С учетом острого характера исследуемой нозологии, возможно включение пациента в КИ на основании данных лабораторных, функциональных и инструментальных исследований, проведенных с момента появления симптомов до момента подписания ИС, что будет отражено в Информационном листке пациента.</p> <p>После подписания пациентом ИС на визите будут проводиться следующие процедуры:</p> <ul style="list-style-type: none"> - сбор демографических (возраст, пол, расовая принадлежность) и антропометрических (измерение массы тела, роста, расчет ИМТ)

	<p>данных;</p> <ul style="list-style-type: none">- сбор жалоб и анамнеза, в том числе информации о сопутствующей терапии;- оценка степени дегидратации и тяжести состояния пациента;- физикальное обследование;- измерение показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧДД);- термометрия;- регистрация ЭКГ в 12 отведениях;- экспресс-тесты кала на вирусные инфекции (ротавирусная, норовирусная, аденоовирусная инфекции);- сбор образцов кала для посева на патогенную микрофлору*;- копрологическое исследование кала (копограмма)*;- общий анализ крови (определение содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитарной формулы);- биохимический анализ крови (определение креатинина, глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ);- общий анализ мочи (определение цвета мочи, рН, удельного веса, прозрачности, наличия белка, глюкозы, билирубина, уробилиногена, кетоновых тел, эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, цилиндров);- тест на беременность (для женщин детородного возраста);- оценка критериев включения / невключения;- рандомизация пациентов в одну из двух групп и начало терапии;- выдача ЛП разосланным фармацевтом;- выдача и первое заполнение Дневника пациента;- регистрация НЯ/СНЯ. <p>Примечание — * Результаты посева кала на патогенную микрофлору и копограмма могут быть получены после начала антибактериальной терапии.</p> <p>Первую дозу ЛП пациент должен принять в исследовательском центре под наблюдением разосланного фармацевта. Пациентам следует начать прием первой дозы ЛП после предоставления образцов кала.</p> <p>Далее, по усмотрению врача-исследователя, пациенты могут оставаться на терапии в стационаре либо будут получать терапию амбулаторно. Пациенты должны принимать по 1 таблетке ЛП каждые 12 ч в течение 5–7 дней.</p> <p>Оценка эффективности. Визит 1 (день 3)</p> <p>На визите 1 будут проводиться следующие процедуры:</p> <ul style="list-style-type: none">- сбор жалоб, актуализация анамнеза, в том числе информации о сопутствующей терапии;- физикальное обследование;- оценка показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧДД);- термометрия;- оценка степени дегидратации и тяжести состояния пациента;
--	---

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">- оценка эффективности антибактериальной терапии;- оценка заполнения Дневника пациента;- регистрация НЯ/СНЯ;- оценка критериев исключения. |
|--|---|

Оценка эффективности. Визит 2 (день 5)

На визите 2 будут проводиться следующие процедуры:

- сбор жалоб, актуализация анамнеза, в том числе информации о сопутствующей терапии;
- физикальное обследование;
- оценка показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧДД);
- термометрия;
- оценка степени дегидратации и тяжести состояния пациента;
- оценка эффективности антибактериальной терапии;
- оценка заполнения Дневника пациента;
- регистрация НЯ/СНЯ;
- оценка критериев исключения.

В случае завершения терапии на 5-й день:

- общий анализ крови (определение содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитарной формулы);
- биохимический анализ крови (определение креатинина, глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ);
- общий анализ мочи (определение цвета мочи, рН, удельного веса, прозрачности, наличия белка, глюкозы, билирубина, уробилиногена, кетоновых тел, эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, цилиндров);
- копрологическое исследование кала (копрограмма)*;
- сбор образцов кала для посева на патогенную микрофлору*;
- сбор ЛП и расчет количества оставшегося ЛП, оценка комплаентности разоследленным фармацевтом.

Примечание — * Результаты посева кала на патогенную микрофлору и копрограмма могут быть получены после окончания антибактериальной терапии.

В случае завершения терапии на 5-й день пациент не должен приходить в исследовательский центр на визит 3 (день 7).

Оценка эффективности. Визит 3 (день 7)

На визите 3 будут проводиться следующие процедуры:

- сбор жалоб, актуализация анамнеза, в том числе информации о сопутствующей терапии;
- физикальное обследование;
- оценка показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧДД);
- термометрия;
- оценка степени дегидратации и тяжести состояния пациента;

	<ul style="list-style-type: none">- оценка заполнения Дневника пациента;- оценка эффективности антибактериальной терапии;- регистрация НЯ/СНЯ;- оценка критерии исключения. <p>В случае завершения терапии на 7-й день:</p> <ul style="list-style-type: none">- общий анализ крови (определение содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитарной формулы);- биохимический анализ крови (определение креатинина, глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ);- общий анализ мочи (определение цвета мочи, рН, удельного веса, прозрачности, наличия белка, глюкозы, билирубина, уробилиногена, кетоновых тел, эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, цилиндров);- сбор ЛП и расчет количества оставшегося ЛП, оценка комплаентности разосланным фармацевтом;- копрологическое исследование кала (копрограмма)*;- сбор образцов кала для посева на патогенную микрофлору*. <p>Примечание — * Результаты посева кала на патогенную микрофлору и копрограмма могут быть получены после окончания антибактериальной терапии.</p> <p>Контроль безопасности. Визит 4 (день 14 ± 2)</p> <p>Врач-исследователь осуществляет телефонный контакт с пациентом. Если пациент недоступен для контакта, должны быть предприняты адекватные действия по выяснению исхода заболевания (выздоровление, госпитализация в медицинское учреждение, развитие осложнений, смерть пациента).</p> <p>В момент телефонного звонка врач-исследователь осуществляет следующие процедуры:</p> <ul style="list-style-type: none">- сбор жалоб, актуализация анамнеза, в том числе информации о сопутствующей терапии;- регистрация НЯ/СНЯ;- регистрация исхода заболевания, включая повторные эпизоды диареи. <p>Незапланированный визит</p> <p>Если у пациента в ходе КИ будут выявлены НЯ/СНЯ, незавершенные на визите 4, то пациент <u>должен быть</u> приглашен в исследовательский центр на незапланированный визит. Объем обследований на незапланированном визите определяется врачом-исследователем.</p> <p>В любое время в ходе КИ по причинам, связанным с безопасностью, могут быть назначены один или несколько незапланированных визитов.</p> <p>Врач-исследователь должен предупредить пациента о дате и времени незапланированного(ых) визита(ов)</p>
Статистический анализ данных	Для статистической обработки данных будут использованы программное обеспечение Microsoft Office Excel и статистический

	<p>пакет R v. 4.0.</p> <p>Для контроля набора пациентов после завершения КИ 40 % пациентов от общего их числа будет проведен промежуточный анализ по эффективности и безопасности с заслеплением специалиста по биостатистике КИО без остановки набора пациентов.</p> <p>Для количественных данных будут приведены следующие результаты описательной статистики: n, Mean, SD, Median, SD, CV, Max и Min.</p> <p>Порядковые и качественные данные будут представлены в виде абсолютных и относительных частот.</p> <p>Для статистического анализа будут определены следующие 2 популяции:</p> <ul style="list-style-type: none">- mITT-популяция — будет включать всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы 1 дозу исследуемого ЛП для анализа безопасности*; <p>Примечание — *Данные визита 1, т.е. данные на 3-й день после приема примерно 4 доз ЛП, могут использоваться для применения метода LOCF для популяции mITT в случаях, когда данные о клиническом излечении отсутствуют;</p> <ul style="list-style-type: none">- полная популяция пациентов (PP) — будет включать в себя всех пациентов, завершивших КИ по протоколу. <p>Для разницы показателей эффективности терапии будет рассчитываться 90 % доверительный интервал с использованием Z-критерия с поправкой Йейтса. Если нижний и верхний доверительный интервал находится в диапазоне [-0,20; +0,20], можно утверждать, что исследуемый ЛП и референтный ЛП клинически эквивалентны. В соответствии с рекомендациями FDA [1], оценка сопоставимости ЛП будет проводиться при помощи методики двух односторонних тестов (TOST), при этом каждый тест будет проведен при одностороннем 5 % уровне значимости.</p> <p>В данном КИ предполагается оценить эффективность терапии по разнице частоты наступления клинического излечения на 5-й день от начала антибактериальной терапии в сравниваемых группах. При этом будет выполнена проверка гипотез о не меньшей эффективности. Сравнение будет проводиться при помощи одностороннего варианта Z-критерия с уровнем $p = 0,05$.</p> <p>Вторичные конечные точки эффективности (время до последнего неоформленного стула и микробиологический показатель эффективности) будут представлены в таблицах по группам терапии в наборах данных mITT и PP с соответствующей описательной статистикой. Сравнения между исследуемым ЛП и референтным ЛП будут проводиться на уровне значимости $\alpha = 0,05$.</p> <p>Отсутствующие (в связи с выбыванием пациентов) данные по первичной конечной точке будут рассматриваться с позиций «наихудшего возможного сценария»: если клиническое излечение</p>
--	--

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

	<p>не наступило к моменту выбывания, пациент будет считаться не достигшим клинического излечения.</p> <p>Все НЯ будут классифицированы с использованием терминов MedDRA по классам систем органов.</p> <p>Изменения по сравнению с исходным уровнем в клинических лабораторных тестах, показателях жизненно важных функций и физикальном осмотре будут суммироваться по группам терапии.</p> <p>Будет приведена описательная статистика базовых характеристик и антропометрических данных</p>
--	---

СОДЕРЖАНИЕ

СИНОПСИС ПРОТОКОЛА	5
ПЕРЕЧЕНЬ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ.....	20
ПОДПИСИ ПРОТОКОЛА	22
1 ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
1.1 ОПИСАНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РИФАКСИМИН	28
1.1.1 ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	29
1.1.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	31
1.2 ОПИСАНИЕ РЕФЕРЕНТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АЛЬФА НОРМИКС® И ОБОСНОВАНИЕ ЕГО ВЫБОРА.....	32
1.3 РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА	32
1.4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.....	33
1.5 ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЯ ОЖИДАЕМОЙ ПОЛЬЗЫ И ВОЗМОЖНОГО РИСКА.....	33
1.5.1 ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ	33
1.5.2 ПЕРЕДОЗИРОВКА	35
1.6 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	35
1.7 ВЫБОР ДОЗЫ, РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И ДЛЯТЕЛЬНОСТЬ ПРИЕМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА	36
1.8 УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
1.9 УЧАСТНИКИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2 ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.2 ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
3 ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	40
3.1 ОПИСАНИЕ ДИЗАЙНА И ПЛАНА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	40
3.2 ОСНОВНЫЕ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ, ОЦЕНИВАЕМЫЕ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ...	42
3.3 ОПИСАНИЕ ПРОЦЕДУР КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
3.3.1 СБОР ЖАЛОБ, АНАМНЕЗА, ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ	43
3.3.2 ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	44
3.3.3 ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ	44
3.3.4 ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ДЕГИДРАТАЦИИ.....	44
3.3.5 ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА	46
3.3.6 ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ	46
3.3.7 ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
3.4 ПРИСВОЕНИЕ РАНДОМИЗАЦИОННОГО КОДА	47
3.5 РАСКРЫТИЕ РАНДОМИЗАЦИОННОГО КОДА.....	49
4 ОТБОР И ИСКЛЮЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ	50
4.1 КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	50
4.2 КРИТЕРИИ НЕВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	51
4.3 КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	52
4.4 ПРАВИЛА УЧАСТИЯ В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ	53
4.5 РЕЖИМ КОНТРАЦЕПЦИИ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
4.6 РАЗРЕШЕННАЯ И ЗАПРЕЩЕННАЯ СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ	56
5 ПРОЦЕДУРЫ И ВИЗИТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
5.1 НАЧАЛО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ПОДПИСАНИЕ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ	57
5.2 СКРИНИНГ, РАНДОМИЗАЦИЯ И НАЧАЛО ТЕРАПИИ. ВИЗИТ 0 (ДЕНЬ 0).....	58
5.3 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ. ВИЗИТ 1 (ДЕНЬ 3)	60

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

5.4 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ. Визит 2 (день 5)	61
5.5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ. Визит 3 (день 7)	62
5.6 КОНТРОЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ. Визит 4 (день 14 ± 2)	63
5.7 ЗАВЕРШЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	64
6 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ	65
7 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ	67
7.1 ПАРАМЕТРЫ БЕЗОПАСНОСТИ.....	67
7.2 МЕДИЦИНСКИЕ СОБЫТИЯ В ПЕРИОД СКРИНИНГА	67
7.3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ЯВЛЕНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ	67
7.4 ОБЯЗАННОСТИ ВРАЧА-ИССЛЕДОВАТЕЛЯ	69
7.5 ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ НЯ	69
7.6 ОЦЕНКА ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ	70
7.7 ПРЕДПРИНИМАЕМЫЕ ДЕЙСТВИЯ	71
7.8 ОЦЕНКА ИСХОДА НЯ/СНЯ	71
7.9 БЕРЕМЕННОСТЬ ВО ВРЕМЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	71
7.10 ДОКУМЕНТАЛЬНОЕ ОФОРМЛЕНИЕ И СООБЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ / СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ	72
8 СТАТИСТИКА	75
8.1 ПЛАНИРУЕМОЕ КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ.....	75
8.2 ПЛАН СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ	75
8.3 СТАТИСТИЧЕСКИЕ ГИПОТЕЗЫ	77
9 УСЛОВИЯ ПЕРЕДАЧИ, УЧЕТА И ВОЗВРАТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ...	78
9.1 МАРКИРОВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	78
9.2 УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	79
9.3 ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	79
10 ПРЯМОЙ ДОСТУП К ПЕРВИЧНЫМ ДАННЫМ / ПЕРВИЧНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ .	81
11 ОБЕСПЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА	82
11.1 МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	82
11.2 АУДИТ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	84
11.3 ДОКУМЕНТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРОВЕДЕНИЕМ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	84
11.4 ПОПРАВКИ К ПРОТОКОЛУ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	85
11.5 СОБЛЮДЕНИЕ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	85
11.6 ИТОГОВЫЙ ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ	86
12 РЕГУЛЯТОРНЫЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	88
12.1 РАЗРЕШЕНИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	88
12.2 СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ	88
12.3 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА И ПРОЦЕДУРА ПОЛУЧЕНИЯ СОГЛАСИЯ НА УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ	88
12.4 Конфиденциальность сведений о пациентах.....	89
13 РАБОТА С ДАННЫМИ И ВЕДЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ	90
13.1 ПЕРВИЧНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ.....	90
13.2 ПРАВИЛА ЗАПОЛНЕНИЯ ЭИРК	91
13.3 СБОР ДАННЫХ В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ЦЕНТРЕ	91
13.4 ПЕРЕДАЧА ДАННЫХ ИЗ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА И ОБРАБОТКА ДАННЫХ.....	91
14 ФИНАНСИРОВАНИЕ И СТРАХОВАНИЕ	93
14.1 ФИНАНСИРОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	93
14.2 МАТЕРИАЛЬНАЯ КОМПЕНСАЦИЯ.....	93
14.3 СТРАХОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ	93
15 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНФОРМАЦИИ И ПУБЛИКАЦИЯ ДАННЫХ	94

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	95
ПРИЛОЖЕНИЕ А (ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ) ПЛАН ПРОЦЕДУР КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	97
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ) ФОРМА ДНЕВНИКА ПАЦИЕНТА	99
ПРИЛОЖЕНИЕ В (ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ) ФОРМА СООБЩЕНИЯ О БЕРЕМЕННОСТИ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ) ФОРМА СООБЩЕНИЯ О СЕРЬЕЗНОМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОМ ЯВЛЕНИИ.	107

ПЕРЕЧЕНЬ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

AUC _(0-t)	Площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема ЛП до последней определяемой концентрации во временной точке t
AUC _(0-∞)	Площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема ЛП до бесконечности
BCRP	Белок устойчивости рака молочной железы (Breast cancer resistance protein)
BSEP	Экспортирующая помпа желчных кислот (Bile salt export pump)
C _{max}	Максимальная плазменная концентрация
CV	Коэффициент вариации (Coefficient of variation)
CYP1A2	Подсемейство семейства CYP1 цитохрома P450
CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1	Подсемейства семейства CYP2 цитохрома P450
CYP3A4	Подсемейство семейства CYP3 цитохрома P450
EMA	Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств (European medical agency)
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration)
GCP	Надлежащая клиническая практика (Good clinical practice)
IWRS	Система интерактивной интернет-рандомизации (Interactive web randomization system)
LOCF	Использование последнего доступного результата (Last observation carried forward)
Max	Максимальное значение
Mean	Среднее арифметическое значение
MedDRA	Медицинский словарь для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
Median	Медиана
Min	Минимальное значение
mITT	Модифицированная популяция, сформированная в соответствии с назначенным вмешательством (Modified intent-to-treat (mITT) population)
MRP2	Белок 2-го типа, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (Multidrug resistance associated protein 2)
MRP4	Белок 4-го типа, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (Multidrug resistance associated protein 4)
PP	Пациенты, завершившие исследование по протоколу (Per protocol)
SD	Стандартное отклонение среднего результата (Standard deviation)
SUSAR	Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция (Suspected unexpected serious adverse reaction)
TOST	Методика двух односторонних тестов (Two one-sided tests)
АД	Артериальное давление

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
 Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
 «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
 Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕЭК	Евразийская экономическая комиссия
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИМТ	Индекс массы тела
ИС	Информированное согласие
КИ	Клиническое исследование
КИО	Контрактно-исследовательская организация
ЛП	Лекарственный препарат
ЛЭК	Локальный этический комитет
МНН	Международное непатентованное название
МНО	Международное нормализованное отношение
МПК90	Минимальная подавляющая концентрация антибиотика, к которой чувствительно 90 % штаммов исследуемых микроорганизмов
НР	Нежелательная реакция
НЯ	Нежелательное явление
ОКИ	Острые кишечные инфекции
ПС	Провизорская служба
РНК	Рибонуклеиновая кислота
САД	Систолическое артериальное давление
СНР	Серьезная нежелательная реакция
СНЯ	Серьезное нежелательное явление
СОП	Стандартная операционная процедура
УИН	Уникальный идентификационный номер
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЩФ	Щелочная фосфатаза
эИРК	Электронная индивидуальная регистрационная карта
ЭКГ	Электрокардиограмма

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

ПОДПИСИ ПРОТОКОЛА
ПОДПИСЬ СПОНСОРА ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

«Многоцентровое, слепое, рандомизированное клиническое исследование, проводимое в параллельных группах, для оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности таблетированных препаратов Рифаксимина в дозе 400 мг при лечении пациентов с диареей предположительно инфекционного генеза»

АО «ПРО.МЕД.ЦС»

Мусиалек Иржи

Директор

Подпись: _____

Дата: ____ / ____ 20____ г.

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

ПОДПИСЬ ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

«Многоцентровое, слепое, рандомизированное клиническое исследование, проводимое в параллельных группах, для оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности таблетированных препаратов Рифаксимина в дозе 400 мг при лечении пациентов с диареей предположительно инфекционного генеза»

Главный исследователь:

Должность:

Адрес исследовательского центра:

Телефон: _____

Я прочитал(а) все страницы протокола клинического исследования, спонсором которого является АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия, и согласен (согласна) с тем, что он содержит всю информацию, необходимую для проведения этого исследования. Я буду проводить исследование, как описано в этом протоколе, и соблюдать все сроки и условия, указанные в нем. Я подтверждаю, что буду проводить исследование в соответствии с действующим законодательством, Хельсинкской декларацией, Правилами и Принципами надлежащей клинической практики. Я также ручаюсь, что исследователь(ли) и другие лица, участвующие в исследовании, будут проводить его в соответствии с этими документами.

Подпись: _____

Дата: ____ / ____ 20____г.

ПОДПИСИ СОИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

«Многоцентровое, слепое, рандомизированное клиническое исследование, проводимое в параллельных группах, для оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности таблетированных препаратов Рифаксимина в дозе 400 мг при лечении пациентов с диареей предположительно инфекционного генеза»

Я прочитал(а) данный протокол и согласен (согласна), что в нем содержится вся необходимая информация для проведения этого исследования. Я буду проводить это исследование так, как указано в протоколе клинического исследования. Я подтверждаю, что буду проводить исследование в соответствии с действующим законодательством, Хельсинкской декларацией, Правилами и Принципами надлежащей клинической практики.

Исследователь:

Должность: _____

Подпись: _____

Дата: ____ / ____ 20__ г.

Исследователь:

Должность: _____

Подпись: _____

Дата: ____ / ____ 20__ г.

Исследователь:

Должность: _____

Подпись: _____

Дата: ____ / ____ 20__ г.

Исследователь:

Должность: _____

Подпись: _____

Дата: ____ / ____ 20__ г.

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

ПОДПИСЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЯ
КОНТРАКТНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

«Многоцентровое, слепое, рандомизированное клиническое исследование, проводимое в параллельных группах, для оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности таблетированных препаратов Рифаксимина в дозе 400 мг при лечении пациентов с диареей предположительно инфекционного генеза»

Представитель Контрактно-исследовательской организации ООО «Ифар»:

Директор КИО ООО «Ифар»

Ларченко Валентин Владимирович, канд. мед. наук

Телефон: +7 (3822) 24-87-13

Подпись: _____

Дата: _____ / _____ 20____ г.

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

ПОДПИСЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЯ СЛУЖБЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА
КОНТРАКТНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

«Многоцентровое, слепое, рандомизированное клиническое исследование, проводимое в параллельных группах, для оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности таблетированных препаратов Рифаксимина в дозе 400 мг при лечении пациентов с диареей предположительно инфекционного генеза»

Представитель службы обеспечения качества
Контрактно-исследовательской организации ООО «Ифар»:
Начальник службы обеспечения качества КИО ООО «Ифар»
Косов Геннадий Геннадьевич
Телефон: +7 (3822) 24-87-13

Настоящий протокол клинического исследования проверен на достаточность информации и соответствие требованиям Правил и Принципов надлежащей клинической практики.

Подпись: _____

Дата: ____ / ____ 20____ г.

1 ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОКИ — полиэтиологичная группа инфекционных заболеваний, сопровождающихся интоксикацией, нарушением моторики ЖКТ с развитием диареи, а иногда рвоты и обезвоживания. Ведущим клиническим проявлением кишечных инфекций является диарея — учащение акта дефекации свыше трех раз в течение 24 ч с нарушением консистенции каловых масс и появлением в ряде случаев патологических примесей.

Этиологическая структура ОКИ чрезвычайно разнообразна, этиопатогенами могут быть бактерии (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Yersinia spp.*, *Proteus spp.*), вирусы (*Adenovirus spp.*, *Rotavirus spp.*, *Norovirus spp.*), простейшие (*Entamoeba spp.*, *Balantidium spp.*, *Giardia spp.*) и гельминты.

При подтверждении бактериальной природы ОКИ обязательным является назначение противомикробных ЛП. Физиологические особенности инфекции ЖКТ определяют выбор антибактериального ЛП и путь его введения. По сравнению с препаратами системного действия местные (невссасывающиеся) антибиотики обладают рядом преимуществ: эффектом непосредственного воздействия на очаг инфекции, низкой частотой системных побочных эффектов, отсутствием лекарственного взаимодействия, а также низким риском развития резистентных штаммов [2].

В 2008 г. в России появился новый невссасывающийся (кишечный) антибактериальный ЛП Альфа Нормикс® (рифаксимин) — полуисинтетический антибиотик группы рифамицина. Препарат был получен в результате экспериментального синтеза в 1982 г. компанией «Alfa Wassermann SpA» (Bologna, Италия), в 1987 г. появился на фармацевтическом рынке Италии [3].

Рифаксимин обладает антибактериальной активностью широкого спектра действия в отношении кишечных патогенных микроорганизмов, топическим кишечным действием и минимальной системной абсорбцией. Показания к применению рифаксимина достаточно разнообразные: инфекции ЖКТ, вызываемые бактериями, чувствительными к рифаксимину, острые инфекции ЖКТ, диарея путешественников, синдром избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печеночная энцефалопатия, симптоматический неосложненный дивертикулёт ободочной кишки, хронический колит [4].

Планируемое КИ направлено на изучение терапевтической эквивалентности исследуемого ЛП Рифаксимин, 400 мг, таблетки, «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика, и референтного ЛП Альфа Нормикс®, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, «Альфасигма С.п.А.», Италия. Данный вид исследования выбран на основании

характеристик фармакокинетики данного препарата локального действия с доказанным всасыванием менее 1 % при приеме внутрь. При этом доказанная терапевтическая эквивалентность позволит сделать вывод о том, что ожидаемые эффективность и безопасность исследуемого ЛП сопоставимы с такими же характеристиками референтного ЛП, что является обязательным условием выхода ЛП на фармацевтический рынок.

1.1 Описание исследуемого лекарственного препарата Рифаксимин

MНН: рифаксимин.

Лекарственная форма: таблетки.

Действующее вещество: рифаксимин — 400,00 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая РН 112 — 110,90 мг, глицерол дистеарат — 48,00 мг, кремнезем коллоидный безводный — 20,40 мг, тальк — 10,20 мг, натрия крахмалгликолат тип А — 4,50 мг, магния стеарат (высший сорт) — 6,00 мг.

Описание: продолговатые таблетки оранжевого цвета в крапинку с глубокой риской на одной стороне и мелкой риской на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-рифамицин.

Форма выпуска

Первичная упаковка: блистер из формовочной фольги ОПА/Ал/ПВХ // Алюминиевая закрывающая фольга. В каждом блистере содержится 7 таблеток.

Вторичная упаковка: картонная пачка.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25 °C.

Срок годности: 1,5 года.

Рифаксимин

Химическое название: [2S-(2R*,16Z,18E,20R*,21R*,22S*,23S*,24S*,25R*,26S*,27R*,28E)]-25-(Ацетилокси)-5,6,21,23-тетрагидрокси-27-метокси-2,4,11,16,20,22,24,26-октаметил-2,7- (эпоксипентадека[1,11,13]триенимино)бензофуро[4,5-е]пиридо[1,2-а]бензимидазол-1,15(2H)-дион.

Эмпирическая формула: C₄₃H₅₁N₃O₁₁.

Структурная формула рифаксимина представлена на рисунке 1.

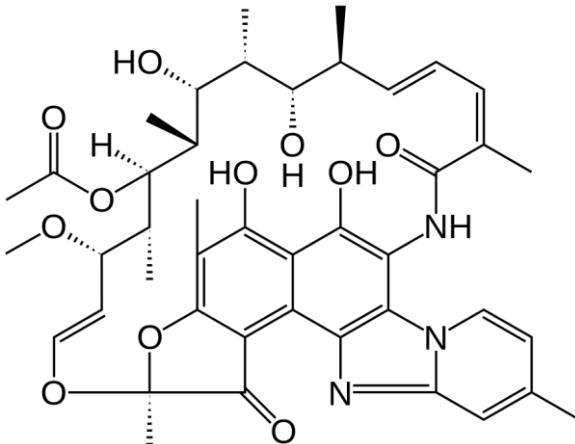


Рисунок 1 — Структурная формула рифаксимина

1.1.1 Фармакодинамические свойства

Рифаксимин — антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина. Как и другие представители этой группы, необратимо связывает β -субъединицы фермента бактерий ДНК-зависимой РНК-полимеразы и, следовательно, ингибирует синтез РНК и белков бактерий.

В результате необратимого связывания с ферментом, рифаксимин проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. Препарат обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий.

Широкий антибактериальный спектр рифаксимина способствует снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки, которая обусловливает некоторые патологические состояния.

Препарат снижает:

- образование бактериями аммиака и других токсических соединений, которые в случае тяжелого заболевания печени, сопровождающегося нарушением процесса детоксикации, играют роль в патогенезе печеночной энцефалопатии;
- повышенную пролиферацию бактерий при синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике;
- присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий, которые могут вызывать воспаление внутри и вокруг дивертикулярного мешка и, возможно, играют ключевую роль в развитии симптомов и осложнений дивертикулярной болезни;
- антигенный стимул, который при наличии генетически обусловленных дефектов в

иммунорегуляции слизистой и/или в защитной функции, может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника;

- риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Механизм резистентности

Развитие резистентности к рифаксимину обусловлено обратимым повреждением гена *groB*, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Встречаемость резистентных субпопуляций среди бактерий, выделенных у пациентов с диареей путешественника, была очень низкой.

По данным клинических исследований, трехдневный курс терапии рифаксимином у пациентов с диареей путешественника не сопровождался появлением резистентных грамположительных (энтерококков) и грамотрицательных (кишечная палочка) бактерий.

При повторном применении рифаксимина в высоких дозах у здоровых добровольцев и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника резистентные к рифаксимину штаммы появились, однако, они не колонизировали ЖКТ и не вытесняли рифаксимин-чувствительные штаммы.

При прекращении терапии резистентные штаммы быстро исчезали. Экспериментальные и клинические данные позволяют предполагать, что применение рифаксамина у пациентов с диареей путешественника и скрытой инфекцией *Mycobacterium tuberculosis* и *Neisseria meningitidis* не будет сопровождаться отбором рифампицин-резистентных штаммов.

Чувствительность

Тестирование чувствительности *in vitro* не может использоваться для определения чувствительности или резистентности бактерий к рифаксимину. В настоящее время клинических данных недостаточно, чтобы установить предельные значения для оценки тестов на чувствительность. Рифаксимин оценивали *in vitro* в отношении возбудителей диареи путешественника из четырех регионов мира: энтеротоксигенных и энteroагрегативных штаммов *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, нехолерных вибрионов, *Plesiomonas spp.*, *Aeromonas spp.* и *Campylobacter spp.* Показатель МПК90 для выделенных штаммов составил 32 мкг/мл, и этот уровень легко достижим в просвете кишечника в результате высокой концентрации рифаксамина в фекалиях. Поскольку рифаксимин в полиморфной форме альфа обладает низкой всасываемостью из ЖКТ и действует местно в просвете кишечника, то он может быть клинически неэффективен в отношении

инвазивных бактерий, даже если эти бактерии чувствительны к нему *in vitro*.

1.1.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Рифаксимин в полиморфной форме альфа практически не всасывается при приеме внутрь (менее 1 %). При повторном применении терапевтических доз у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой оболочкой кишечника (воспалительные заболевания кишечника) концентрация в плазме очень низкая (менее 10 нг/мл). При применении препарата через 30 мин после приема жирной пищи отмечали не имеющее клинической значимости повышение системного всасывания рифаксимина.

Распределение

Рифаксимин умеренно связывается с белками плазмы. Связь с белками у здоровых добровольцев составляет 67,5 %, а у пациентов с печеночной недостаточностью — 62 %.

Метаболизм

Анализ кала продемонстрировал, что рифаксимин обнаруживается в виде неизмененной молекулы, что указывает на отсутствие деградации или метаболизма во время прохождения через ЖКТ.

В исследовании с использованием радиомеченого рифаксимина количество рифаксимина, обнаруживаемое в моче, составило 0,025 % от введенной дозы, при этом менее 0,01 % дозы определялось в виде 25-дезацетилрифаксимина, единственного метаболита рифаксимина, идентифицированного у человека.

Выведение

Выводится из организма в неизмененном виде кишечником (96,9 % от принятой дозы).

Выведение почками ^{14}C -рифаксимина не превышает 0,4 % от введенной дозы. Системная экспозиция нелинейная, дозозависимая, что сопоставимо с всасыванием рифаксимина, возможно, ограниченным скоростью растворения.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Нет клинических данных о применении рифаксимина при почечной недостаточности.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Системная экспозиция у пациентов с печеночной недостаточностью превышает таковую у здоровых добровольцев. Повышение системной экспозиции у этих пациентов

следует рассматривать в свете локального действия рифаксимина в кишечнике и его низкой системной биодоступности, а также имеющихся данных по безопасности рифаксимина у пациентов с циррозом печени. В связи с этим коррекция дозы не рекомендуется, поскольку рифаксимин оказывает местное действие.

Дети

Фармакокинетика рифаксимина у детей не изучалась.

1.2 Описание референтного лекарственного препарата Альфа Нормикс® и обоснование его выбора

Торговое название: Альфа Нормикс®, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, «Альфасигма С.п.А.», Италия.

MНН: рифаксимин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Действующее вещество: рифаксимин — 400,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, тип 102, глицерил дистеарат, карбоксиметилкрахмал натрия, тип А, кремния диоксид коллоидный, тальк.

Вспомогательные вещества пленочной оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (E171), пропиленгликоль, динатрия эдетат, краситель железа оксид красный (E172).

Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-рифамицин.

Форма выпуска: по 14 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПЭ/ПВДХ, приваренного к алюминиевой фольге. 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25 °C.

Срок годности: 3 года.

В качестве референтного ЛП будет использован ЛП Альфа Нормикс®, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, «Альфасигма С.п.А.», Италия, так как:

- в составе сравниваемых ЛП присутствует одинаковое действующее вещество рифаксимин в одинаковой дозе 400 мг;

- для референтного ЛП доказана клиническая эффективность и безопасность.

1.3 Результаты доклинических исследований лекарственного препарата

Результаты доклинических исследований рифаксимина подробно представлены в Брошюре исследователя и Литературном обзоре.

1.4 Результаты клинических исследований лекарственного препарата

Результаты клинических исследований рифаксимина подробно представлены в Брошюре исследователя и Литературном обзоре.

1.5 Оценка соотношения ожидаемой пользы и возможного риска

В ходе КИ будет осуществляться бесплатное лекарственное обеспечение пациентов ЛП Рифаксимин, 400 мг, таблетки, и ЛП Альфа Нормикс®, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Пациентам будут выданы ЛП в необходимом количестве.

Пациенты в результате проведенного обследования получат достоверную информацию о состоянии своего здоровья (в рамках проведенных исследований).

Регистрация ЭКГ представляет собой безопасное обследование, но в некоторых случаях может появиться сыпь или раздражение на коже в местах нанесения геля и размещения электродов для ЭКГ. Некоторым пациентам, возможно, будет необходимо удалить небольшие участки волос на груди для правильного присоединения электродов для ЭКГ.

Пациентов необходимо предупредить, что, несмотря на незначительное всасывание рифаксимина (менее 1 %), он может вызывать окрашивание мочи в красноватый цвет: это обусловлено активным веществом рифаксимина, который, как и большинство антибиотиков этого ряда (рифамицины), имеет красновато-оранжевую окраску.

В случае появления головокружения и сонливости при применении ЛП, пациентам следует воздержаться от управления транспортным средством и от выполнения деятельности, требующей повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

После приема исследуемого или референтного ЛП у пациента могут возникнуть НР. В большинстве случаев данные НР являются кратковременными и не требуют дополнительного лечения. Далее изложены известные побочные действия ЛП, содержащего рифаксимин.

1.5.1 Побочное действие

Побочные эффекты классифицированы по частоте встречаемости следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны сердца: нечасто — ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто — «приливы» крови к коже лица, повышение АД.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения; частота неизвестна — тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна — анафилактические реакции, гиперчувствительность, анафилактический шок, отек горлани.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто — снижение аппетита, дегидратация.

Психические нарушения: нечасто — патологические сновидения, депрессивное настроение, бессонница, нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль; нечасто — гипестезия, мигрень, парестезия, сонливость, головная боль в области пазух носа; частота неизвестна — предобморочное состояние, возбуждение.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто — диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и внутреннего лабиринта: нечасто — боль в ухе, системное головокружение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — одышка, сухость в горле, заложенность носа, боль в ротоглотке, кашель, ринорея.

Желудочно-кишечные нарушения: часто — вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, тенезмы, рвота, позывы на дефекацию; нечасто — боль в верхней части живота, асцит, диспепсия, нарушение моторики ЖКТ, выделение слизи и крови со стулом, сухость губ, «твёрдый» стул, агевзия; частота неизвестна — изжога.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — повышение активности АСТ; частота неизвестна — нарушение печеночных функциональных тестов.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — глюкозурия, полиурия, поллакиурия, гематурия, протеинурия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — сыпь, высыпания и экзантемы, солнечный ожог; частота неизвестна — ангионевротический отек, аллергический дерматит, эксфолиативный дерматит, экзема, эритема, зуд, пурпур, крапивница, эритематозная сыпь, эритема ладоней, зуд половых органов.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто — боль в спине, мышечный спазм, мышечная слабость, миалгия, боль в шее.

Инфекции и инвазии: нечасто — кандидоз, простой герпес, назофарингит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей; частота неизвестна — клостридиальная инфекция.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто — полименорея.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто — лихорадка; нечасто — астения, боль и неприятные ощущения неопределенной локализации, озноб, холодный пот, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, гипергидроз, отек лица, усталость.

Лабораторные и инструментальные данные: изменение МНО.

1.5.2 Передозировка

По данным КИ, у пациентов с диареей путешественника дозы рифаксимина до 1800 мг/день хорошо переносились.

Даже у пациентов с нормальной бактериальной флорой кишечника рифаксимин в дозе до 2400 мг/день в течение 7 дней не вызывал неблагоприятных симптомов. При случайной передозировке показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

1.6 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Отсутствует опыт применения рифаксимина у пациентов, получающих другой антибактериальный препарат из группы рифамицина для лечения системной бактериальной инфекции.

Исследования *in vitro* показывают, что рифаксимин не ингибирует изоферменты системы цитохрома Р-450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) и не индуцирует CYP1A2 и CYP2B6, но является слабым индуктором CYP3A4.

КИ лекарственного взаимодействия свидетельствуют, что у здоровых добровольцев рифаксимин не оказывает значительного влияния на фармакокинетику лекарственных средств, метаболизирующихся с участием CYP3A4.

У пациентов с нарушением функции печени нельзя исключить, что рифаксимин может снизить экспозицию лекарственных средств, субстратов CYP3A4 (например, варфарин, противоаритмические, противосудорожные и т.д.) при одновременном применении с ними, так как при печеночной недостаточности имеет более высокую системную экспозицию по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов, получавших варфарин и рифаксимин, наблюдалось как повышение, так и снижение МНО (в некоторых случаях с эпизодами кровотечений). Если совместный прием препаратов необходим, следует проводить тщательный мониторинг МНО в начале и по окончании лечения рифаксимином. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может понадобиться подбор дозы пероральных антикоагулянтов.

Исследования *in vitro* позволяют предполагать, что рифаксимин является умеренным субстратом Р-гликопротеина и метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4.

Неизвестно, повышают ли системную экспозицию рифаксимина лекарственные средства, которые ингибируют CYP3A4 при одновременном применении с ним.

У здоровых добровольцев совместный прием разовой дозы циклоспорина (600 мг), мощного ингибитора Р-гликопротеина, и разовой дозы рифаксимина (550 мг) приводил к 83-кратному и 124-кратному увеличению средних значений параметров C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ рифаксимина. Клиническая значимость такого повышения для системного воздействия не известна.

Потенциальные взаимодействия рифаксимина с другими лекарственными средствами, которые выводятся из клетки с помощью Р-гликопротеина или других транспортных белков (MRP2, MRP4, BCRP, BSEP), маловероятны.

1.7 Выбор дозы, режим дозирования и длительность приема лекарственного препарата

Во время КИ пациенты будут принимать исследуемый ЛП Рифаксимин, 400 мг, таблетки, в дозе 400 мг (1 таблетка) каждые 12 ч (2 раза в день) до 7 суток, референтный ЛП Альфа Нормикс[®], 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, — в дозе 400 мг (1 таблетка) каждые 12 ч (2 раза в день) до 7 суток.

Длительность КИ, дозы ЛП и режим дозирования были определены с учетом:

- инструкции по медицинскому применению ЛП Альфа Нормикс[®], 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой;
- срока доказательства «не меньшей эффективности» терапии ЛП рифаксимина (не более 7 дней);
- минимизации риска для пациентов-участников КИ.

1.8 Условия проведения клинического исследования

Данное КИ фазы III будет выполняться в соответствии с протоколом КИ; этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [5]; ICH Guideline for Good Clinical Practice [6]; Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС, утвержденными Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 [7]; Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 [8]; Правилами

надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, утвержденными Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 [9]; Руководством по проведению клинических исследований лекарственных средств (под редакцией А.Н. Миронова) [10]; Руководством по экспертизе лекарственных средств (под редакцией А.Н. Миронова) [11].

Проведение КИ регламентируется также действующим законодательством РФ:

- Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [12];
- Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [13];
- Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [14];
- Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 200н [15];
- Типовыми правилами обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 13.09.2010 № 714 [16].

1.9 Участники клинического исследования

Участниками КИ будут являться пациенты мужского и женского пола европеоидной расы в возрасте от 18 до 65 лет включительно, имеющие острую диарею предположительно инфекционного генеза со сроком давности не более 72 ч на момент randomизации. Также у пациентов должен присутствовать, как минимум, трехкратный неоформленный стул в течение 24 ч до randomизации, и один из следующих признаков кишечной инфекции:

- боль в животе (в том числе спастического характера);
- тошнота;
- рвота;
- императивные позывы к дефекации;
- избыточное газообразование / вздутие живота;
- тенезмы.

Планируемое число скринируемых пациентов составляет 234 человека, из них будет randomизировано 180 пациентов, которые будут разделены на 2 параллельные группы (по 90 человек в каждой). В каждой группе будет назначена одна из следующих схем терапии:

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

Группа 1 — ЛП Рифаксимин в дозе 400 мг (1 таблетка) каждые 12 ч (2 раза в день)
до 7 дней;

Группа 2 — ЛП Альфа Нормикс[®] в дозе 400 мг (1 таблетка) каждые 12 ч (2 раза в день) до 7 дней.

2 ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Цель исследования

Доказательство терапевтической эквивалентности исследуемого ЛП референтному ЛП, а также оценка показателей эффективности и безопасности ЛП Рифаксимин, 400 мг, таблетки, «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика, в сравнении с ЛП Альфа Нормикс®, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, «Альфасигма С.п.А.», Италия, при лечении пациентов с диареей предположительно инфекционного генеза.

2.2 Задачи исследования

1. Оценить частоту наступления клинического излечения на 3-й, 5-й и 7-й дни от начала терапии.
2. Оценить скорость наступления клинического излечения (количество часов от начала терапии до последнего эпизода жидкого стула).
3. Оценить скорость исчезновения температурной реакции, метеоризма, болей в животе (дни) по Дневнику пациента в течение 5–7 дней от начала терапии.
4. Оценить динамику изменения консистенции стула по Дневнику пациента в течение 5–7 дней от начала терапии.
5. Оценить динамику частоты стула по Дневнику пациента, ежедневно в течение 5–7 дней от начала терапии.
6. Оценить динамику показателей копрологического исследования на визите оценки эффективности по сравнению с исходными показателями на скрининге.
7. Оценить частоту перевода на альтернативную схему антибактериальной терапии (при неэффективности препаратов Рифаксимина).
8. Оценить микробиологический показатель эффективности антибактериальной терапии на 5-й или 7-й дни от начала терапии.
9. Оценить общую частоту НЯ.
10. Оценить частоту СНЯ.
11. Оценить частоту НЯ, связанных с применением исследуемого ЛП и референтного ЛП.
12. Оценить частоту НЯ, которые привели к выбыванию пациента из исследования.
13. Оценить частоту НЯ, ранее не описанных в инструкции по применению исследуемого ЛП / референтного ЛП.

3 ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Описание дизайна и плана клинического исследования

Данное КИ является рандомизированным, слепым, контролируемым исследованием терапевтической эквивалентности препаратов Рифаксимина в двух параллельных группах с промежуточным анализом. План процедур КИ представлен в Приложении А.

В КИ будут включены пациенты мужского и женского пола европеоидной расы в возрасте 18–65 лет (включительно). У пациентов должно быть зарегистрировано не менее 3 эпизодов неоформленного стула в течение 24 ч до рандомизации, и, по крайней мере, один из следующих симптомов кишечной инфекции: боль в животе (в том числе спазмы), тошнота, рвота, императивные позывы к дефекации, избыточное газообразование / вздутие живота или тенезмы.

В КИ планируется включить 180 пациентов, которые будут рандомизированы в 2 параллельные группы (по 90 человек в каждой). В каждой группе будет назначена одна из следующих схем терапии:

Группа 1 — ЛП Рифаксимин в дозе 400 мг (1 таблетка) каждые 12 ч (2 раза в день) до 7 дней;

Группа 2 — ЛП Альфа Нормикс[®] в дозе 400 мг (1 таблетка) каждые 12 ч (2 раза в день) до 7 дней.

Длительность терапии пациентов будет определяться врачом-исследователем индивидуально в каждом случае в зависимости от процесса выздоровления: терапия может быть завершена на 5-й или 7-й дни (визит 2 или визит 3, соответственно). Визит контроля безопасности будет представлять собой телефонный звонок, который выполняется на (14 ± 2) день от начала терапии.

Первую дозу ЛП пациент должен принять в исследовательском центре на визите 0 (день 0) под наблюдением разослепленного фармацевта. Пациентам следует начать прием первой дозы ЛП после предоставления образцов кала.

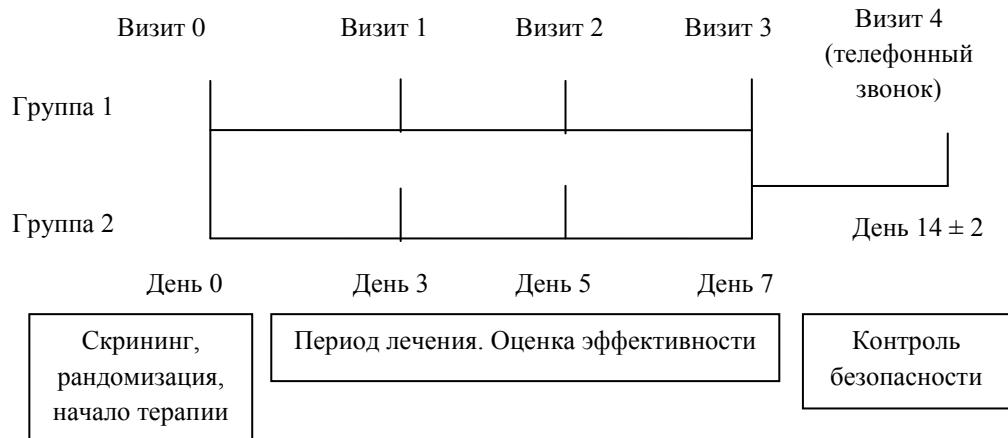
Далее, по усмотрению врача-исследователя, пациенты могут оставаться на терапии в стационаре либо будут получать терапию амбулаторно. Пациентам будут выданы ЛП в необходимом количестве. Всем пациентам будет выдан Дневник пациента, который необходимо заполнять ежедневно. Заполнение Дневника пациента начинается в 0-й день исследования и заканчивается во время последнего визита в исследовательский центр. Заполнение Дневника пациента включает регистрацию температуры тела (утром и

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
 Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
 Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

вечером), даты и времени приема каждой дозы ЛП, информацию о частоте и консистенции стула, симптомах кишечной инфекции (боль в животе или спазмы, тошнота, рвота, императивные позывы к дефекации, избыточное газообразование/ вздутие живота или тенезмы). Форма Дневника пациента представлена в Приложении Б.

В дизайне данного КИ, по сравнению с рекомендациями FDA [1], исключена группа плацебо в связи с тем, что препараты рифаксимина ранее доказали свою эффективность в отношении зарегистрированных показаний в КИ. Использование группы плацебо в изучаемой популяции является неэтичным при наличии эффективного метода вмешательства.

Скрининг, рандомизация и начало терапии будут проведены в один и тот же день 0 (визит 0). Период лечения, оценка эффективности терапии — день 0–5 (визиты 0–2) или день 0–7 (визиты 0–3). Контроль безопасности (телефонный звонок) будет осуществлен в день 14 ± 2 (визит 4). Общая продолжительность исследования для пациента составит не более (14 ± 2) дней (в случае без НЯ/СНЯ). Дизайн КИ и сокращенный график его оценки представлен на рисунке 2.



Процедуры КИ	Скрининг/ рандомизация/ начало терапии	Период лечения. Оценка эффективности			Контроль безопасности
Визиты	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Дни	День 0	День 3	День 5	День 7	День 14 ± 2
Подписание ИС	X				
Сбор анамнеза	X	X	X	X	X
Оценка показателей жизненно важных функций	X	X	X	X	
Физикальное обследование	X	X	X	X	
Первичные параметры эффективности		X	X	X	
Вторичные параметры эффективности		X	X	X	
Регистрация НЯ/СНЯ	X	X	X	X	X
Лабораторные тесты	X			X	

Рисунок 2 — Дизайн КИ и сокращенный график его оценки

3.2 Основные и дополнительные параметры, оцениваемые в ходе исследования

Основной (первичный) параметр эффективности:

- частота наступления клинического излечения на 5-й день от начала антибактериальной терапии, определяемого как:

а. отсутствие **стула** либо **полностью оформленный стул** за последние 48 ч, при отсутствии лихорадки (при этом могут оставаться другие кишечные симптомы);

ИЛИ

б. отсутствие **водянистого стула** или не более двух эпизодов **не полностью оформленного стула** за последние 24 ч при отсутствии лихорадки и каких-либо других кишечных симптомов (за исключением незначительного газообразования или вздутия).

Вторичные параметры эффективности:

- частота наступления клинического излечения на 3-й и 7-й день от начала антибактериальной терапии;

- скорость наступления клинического излечения на фоне антибактериальной терапии (количество часов от начала лечения до последнего эпизода неоформленного стула);

- длительность температурной реакции, метеоризма, болей в животе (дни), оцениваемые по Дневнику пациента в течение 7 дней от начала лечения;

- динамика изменения консистенции стула, оцениваемая по Дневнику пациента, в течение 7 дней от начала лечения;

- динамика частоты стула, оцениваемая по Дневнику пациента, ежедневно в течение 7 дней от начала лечения;

- динамика показателей копрологического исследования на визите оценки эффективности по сравнению с исходными показателями на скрининге;

- частота перевода на альтернативную схему антибактериальной терапии (что эквивалентно частоте клинической неэффективности рифаксимина);

- частота повторных эпизодов острой диареи в 14-дневный период наблюдения после начала терапии.

Также запланирован *дополнительный вторичный параметр эффективности* — микробиологическая эффективность. Отсутствие микробиологической эффективности будет определяться как наличие, по крайней мере, одного из следующих признаков:

- отсутствие элиминации возбудителя, который был обнаружен в исходном бактериальном посеве кала и к которому чувствителен исследуемый ЛП на фоне проводимого лечения (наличие возбудителя);
- появление на фоне проводимого лечения (после клинического разрешения) возбудителя, к которому чувствителен исследуемый ЛП и который не был обнаружен в исходном бактериальном посеве кала.

Параметры безопасности:

- общая частота НЯ;
- частота СНЯ;
- частота НЯ, связанных с приемом исследуемого ЛП и референтного ЛП;
- частота НЯ, которые привели к выбыванию пациента из КИ;
- частота НЯ, ранее не описанных в инструкции по применению исследуемого ЛП / референтного ЛП.

3.3 Описание процедур клинического исследования

3.3.1 Сбор жалоб, анамнеза, демографических и антропометрических данных

Врач-исследователь должен спросить пациента о частоте и характере стула. Помимо регистрации наличия или отсутствия стула врач-исследователь должен обратить внимание на наличие и частоту эпизодов водянистого стула или не полностью оформленного стула за последние 72 ч. Если стул пациента носит кровянистый характер, включение такого пациента в КИ невозможно.

В ходе сбора жалоб и анамнеза врачу-исследователю следует обратить особое внимание на специфические признаки кишечной инфекции:

- боль в животе (в том числе спастического характера);
- тошнота;
- рвота;
- императивные позывы к дефекации;
- избыточное газообразование / вздутие живота;
- тенезмы.

При сборе анамнеза врач-исследователь должен обратить внимание на ранее перенесенные заболевания, сопутствующие хронические заболевания, наследственность, статус курения пациента, употребление алкоголя, аллергологический анамнез, перенесенные операции и травмы, постоянная или периодическая лекарственная терапия.

Необходимо расспросить пациента о запланированных на период исследования госпитализациях и/или хирургических вмешательствах (если применимо).

В первичной документации и эИРК должны быть указаны пол, возраст, раса и этническая принадлежность пациента. Должны быть измерены рост и масса тела пациента. Расчет ИМТ будет проводиться по формуле (1):

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / \text{Рост (м}^2\text{)} \quad (1)$$

3.3.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование будет проводиться следующим образом: последовательно будет проведен общий осмотр, осмотр слизистых, включая фарингоскопию, пальпацию лимфоузлов, оценку опорно-двигательного аппарата, пальпация, перкуссия и аускультация по основным системам органов (сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная, мочевыделительная системы).

3.3.3 Оценка показателей жизненно важных функций

Определение показателей жизненно важных функций (измерение ЧСС, ЧДД, САД, ДАД), термометрия будут проведены в покое (после 15 мин отдыха, не ранее чем через 1 ч после курения сигарет и 2 ч после приема пищи).

3.3.4 Оценка степени дегидратации

В ходе КИ будет проводиться оценка степени дегидратации в соответствии с классификацией В.И. Покровского (таблица 1) [17].

Таблица 1 — Клинико-лабораторная характеристика степени дегидратации у пациентов с острой кишечной инфекцией (по В.И. Покровскому, 1978 г.)

Симптом	Степень дегидратации			
	I	II	III	IV
Величина потери жидкости относительно массы тела	До 3 %	4–6 %	7–9 %	10 % и более
Рвота	До 5 раз	До 10 раз	До 20 раз	Многократная, без счета
Жидкий стул	До 10 раз	До 20 раз	Многократно	Без счета, под себя
Жажда и сухость слизистой оболочки рта	Умеренно выражены	Значительно выражены	Значительно выражены	Резко выражены
Цианоз	Отсутствует	Бледность кожи, цианоз носогубного треугольника	Акроцианоз	Диффузный цианоз

Окончание таблицы 1

Симптом	Степень дегидратации			
	I	II	III	IV
Эластичность кожи и тургор подкожной клетчатки	Не изменены	Снижены у пожилых	Резко снижены	Ярко выражены
Изменения голоса	Отсутствует	Ослаблен	Осиплость голоса	Афония
Судороги	Отсутствуют	Судороги икроножных мышц, носят кратковременный характер	Судороги продолжительные и болезненные	Судороги генерализованные, клонические, «руки акушера», «конская стопа»
Пульс	Не изменен	До 100 уд/мин	До 120 уд/мин	Нитевидный или не определяется
Систолическое артериальное давление	Не изменено	До 100 мм рт. ст.	До 80 мм рт. ст.	Менее 80 мм рт. ст., иногда не определяется
Индекс гематокрита	0,40–0,46 л/л	0,46–0,50 л/л	0,50–0,55 л/л	> 0,55 л/л
Величина pH крови	7,36–7,40	7,36–7,40	7,30–7,36	< 7,30
Дефицит оснований	Отсутствует	-2 – -5 ммоль/л	-5 – -10 ммоль/л	Более -10 ммоль/л
Состояние гемостаза	Не изменено	Не изменено	Легкая выраженность гипокоагуляции	Усиление I и II фаз свертывания, повышение фибринолиза и тромбоцитопении
Нарушение электролитного обмена	Отсутствует	Гипокалиемия	Гипокалиемия и гипонатриемия	Гипонатриемия и гипокалиемия
Диурез	Не изменен	Олигурия	Олигоанурия	Анурия

Пациенты с признаками дегидратации III и IV степени по классификации В.И. Покровского не будут включены в КИ.

3.3.5 Оценка тяжести состояния пациента

Оценка тяжести состояния пациента будет проводиться после проведения физикального обследования, оценки показателей жизненно важных функций и степени дегидратации. Под тяжестью состояния понимается комплексная, интегральная клиническая оценка состояния здоровья пациента с точки зрения врача-исследователя.

Общее состояние пациента определяют как *удовлетворительное*, если функции жизненно важных органов компенсированы, а признаков дегидратации не наблюдается. Как правило, общее состояние пациентов является удовлетворительным при легких формах заболевания.

Состояние *средней тяжести* определяют в случае, если заболевание приводит к отклонениям показателей жизненно важных функций в сочетании с дегидратацией легкой степени, однако оно не представляет непосредственной опасности для жизни пациента.

В случае, если заболевание приводит к отклонениям показателей жизненно важных функций в сочетании с дегидратацией средней степени тяжести, состояние пациента определяют как *тяжелое*.

В случае, если заболевание приводит к отклонениям показателей жизненно важных функций в сочетании с тяжелой дегидратацией, состояние пациента оценивают как *крайне тяжелое*.

3.3.6 Электрокардиография

ЭКГ в 12 отведениях будет проводиться на визите 0. Интерпретацию ЭКГ будет проводить врач-кардиолог, терапевт, или врач функциональной диагностики. Результаты ЭКГ действительны в течение 10 суток до момента подписания ИС.

3.3.7 Лабораторные исследования

Лабораторные анализы будут выполнены на скрининге, на визите 2 (в случае завершения терапии на 5-й день) или на визите 3 (в случае завершения терапии на 7-й день). Лабораторные анализы (БАК, ОАК, ОАМ, тест мочи на беременность, копрограмма, экспресс-тесты на вирусные инфекции в кале) будут выполнены в локальных клинических лабораториях.

Биохимический анализ крови включает определение креатинина, глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ.

Общий анализ крови включает определение содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитарной формулы.

Общий анализ мочи включает определение цвета мочи, рН, удельного веса, прозрачности, наличия белка, глюкозы, билирубина, уробилиногена, кетоновых тел, эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, цилиндров.

Клинический и биохимический анализы крови, а также общий анализ мочи могут быть использованы, если они были получены в течение 10 суток до момента подписания ИС.

Тест мочи на беременность с помощью тест-полоски будет выполнен у всех женщин с сохраненным репродуктивным потенциальным на визите 0.

У всех пациентов будут выполнены *посев кала на патогенную микрофлору* и бактериологическое исследование кала. Исследование будет проведено на визите 0 (до начала приема антибактериального ЛП), на визите 2 (в случае завершения терапии на 5-й день) или на визите 3 (в случае завершения терапии на 7-й день), после окончания приема препарата. Результат посева кала на патогенную микрофлору может быть получен после начала антибактериальной терапии.

Для сбора кала необходимо использовать стерильный контейнер с крышкой. Попадание мочи в кал недопустимо, так как это может вызвать разрушение инфекционного возбудителя.

Копrogramма

При микроскопическом исследовании кала определяют основные элементы: мышечные волокна, растительную клетчатку, нейтральный жир, жирные кислоты и их соли, лейкоциты, эритроциты, клетки кишечного эпителия, а также слизь, простейших, яйца гельминтов. Исследование будет проведено на визите 0 (до начала приема антибактериального ЛП), на визите 2 (в случае завершения терапии на 5-й день) или на визите 3 (в случае завершения терапии на 7-й день), после окончания приема препарата.

Экспресс-тесты на вирусные инфекции в кале

Экспресс-тесты на вирусные инфекции в кале (ротавирусная, норовирусная, аденоовирусная инфекции) будут проводиться с помощью тест-полосок согласно описанию в Руководстве по подготовке лабораторных образцов. Образцы кала должны быть собраны в чистый контейнер, кал должен быть свежесобранным. Экспресс-тесты будут выполнены на визите 0 (до начала приема антибактериального ЛП).

3.4 Присвоение рандомизационного кода

На скрининге пациенту присваивается скрининговый номер, который будет состоять из 5 цифр (первые 2 цифры — номер исследовательского центра, последние

3 цифры — скрининговый номер пациента). После подтверждения соответствия критериям включения и при отсутствии критериев невключения пациенту будет присвоен рандомизационный код на визите 0, который определяет прием исследуемого ЛП или референтного ЛП в соответствии с планом рандомизации. Рандомизационный код пациента будет состоять из 3-х цифр.

Рандомизация (случайное распределение пациентов в группы) будет проводиться по предварительно сгенерированной блоковым методом (размер блока равен 4) таблице с применением системы IWRS.

Исследуемый ЛП будет заслепленным для сотрудников исследовательского центра, отвечающим за сбор данных об эффективности и безопасности (заслепленная команда исследовательского центра). За получение, распределение, выдачу и прочие процессы, связанные с исследуемым ЛП, в каждом исследовательском центре будет отвечать разослепленный фармацевт.

Распределение заслепленных и разослепленных ролей в КИ будет осуществляться следующим образом:

1. В заслепленную команду будут входить главные исследователи и соисследователи исследовательских центров, менеджер проекта со стороны КИО, заслепленный специалист по мониторингу КИО, специалист по биостатистике КИО, менеджер проекта со стороны спонсора, уполномоченное лицо по фармаконадзору КИО. Все перечисленные лица будут заслепленными членами команды до закрытия базы данных.

2. В разослепленную команду будут входить дата-менеджер, который проводит рандомизацию в системе IWRS, сотрудник склада, который отвечает за упаковку и маркировку ЛП, разослепленные фармацевты со стороны исследовательских центров, специалист по мониторингу КИО, менеджер проекта со стороны производителя.

Оригинал плана рандомизации будет передан в КИО, будет доступен только для разослепленной команды и будет храниться в закрытом, недоступном месте для заслепленных сотрудников. Со стороны КИО специалист по мониторингу будет являться заслепленным и будет контактировать с заслепленными сотрудниками, другой специалист по мониторингу, контактирующий с разослепленными фармацевтами и дата-менеджером, будет разослепленным членом команды.

Должны быть предприняты все усилия со стороны сотрудников, имеющих доступ к препарату, коду препарата и плану рандомизации, для того, чтобы в

процессе исследования случайным или намеренным способом не произошло раскрытие типа лечения у пациента сотрудникам, которые обеспечивают сбор данных об эффективности и безопасности. Для исключения такой возможности, документация по приему препарата в исследовательском центре, раскрытые упаковки с препаратом, распечатки из системы IWRS и прочие материалы исследования должны храниться отдельно под личным контролем разослаленного фармацевта в исследовательском центре!

3.5 Раскрытие рандомизационного кода

В случае возникновения СНЯ, если, по мнению врача-исследователя для экстренного реагирования требуется подробная информация об исследуемом ЛП, врач-исследователь может раскрыть информацию о ЛП, который получает пациент во время КИ. В случае неотложного состояния, при котором требуется информация об исследуемом ЛП для лечения пациента, врач-исследователь должен получить письменное одобрение спонсора, прежде чем раскрывать рандомизационный код. В случае раскрытия заслеленных данных причина этого должна быть четко документирована в первичной документации и эИРК, а пациент должен быть исключен из исследования. Более подробно процесс раскрытия рандомизационного кода будет описан в Руководстве по обращению исследуемых лекарственных препаратов, а также в Руководстве по заполнению эИРК.

4 ОТБОР И ИСКЛЮЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

До проведения КИ пациенты должны в присутствии врача-исследователя подписать и датировать ИС в двух экземплярах (один экземпляр остается у пациента, второй экземпляр — в исследовательском центре). Каждому пациенту выдается оригинал страхового полиса, копия полиса остается в исследовательском центре. Только после этого проводятся все необходимые процедуры скрининга (визит 0).

Пациентов включают в КИ в соответствии с критериями включения и при отсутствии критериев невключения.

Все пациенты, подписавшие ИС, получившие страховой полис, прошедшие скрининг и отвечающие критериям включения и не имеющие критериев невключения, считаются включенными в КИ.

4.1 Критерии включения пациентов в клиническое исследование

Пациенты должны соответствовать следующим критериям включения:

1. Подписание пациентом ИС на участие в КИ.
2. Мужчины и женщины европеоидной расы в возрасте от 18 до 65 лет включительно.
3. Острая диарея предположительно инфекционного генеза со сроком давности не более 72 ч на момент рандомизации.
4. Как минимум, трехкратный неоформленный стул в течение 24 ч до рандомизации.
5. Как минимум, один из следующих признаков кишечной инфекции:
 - боль в животе (в том числе спастического характера);
 - тошнота;
 - рвота;
 - императивные позывы к дефекации;
 - избыточное газообразование / вздутие живота;
 - тенезмы;
6. Амбулаторные и стационарные пациенты, госпитализированные по эпидемиологическим показаниям, с диагнозом A09 (МКБ-10) легкой и средней степени тяжести, без осложнений. Степень тяжести будет определяться согласно клиническим рекомендациям.
7. Способность к регулярному приему изучаемых ЛП и выполнению процедур КИ.

8. Согласие пациента-женщины, способной к деторождению, а также ее полового партнера полностью воздерживаться от половых контактов или использовать 2 адекватных метода контрацепции (один из методов должен быть барьерным) на протяжении всего КИ и в течение 30 дней после его завершения.

9. Отрицательный результат анализа мочи на беременность на скрининге для женщин.

10. Пациент-мужчина и его половая партнерша должны использовать адекватные методы контрацепции в ходе всего КИ и в течение 30 дней после его завершения.

4.2 Критерии невключения пациентов в клиническое исследование

Пациенты не могут быть включены в исследование, если присутствует любой из следующих критериев:

1. Повышенная чувствительность к рифаксимину или другим рифамицинам, или любому другому компоненту исследуемого ЛП или референтного ЛП.

2. Прием пациентом любых антибактериальных ЛП, препаратов цинка, висмута, лоперамида, рацекадотрила, обволакивающих средств, прокинетиков в связи с настоящим эпизодом диареи (допускается включение в КИ пациентов, принимавших до момента включения в исследование пробиотики и/или энтеросорбенты без уменьшения выраженности симптомов, что свидетельствует об отсутствии эффекта такой терапии к моменту включения в КИ).

3. Прием антибактериальных препаратов в течение 30 дней, предшествующих данному эпизоду (для исключения антибиотик-ассоциированной диареи).

4. Положительный результат экспресс-диагностики кала на вирусные инфекции: ротавирусы, адено-вирусы, норовирусы.

5. Клинические признаки тяжелой дегидратации (III и IV степени по классификации В. И. Покровского).

6. Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ на момент включения пациента в КИ.

7. Кровянистый характер стула.

8. Известное или предполагаемое злокачественное новообразование на момент скрининга или в предшествующие 2 года, кроме полностью излеченного рака кожи *in situ*.

9. Язва желудка или двенадцатиперстной кишки или острые эрозии, или желудочно-кишечное кровотечение, требующие неотложных мероприятий.

10. Хронические воспалительные заболевания кишечника, кровотечения из прямой кишки.

11. Состояние пациента, требующее проведения системной антибактериальной терапии (признаки сепсиса и т. д.).
12. Нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) на скрининге.
13. Тяжелое нарушение функции печени (уровень АЛТ, АСТ в 3 раза и более превышающий верхнюю границу нормы, и/или уровень общего билирубина в 1,5 раза и более превышающий верхнюю границу нормы).
14. Наличие коло- либо илеостомы.
15. Психические и/или неврологические заболевания с частичной или полной утратой дееспособности.
16. Наличие или подозрение на наркотическую, алкогольную либо лекарственную зависимость.
17. Сахарный диабет, ВИЧ-инфекция и другие заболевания, при которых, по мнению врача-исследователя, участие в КИ может представлять риск для пациента.
18. Участие в другом КИ менее чем за 30 дней до скрининга.
19. Беременность, период грудного вскармливания.
20. Пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом, отказывающиеся применять эффективные методы контрацепции на протяжении всего КИ.
21. Лечение иммуномодулирующими ЛП за 2 недели до скрининга.
22. Неспособность пациента следовать процедурам протокола КИ, по мнению врача-исследователя.
23. Выезд за пределы постоянного пребывания в предшествующие 7 дней в районы, эндемичные по холере и/или брюшному тифу, или проживание в таких районах.
24. Любые заболевания, сопровождающиеся диареей (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия и др.).
25. Известные гельминтозы на момент включения пациента в КИ.

4.3 Критерии исключения пациентов из клинического исследования

Пациент подлежит исключению из исследования при появлении следующих критериев:

1. Отказ пациента от участия в КИ.
2. Развитие НЯ или СНЯ, угрожающих жизни и здоровью пациента.

3. Ухудшение клинического состояния пациента, которое требует проведения соответствующей дополнительной терапии, не разрешенной в рамках настоящего протокола КИ (запрещенная сопутствующая терапия).
4. Отсутствие эффективности терапии.
5. Несоблюдение пациентом требований протокола КИ.
6. Диета с преимущественным содержанием продуктов, богатых клетчаткой и растительными волокнами.
7. Наступление беременности.

При выявлении критериев исключения пациент должен быть немедленно исключен из КИ, при этом врач-исследователь должен убедиться, что у него отсутствуют клинически значимые отклонения от нормы. В случае развития НЯ за пациентом должно осуществляться наблюдение (при необходимости — оказание медицинской помощи) до полного исчезновения его симптомов или стабилизации состояния. При выбывании пациентов по другим причинам последующее наблюдение осуществляться не будет.

Данные по пациентам, досрочно выбывшим из исследования по причинам, связанным с приемом ЛП (например, НЯ/СНЯ), включаются в анализ безопасности. Выбывшие пациенты должны пройти заключительное обследование. Главный исследователь обязан принять все меры для его проведения.

4.4 Правила участия в клиническом исследовании

Длительность терапии пациентов будет определяться врачом-исследователем индивидуально в каждом случае в зависимости от процесса выздоровления: терапия может быть завершена на 5-й или 7-й дни (визит 2 или визит 3, соответственно). Визит контроля безопасности будет представлять собой телефонный звонок, который выполняется на (14 ± 2) день от начала терапии.

Во время КИ пациентам будут предоставлены упаковки с 14 таблетками Рифаксимина в каждой, с уникальным идентификационным номером (УИН) (ЛП Рифаксимин, 400 мг, таблетки, или ЛП Альфа Нормикс[®], 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой). ЛП будут выданы пациентам в необходимом количестве.

ЛП необходимо принимать каждый день, в одно и то же время, в дозе 400 мг (1 таблетка) каждые 12 ч (2 раза в день) до 7 суток. Пациенты должны принимать ЛП внутрь целиком, не разжевывая, не разламывая, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи.

Пациентов необходимо предупредить, что, несмотря на незначительное всасывание рифаксимина (менее 1 %), он может вызывать окрашивание мочи в красноватый цвет: это обусловлено активным веществом рифаксимина, который, как и большинство антибиотиков этого ряда (рифамицины), имеет красновато-оранжевую окраску.

В случае появления головокружения и сонливости при применении ЛП, пациентам следует воздержаться от управления транспортным средством и от выполнения деятельности, требующей повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Пациентам в ходе КИ запрещено употреблять в пищу продукты, содержащие клетчатку и растительные волокна.

Комплаентность терапии будет оцениваться:

- врачом-исследователем посредством анализа Дневника пациента;
- разосланным фармацевтом посредством подсчета оставшегося препарата в упаковке при окончании терапии.

Комплаентность будет определяться следующим образом: количество принятых таблеток ЛП / количество таблеток ЛП, которые пациент должен был принять. Пациент считается комплаентным, если он принял от 80 до 100 % таблеток ЛП.

4.5 Режим контрацепции в ходе исследования

Женщины. Женщина, способная к деторождению, а также ее половой партнер должны полностью воздерживаться от половых контактов или использовать следующие методы контрацепции в течение всего КИ и в течение 30 дней после завершения КИ:

- внутриматочная спираль без высвобождения гормонального препарата;
- шеечные колпачки со спермицидом;
- диафрагмы со спермицидом;
- контрацептивная губка.

Половой партнер женщины-участницы КИ должен использовать барьерный метод контрацепции (презерватив с интравагинальным спермицидом).

Если у женщины наступила беременность в ходе КИ, то ее исключают из КИ. Главный исследователь должен сообщить об этом специалисту по мониторингу КИО и сотруднику по фармаконадзору компании-спонсора. Наступление беременности у женщины документируется главным исследователем в Форме сообщения о беременности, представленной в Приложении В. Это необходимо сделать в течение 24 ч после того, как станет известно о беременности.

В дальнейшем беременность отслеживается до ее исхода, с разрешения участницы КИ, методом телефонных звонков с проведением опроса. Затем главный исследователь должен уведомить КИО и спонсора об исходе беременности.

Врач-исследователь должен иметь доступ к медицинской документации, чтобы получить сведения об исходе беременности, а при рождении ребенка — о состоянии его здоровья и развития до 1 года. Если результатом беременности становятся нормальные роды (роды одним плодом в сроке 37–42 недели гестации, которые начались спонтанно, при которых ребенок находился в головном предлежании; после родов родильница и новорожденный находятся в удовлетворительном состоянии) или искусственное прерывание беременности по желанию участницы КИ, Форма сообщения о беременности заполняется главным исследователем повторно.

Отчет о наблюдении за новорожденным осуществляется через 60 (шестьдесят) календарных дней и 390 (триста девяносто) календарных дней после родов.

При возникновении внemаточной беременности главный исследователь должен заполнить Форму сообщения о СНЯ, представленную в Приложении Г.

Если исход беременности отвечает критериям классификации СНЯ (например, самопроизвольный аборт, мертворождение, смерть новорожденного или наличие врожденных дефектов у ребенка, включая врожденные дефекты у абортированного плода, у мертворожденного или умершего младенца), главный исследователь должен заполнить Форму сообщения о СНЯ, представленную в Приложении Г.

Мужчины. Мужчина-участник КИ и его половая партнерша должны использовать адекватные методы контрацепции в ходе всего КИ и в течение 30 дней после его завершения.

Мужчина-участник КИ должен использовать барьерный метод контрацепции (презерватив с интравагинальным спермицидом). Половая партнерша участника КИ может использовать один из следующих методов контрацепции:

- внутриматочная спираль с высвобождением (без высвобождения) гормонального препарата;
- шеечные колпачки со спермицидом;
- диафрагмы со спермицидом;
- контрацептивная губка.

Если у партнерши участника КИ наступила беременность в ходе КИ, необходимо с разрешения женщины методом телефонных звонков отслеживать беременность до ее

исхода. Затем врач-исследователь должен уведомить КИО и спонсора об исходе беременности.

В случае внематочной беременности и, если исходом беременности стал самопроизвольный аборт, мертворождение, смерть новорожденного или наличие врожденных дефектов у ребенка (включая врожденные дефекты у абортированного плода, у мертворожденного или умершего младенца), главный исследователь должен заполнить Форму сообщения о СНЯ, которая представлена в Приложении Г.

4.6 Разрешенная и запрещенная сопутствующая терапия

Разрешенная сопутствующая терапия. В ходе КИ пациентам разрешен прием ЛП, принимаемых при лечении инфекций, сопровождающихся диарейным синдромом: солевые пероральные растворы (например, ЛП Регидрон) для регидратации, по показаниям — жаропонижающие препараты, обезболивающие и спазмолитики, ферментные препараты (например, панкреатин). ЛП сопутствующей терапии должны фиксироваться в Дневнике пациента и оцениваться врачом-исследователем на каждом визите.

Запрещенная сопутствующая терапия. В ходе КИ запрещено применение следующих ЛП:

- любая антибактериальная терапия, кроме изучаемых ЛП;
- любые пребиотики, пробиотики, эзубиотики, симптоматические противодиарейные ЛП, в том числе препараты цинка, висмута, лоперамида, рацекадотрила, энтеросорбенты, обволакивающие средства, прокинетики.

5 ПРОЦЕДУРЫ И ВИЗИТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1 Начало клинического исследования. Подписание информированного согласия

Началом КИ будет являться включение в исследование первого пациента. Главный исследователь уведомляет Министерство здравоохранения РФ о начале КИ в течение трех рабочих дней.

До начала проведения любых процедур пациентам должна быть предоставлена информация, касающаяся всех аспектов проводимого КИ.

Врач-исследователь информирует пациента:

- 1) о том, что КИ носит экспериментальный характер, участие в КИ является добровольным, и пациент может отказаться от участия в КИ в любой момент;
- 2) о цели КИ, его продолжительности и приблизительном количестве участников;
- 3) о вариантах приема ЛП в процессе КИ и вероятности случайного распределения в одну из групп;
- 4) о процедурах КИ, включая все инвазивные процедуры;
- 5) об обязанностях участника КИ;
- 6) об ожидаемых риске и (или) пользе для участника КИ;
- 7) об иных, помимо предусмотренных протоколом КИ, процедурах или методах лечения, которые могут быть доступны участнику КИ;
- 8) о компенсации и (или) лечении, доступных участнику КИ в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в КИ;
- 9) о планируемых расходах участника КИ, если таковые ожидаются, связанных с его участием в КИ;
- 10) о том, что участник КИ, подписывая информационный листок пациента с формой ИС, дает разрешение на доступ лицу,енному для проведения мониторинга, аудиторам, независимым этическим комитетам, уполномоченным органам к медицинским записям участника КИ;
- 11) о том, что записи, идентифицирующие участника КИ, будут сохранены в тайне, раскрытие их допускается в соответствии с законодательством РФ, и при публикации результатов КИ конфиденциальность данных участника КИ будет сохранена;
- 12) о том, что участник КИ будет незамедлительно ознакомлен с новой информацией о ЛП, способной повлиять на его желание продолжать участие в КИ;

13) о лицах, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации о КИ и правах участников КИ;

14) о возможных обстоятельствах и (или) причинах, по которым участие в КИ может быть прекращено.

Вся вышеизложенная информация должна быть подробно представлена в информационном листке пациента с формой ИС.

Добровольное согласие на участие в КИ подтверждается подписью пациента в двух экземплярах ИС (последняя страница информационного листка пациента). Один экземпляр остается у пациента, второй — в исследовательском центре. После этого пациенту будет присвоен скрининговый номер, состоящий из 5 цифр (первые 2 цифры — номер исследовательского центра, последние 3 цифры — скрининговый номер пациента).

После подписания информационного листка пациента с формой ИС на каждого пациента должен быть оформлен полис страхования жизни и здоровья за вред, который может быть причинен ему при проведении КИ. Оригинал полиса, как и один экземпляр подписанный и датированного информационного листка пациента с формой ИС, должен быть выдан на руки каждому пациенту, копия страхового полиса будет храниться вместе с первичной документацией в исследовательском центре.

План процедур КИ представлен в Приложении А.

5.2 Скрининг, рандомизация и начало терапии. Визит 0 (день 0)

С учетом острого характера исследуемой нозологии, возможно включение пациента в КИ на основании данных лабораторных, функциональных и инструментальных исследований, проведенных с момента появления симптомов **до момента подписания ИС**, что будет отражено в Информационном листке пациента.

После подписания пациентом ИС на визите будут проводиться следующие процедуры:

- сбор демографических (возраст, пол, расовая принадлежность) и антропометрических (измерение массы тела, роста, расчет ИМТ) данных;
- сбор жалоб и анамнеза, в том числе информации о сопутствующей терапии;
- оценка степени дегидратации и тяжести состояния пациента;
- физикальное обследование;
- измерение показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧДД);
- термометрия;
- регистрация ЭКГ в 12 отведениях;

- экспресс-тесты кала на вирусные инфекции (ротавирусная, норовирусная, адено-вирусная инфекции);
- сбор образцов кала для посева на патогенную микрофлору*;
- копрологическое исследование кала (копрограмма)*;
- общий анализ крови (определение содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитарной формулы);
- биохимический анализ крови (определение креатинина, глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ);
- общий анализ мочи (определение цвета мочи, рН, удельного веса, прозрачности, наличия белка, глюкозы, билирубина, уробилиногена, кетоновых тел, эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, цилиндров);
- тест на беременность (для женщин детородного возраста);
- оценка критериев включения / невключения;
- рандомизация пациентов в одну из двух групп и начало терапии;
- выдача ЛП разосланным фармацевтом;
- выдача и первое заполнение Дневника пациента;
- регистрация НЯ/СНЯ.

Примечание — * Результаты посева кала на патогенную микрофлору и копрограмма могут быть получены после начала антибактериальной терапии.

Все процедуры скрининга проводятся в исследовательском центре.

Индивидуальные данные, результаты обследований и медицинский анамнез указываются сначала в первичной документации каждого пациента (история болезни), а затем переносятся в ЭИРК не позднее 3–5 рабочих дней после визита.

Документация, заполняемая в исследовательском центре на скрининге:

- история болезни пациента: подробное описание визита (время выдачи ИС, дата и время его подписания; номер страхового полиса; номер и версия протокола КИ; анамнестические сведения с точным указанием перенесенных ранее заболеваний с уточнением исхода; данные физикального обследования; результаты измерения АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела; результаты лабораторных анализов; регистрация ЭКГ);
- ИС (до начала скрининга);
- страховой полис (до начала скрининга);
- журнал скрининга и рандомизации;
- лист регистрации визитов;

- идентификационный журнал пациентов;
- Дневник пациента;
- эИРК.

Если пациент соответствует критериям включения, и у него отсутствуют критерии невключения, он включается в КИ. Для этого данные этого пациента передаются разоследленному фармацевту, который получает рандомизационный код пациента и УИН препарата через систему IWRS в эИРК.

Пациентам следует начать прием первой дозы ЛП после предоставления образцов кала. Первую дозу ЛП пациент должен принять в исследовательском центре под наблюдением разоследленного фармацевта. Процесс должен происходить в отдельном помещении исследовательского центра без участия заслепленных сотрудников, во избежание случайного раскрытия рандомизационного кода пациента, так как препараты имеют разный внешний вид. После приема препарата пациентом разоследленный фармацевт должен закрыть упаковку с препаратом и проинструктировать пациента о дальнейшем приеме препарата каждые 12 ч (2 раза в день) до 7 суток. Более подробно деятельность разоследленного фармацевта будет описана в Руководстве по обращению исследуемых лекарственных препаратов.

Во время КИ пациентам будут предоставлены ЛП в необходимом количестве. Пациенты должны принимать ЛП внутрь целиком, не разжевывая, не разламывая, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи.

Далее, по усмотрению врача-исследователя, пациенты могут оставаться на терапии в стационаре либо будут получать терапию амбулаторно.

5.3 Оценка эффективности. Визит 1 (день 3)

На визите 1 будут проводиться следующие процедуры:

- сбор жалоб, актуализация анамнеза, в том числе информации о сопутствующей терапии;
- физикальное обследование;
- оценка показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧДД);
- термометрия;
- оценка степени дегидратации и тяжести состояния пациента;
- оценка эффективности антибактериальной терапии;
- оценка заполнения Дневника пациента;
- регистрация НЯ/СНЯ;

- оценка критериев исключения.

Документация, заполняемая в исследовательском центре на визите 1:

- история болезни пациента: подробное описание визита (номер и версия протокола КИ; анамнестические сведения; данные физикального обследования; результаты измерения АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела);
- лист регистрации визитов;
- идентификационный журнал пациентов;
- Дневник пациента;
- эИРК.

5.4 Оценка эффективности. Визит 2 (день 5)

На визите 2 будут проводиться следующие процедуры:

- сбор жалоб, актуализация анамнеза, в том числе информации о сопутствующей терапии;
- физикальное обследование;
- оценка показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧДД);
- термометрия;
- оценка степени дегидратации и тяжести состояния пациента;
- оценка эффективности антибактериальной терапии;
- оценка заполнения Дневника пациента;
- регистрация НЯ/СНЯ;
- оценка критериев исключения.

В случае завершения терапии на 5-й день:

- общий анализ крови (определение содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитарной формулы);
- биохимический анализ крови (определение креатинина, глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ);
- общий анализ мочи (определение цвета мочи, pH, удельного веса, прозрачности, наличия белка, глюкозы, билирубина, уробилиногена, кетоновых тел, эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, цилиндров);
- копрологическое исследование кала (копрограмма)*;
- сбор образцов кала для посева на патогенную микрофлору*;
- сбор ЛП и расчет количества оставшегося ЛП, оценка комплаентности разосланным фармацевтом.

Примечание — * Результаты посева кала на патогенную микрофлору и копограмма могут быть получены после окончания антибактериальной терапии.

В случае завершения терапии на 5-й день пациент не должен приходить в исследовательский центр на визит 3 (день 7).

Документация, заполняемая в исследовательском центре на визите 2:

- история болезни пациента: подробное описание визита (номер и версия протокола КИ; анамнестические сведения; данные физикального обследования; результаты измерения АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела; результаты лабораторных анализов);

- лист регистрации визитов;
- идентификационный журнал пациентов;
- Дневник пациента;
- эИРК.

5.5 Оценка эффективности. Визит 3 (день 7)

На визите 3 будут проводиться следующие процедуры:

- сбор жалоб, актуализация анамнеза, в том числе информации о сопутствующей терапии;
- физикальное обследование;
- оценка показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧДД);
- термометрия;
- оценка степени дегидратации и тяжести состояния пациента;
- оценка заполнения Дневника пациента;
- оценка эффективности антибактериальной терапии;
- регистрация НЯ/СНЯ;
- оценка критериев исключения.

В случае завершения терапии на 7-й день:

- общий анализ крови (определение содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитарной формулы);
- биохимический анализ крови (определение креатинина, глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ);
- общий анализ мочи (определение цвета мочи, рН, удельного веса, прозрачности, наличия белка, глюкозы, билирубина, уробилиногена, кетоновых тел, эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, цилиндров);

- сбор ЛП и расчет количества оставшегося ЛП, оценка комплантности разосланным фармацевтом;
- копрологическое исследование кала (копограмма)*;
- сбор образцов кала для посева на патогенную микрофлору*.

Примечание — * Результаты посева кала на патогенную микрофлору и копограмма могут быть получены после окончания антибактериальной терапии.

Документация, заполняемая в исследовательском центре на визите 3:

- история болезни пациента: подробное описание визита (номер и версия протокола КИ; анамнестические сведения; данные физикального обследования; результаты измерения АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела; результаты лабораторных анализов);
- лист регистрации визитов;
- идентификационный журнал пациентов;
- Дневник пациента;
- эИРК.

5.6 Контроль безопасности. Визит 4 (день 14 ± 2)

Врач-исследователь осуществляет телефонный контакт с пациентом. Если пациент недоступен для контакта, должны быть предприняты адекватные действия по выяснению исхода заболевания (выздоровление, госпитализация в медицинское учреждение, развитие осложнений, смерть пациента).

В момент телефонного звонка врач-исследователь осуществляет следующие процедуры:

- сбор жалоб, актуализация анамнеза, в том числе информации о сопутствующей терапии;
- регистрация НЯ/СНЯ;
- регистрация исхода заболевания, включая повторные эпизоды диареи.

Если у пациента в ходе КИ будут выявлены НЯ/СНЯ, незавершенные на визите 4, то пациент **должен быть** приглашен в исследовательский центр на незапланированный визит. Объем обследований на незапланированном визите определяется врачом-исследователем. В любое время в ходе КИ по причинам, связанным с безопасностью, могут быть назначены один или несколько незапланированных визитов.

Врач-исследователь должен предупредить пациента о дате и времени незапланированного(ых) визита(ов).

Должно регистрироваться и сообщаться любое СНЯ, независимо от взаимосвязи с ЛП, с момента подписания пациентов ИС и до истечения 7–9 дней после последнего визита участника (последующее наблюдение посредством телефонного звонка).

Исследование для пациента считается завершенным при отсутствии клинически значимых отклонений по результатам проведенных обследований.

5.7 Завершение исследования

Завершение КИ предусматривает прохождение пациентами всех предусмотренных протоколом КИ процедур.

Исследовательский центр должен полностью завершить КИ и заполнить всю требуемую документацию в полном соответствии с протоколом КИ. Исследование может быть приостановлено как спонсором, так и главным исследователем до его завершения в случае появления объективных причин. Уведомления о приостановке КИ должны быть направлены всем сторонам, участвующим в КИ, в кратчайшие сроки. Любое увеличение сроков КИ должно быть согласовано с Министерством здравоохранения РФ, спонсором, КИО, главным исследователем и подтверждено документально.

Уведомление о завершении КИ должно быть направлено в Министерство здравоохранения РФ в срок, не превышающий пяти рабочих дней со дня завершения КИ.

6 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Основной (первичный) параметр эффективности:

- частота наступления клинического излечения на 5-й день от начала антибактериальной терапии, определяемого как:

а. отсутствие **стула** либо **полностью оформленный стул** за последние 48 ч, при отсутствии лихорадки (при этом могут оставаться другие кишечные симптомы);

ИЛИ

б. отсутствие **водянистого стула** или не более двух эпизодов **не полностью оформленного стула** за последние 24 ч при отсутствии лихорадки и каких-либо других кишечных симптомов (за исключением незначительного газообразования или вздутия).

Вторичные параметры эффективности:

- частота наступления клинического излечения на 3-й и 7-й день от начала антибактериальной терапии;

- скорость наступления клинического излечения на фоне антибактериальной терапии (количество часов от начала лечения до последнего эпизода неоформленного стула);

- длительность температурной реакции, метеоризма, болей в животе (дни), оцениваемые по Дневнику пациента в течение 5–7 дней от начала лечения;

- динамика изменения консистенции стула, оцениваемая по Дневнику пациента, в течение 5–7 дней от начала лечения;

- динамика частоты стула, оцениваемая по Дневнику пациента, ежедневно в течение 5–7 дней от начала лечения;

- динамика показателей копрологического исследования на визите оценки эффективности по сравнению с исходными показателями на скрининге;

- частота перевода на альтернативную схему антибактериальной терапии (что эквивалентно частоте клинической неэффективности рифаксимина);

- частота повторных эпизодов острой диареи в 14-дневный период наблюдения после начала терапии.

Также запланирован *дополнительный вторичный параметр эффективности* — микробиологическая эффективность, которая будет определяться как наличие, по крайней мере, одного из следующих признаков:

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

- инфекционный возбудитель, который был обнаружен в исходном бактериальном посеве кала и который является чувствительным к исследуемому ЛП, больше не обнаруживается в кале на фоне проводимого лечения;
- отсутствие появления на фоне проводимого лечения инфекционного возбудителя, который не был обнаружен в исходном бактериальном посеве кала.

7 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

7.1 Параметры безопасности

Параметрами безопасности в данном КИ являются:

- общая частота НЯ;
- частота СНЯ;
- частота НЯ, связанных с приемом исследуемого ЛП и референтного ЛП;
- частота НЯ, которые привели к выбыванию пациента из КИ;
- частота НЯ, ранее не описанных в инструкции по применению исследуемого ЛП / референтного ЛП.

7.2 Медицинские события в период скрининга

Наряду с НЯ, в первичной документации и в эИРК будут регистрироваться все медицинские события, произошедшие до приема ЛП, но они не будут включены в оценку безопасности препаратов и в перечень НЯ. При возникновении любого неблагоприятного с медицинской точки зрения события, в случае необходимости, пациенту будет оказана надлежащая медицинская помощь.

Информацию о НЯ будут фиксировать с момента приема ЛП до визита контроля безопасности (телефонный звонок).

7.3 Определение нежелательного явления и нежелательной реакции

Нежелательное явление (НЯ) — любое неблагоприятное медицинское явление у пациента, который принял любую дозу исследуемой терапии, и которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с принятым ЛП. НЯ, таким образом, может являться неблагоприятным или непредвиденным событием (включая отклонения лабораторного показателя от нормы), симптомом или заболеванием, связанным по времени с использованием ЛП, вне зависимости от того, является ли оно связанным с самим ЛП.

Нежелательная реакция (НР) — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного (исследуемого) препарата, предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного (исследуемого) препарата.

Серьезное нежелательное явление/реакция (СНЯ/СНР) — любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы ЛП:

- приводит к смерти;
- представляет угрозу для жизни;
- приводит к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности;

- приводит к госпитализации в стационар или продлению текущей госпитализации;
- представляет собой врожденную аномалию или порок развития;
- любое неблагоприятное медицинское событие, которое может не сразу угрожать жизни и приводить к смерти или госпитализации, но с медицинской и научной точек зрения, может представлять угрозу для пациента или требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний.

Непредвиденная нежелательная реакция — нежелательная реакция, сущность, тяжесть или исход которой не согласуется с известной информацией о ЛП (например, с брошюкой исследователя для незарегистрированного исследуемого ЛП, или инструкции по медицинскому применению, общей характеристики для зарегистрированного ЛП). В этом исследовании в качестве документа для оценки ожидаемости используется проект общей характеристики исследуемого ЛП.

Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция (SUSAR) — СНР, которая оценивается либо врачом-исследователем, либо спонсором как имеющая обоснованную причинно-следственную связь (определенная, вероятная и возможная степени достоверности взаимосвязи «исследуемый ЛП — нежелательная реакция» согласно применяемой в этом исследовании шкале Naranjo) с применением исследуемого ЛП, сущность, тяжесть или исход которой не соответствует справочной информации по безопасности. Они подлежат незамедлительному репортажу спонсору / его представителю / регуляторным органам / ЛЭК.

Плановая госпитализация, запланированная для проведения во время исследования (после подписания пациентом формы ИС и рандомизации), не будет считаться НЯ, если эта госпитализация проводится для лечения существовавшего ранее состояния здоровья, и эта госпитализация была запланирована ещё до включения пациента в КИ. Также не будет считаться НЯ, если госпитализация проводится по решению врача-исследователя для лечения скринированного пациента ввиду его индивидуальных особенностей (например, повышенный риск осложнений со стороны ЖКТ), и до приема первой дозы исследуемой терапии. Однако, если существовавшее ранее состояние здоровья неожиданно ухудшается в ходе исследования (например, госпитализацию приходится провести раньше, чем было запланировано), тогда ухудшение состояния, для лечения которого проводится плановая госпитализация, будет считаться НЯ.

7.4 Обязанности врача-исследователя

В ходе КИ должна собираться и регистрироваться информация по любому медицинскому событию, произошедшему до приема ЛП, и НЯ, развившимся на фоне приема исследуемого ЛП, до истечения (14 ± 2) дней от начала терапии. Любое неблагоприятное с медицинской точки зрения явление (событие), или неблагоприятные и непредвиденные признаки, симптомы или заболевания, которые возникают в этот период, рассматриваются как НЯ.

Отклонения от нормы результатов лабораторных параметров безопасности расцениваются в качестве НЯ в случае, если они сопровождаются клиническими симптомами/синдромами, и/или требуют исключения пациента из исследования, и/или требуют применения дополнительных терапевтических мер или дополнительных диагностических процедур. Такие отклонения должны рассматриваться врачом-исследователем в качестве клинически значимых.

Нет временных ограничений по сбору информации о СНЯ, которые рассматриваются как связанные с исследуемым ЛП. Все не серьезные НЯ должны отслеживаться врачом-исследователем до момента разрешения или оценки для последующего наблюдения, в зависимости от того, что наступит ранее.

В течение всего проведения этого исследования, в случае необъяснимых или непредвиденных клинически значимых отклонений результатов лабораторных анализов, в максимально короткие сроки должны быть проведены повторные анализы. Они будут отслеживаться, пока результаты не вернутся к пределу нормы, и/или не будет найдено разумное объяснение обнаруженного отклонения.

7.5 Оценка тяжести НЯ

Для оценки интенсивности каждого НЯ будет использоваться следующая шкала оценки:

- легкая: наличие признаков или симптомов, не влияющих на повседневную деятельность;
- умеренная: явление имеет достаточную интенсивность, чтобы повлиять (ограничить) повседневную деятельность;
- тяжелая: невозможность работать или выполнять повседневную деятельность;
- жизнеугрожающая (жизнеугрожающие последствия, требуется неотложное вмешательство);
- фатальная (смерть, связанная с НЯ).

7.6 Оценка причинно-следственной связи

Для оценки причинно-следственной связи НЯ/НР с исследуемым ЛП будет использоваться шкала Naranjo (таблица 2) [18].

Таблица 2 — Шкала Naranjo для оценки причинно-следственной связи «лекарство – НЯ/НР»

Вопросы	Оценка в баллах		
	Ответ «Да»	Ответ «Нет»	Ответ «Неизвестно»
1. Были ли ранее достоверные сообщения об этой НР?	+1	0	0
2. НР возникла после приема подозреваемого ЛП?	+2	-1	0
3. Улучшилось ли состояние пациента (проявления НР) после прекращения приема ЛП или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4. Возобновилась ли НР после повторного приема ЛП?	+2	-1	0
5. Есть ли еще причины (кроме подозреваемого ЛП), которые могли вызвать НР?	-1	+2	0
6. Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7. Была ли НР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8. Отмечал ли пациент аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9. Была ли НР подтверждена объективно?	+1	0	0
10. Отмечалось ли повторение НР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Категории степеней достоверности взаимосвязи «лекарство – НЯ/НР» по шкале Naranjo в результате ответов на 10 вопросов определяются как:

- *определенная* (9 и более баллов);
- *вероятная* (5–8 баллов);
- *возможная* (1–4 балла);
- *сомнительная* (0 и менее баллов).

Если по шкале Naranjo взаимосвязь соответствует «Определенной», «Вероятной» или «Возможной», то в таком случае НЯ считается **нежелательной реакцией (НР)**.

Если врач-исследователь получил балл по шкале Naranjo, соответствующий «Сомнительной» взаимосвязи, то НЯ не имеет связи с исследуемой терапией (отсутствие возможной связи).

7.7 Предпринимаемые действия

Врач-исследователь будет описывать предпринятые действия в первичной документации и в соответствующем разделе эИРК следующим образом:

Действие, предпринятое для лечения НЯ:

- нет;
- назначение ЛП для купирования НЯ;
- процедура для купирования НЯ;
- назначение ЛП и процедуры для купирования НЯ.

7.8 Оценка исхода НЯ/СНЯ

Исход НЯ/СНЯ будет определяться как (таблица 3):

- выздоровление без последствий;
- выздоровление с последствиями;
- улучшение состояния;
- состояние без изменений;
- смерть;
- неизвестно.

Таблица 3 — Оценка исхода НЯ/СНЯ

Исход НЯ/СНЯ	Описание
Выздоровление без последствий	НЯ полностью разрешилось без наблюдаемых остаточных явлений
Выздоровление с последствиями	Разрешение НЯ наступило, но у пациента сохраняются некоторые остаточные явления
Улучшение состояния	НЯ в процессе разрешения
Состояние без изменений	НЯ не разрешилось
Смерть	Пациент умер по причине НЯ (смерть является исходом, а не НЯ)
Неизвестно	Исход НЯ неизвестен, так как пациент не появился на осмотре последующего наблюдения, и попытки получения информации последующего наблюдения были безрезультатными (недоступность для последующего наблюдения)

7.9 Беременность во время клинического исследования

Главный исследователь должен сообщать спонсору или его представителю о любом случае возникновения беременности с помощью Формы сообщения о беременности в максимально короткий срок, но не позднее, чем через 24 ч после того, как ему стало известно о факте беременности (Приложение Б).

Беременность является критерием для досрочного выведения пациента из исследования.

Беременность как таковая не является НЯ, за исключением тех случаев, когда имеются основания полагать, что применение исследуемого ЛП привело к снижению эффективности противозачаточных средств.

Таким образом, в данном КИ наступление беременности не может рассматриваться как НЯ с учетом того, что настоящим протоколом КИ запрещается использование гормональных противозачаточных средств и не ожидается влияния на другие виды противозачаточных средств (например, спермицида). Но любые осложнения беременности должны регистрироваться как НЯ или СНЯ, в зависимости от наличия критериев серьезности. Спонтанное прерывание беременности в 100 % случаев надлежит расценивать как СНЯ. Также все НЯ, развившиеся у новорожденного ребенка, следует репортировать спонсору или его представителю.

7.10 Документальное оформление и сообщение о нежелательных явлениях / серьезных нежелательных явлениях

Будет регистрироваться следующая информация по каждому НЯ:

- номер исследования (идентификатор или номер протокола КИ);
- дата и время начала;
- дата и время окончания;
- тяжесть;
- предпринятые действия;
- связь с приемом ЛП;
- серьезность;
- исход;
- ожидаемость (только у НЯ, расцененных как НР).

Должно регистрироваться и сообщаться любое СНЯ, независимо от взаимосвязи с исследуемым ЛП, с момента подписания пациентом ИС и до истечения (14 ± 2) дней от начала терапии (последующее наблюдение посредством телефонного звонка).

В случае возникновения СНЯ/СНР главный исследователь обязан в течение 24 ч после получения информации сообщить о нем спонсору или его представителю, используя терминологию MedDRA. Список ответственных лиц для вопросов, связанных с вопросами оценки серьезности и фармакобезопасности НЯ/СНЯ, а также обязанности сторон описаны в Плане по управлению безопасностью.

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

После этого в течение 7 рабочих дней должен быть представлен подробный письменный отчет о произошедшем медицинском событии.

Дополнительная информация по СНЯ/СНР также сообщается в течение 24 ч с момента ее получения главным исследователем.

Нет временных ограничений по сбору информации по СНЯ, которые рассматриваются как связанные с исследуемым ЛП. Вся полученная впоследствии существенная дополнительная информация о СНЯ направляется спонсору аналогичным образом в виде последующих отчетов.

Уведомление ЛЭК обо всех случаях подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакциях (SUSAR) осуществляется главным исследователем в сроки, оговоренные СОП ЛЭК.

КИО ООО «Ифар» несет ответственность за уведомление спонсора или его представителя о любом ожидаемом или непредвиденном явлении, произошедшем после приема ЛП.

При возникновении СНЯ необходимо заполнить Форму сообщения о СНЯ (Приложение Г) и сообщить о СНЯ в компанию «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», в течение 24 ч после выявления СНЯ выслать соответствующую заполненную форму по факсу или электронной почте.

Уведомление должно быть направлено следующему представителю спонсора:

- Уполномоченному лицу по фармаконадзору в ООО «ИФАРМА»:

ФИО: Дигтярь Антон Васильевич

Телефон рабочий: +7 (495) 276-11-43

Телефон мобильный: +7 (969) 037-77-80

E-mail: sae@ipharma.ru

- Менеджеру проекта со стороны спонсора:

ФИО: Назарова Ирина

Телефон мобильный: +7 (925) 226-04-99

E-mail: irina.nazarova@promedcs.com

Обязанности главного исследователя по отчетности о НЯ/СНЯ представлены в таблице 4.

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

Таблица 4 — Обязанности главного исследователя по отчетности о НЯ/СНЯ

Название явления	Кому необходимо сообщить	Сроки	Средства
СНЯ/CHP/SUSAR	- Спонсор (уполномоченное лицо по фармаконадзору и менеджер проекта); - ЛЭК	В течение 24 ч	Форма сообщения о СНЯ (по электронной почте или по телефону, или факсу)
Несерьезное (ая) НЯ/НР	Спонсор	В течение 3 дней	Внесение данных в эИРК
Беременность	Спонсор	В течение 24 ч	Форма сообщения о беременности

8 СТАТИСТИКА

8.1 Планируемое количество пациентов

Обоснование размера выборки, определение первичной конечной точки эффективности и границ эквивалентности основано на рекомендациях FDA [1].

Согласно литературным данным [19]–[22] эффективность в отношении частоты наступления клинического излечения составляет около 75 %. Однако, ввиду современных условий, частота клинического излечения была принята на уровне 60 %.

Расчет объема выборки выполнялся по формуле (2) [23]:

$$n = (Z_\alpha + Z_\beta)^2 \cdot \frac{p_1(100 - p_1) + p_2(100 - p_2)}{(\varepsilon - \delta)^2}, \quad (2)$$

где Z_α и Z_β — критические значения Z-стандартного распределения, соответствующие уровням α - и β -ошибок;

p_1 и p_2 — ожидаемые частоты достижения эффекта в основной и контрольной группах;

ε — величина разности между частотами ($p_1 - p_2$);

δ — граница не меньшей эффективности.

Граница не меньшей эффективности для КИ фазы III принята равной $\delta = -20\%$.

При расчете размера выборки для группы исследуемого ЛП и референтного ЛП при условиях тестирования двусторонней гипотезы использовались следующие значения: $\alpha = 0,1$; $\beta = 0,2$; $Z_\alpha = 1,960$; $Z_\beta = 0,842$; $p_1 = p_2 = 0,6\%$; $\delta = -20\%$. Учитывая вышеприведенные данные и используя формулу (2), можно рассчитать размер выборки, равный 148 пациентам, по 74 пациента в каждой группе.

Таким образом, в РР-популяцию должно войти по 74 пациента в каждой группе, для чего необходимо рандомизировать по 90 пациентов в каждой группе (всего 180 пациентов).

С учетом возможного выбывания пациентов из исследования по разным причинам предполагается скринировать 234 пациента. Завершить исследование должны не менее 148 пациентов.

8.2 План статистического анализа данных

Для статистической обработки данных будут использованы программное обеспечение Microsoft Office Excel и статистический пакет R v. 4.0.

Для контроля набора пациентов после завершения КИ 40 % пациентов от общего их числа будет проведен промежуточный анализ по эффективности и безопасности с заслеплением специалиста по биостатистике КИО без остановки набора пациентов.

Для статистического анализа будут определены следующие 2 популяции:

1) mITT-популяция — будет включать всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы 1 дозу исследуемого ЛП для анализа безопасности*;

Примечание — *Данные визита 1, т.е. данные на 3-й день после приема примерно 4 доз ЛП, могут использоваться для применения метода LOCF для популяции mITT в случаях, когда данные о клиническом излечении отсутствуют;

2) полная популяция пациентов (PP) — будет включать в себя всех пациентов, завершивших КИ по протоколу.

Для разницы показателей эффективности терапии будет рассчитываться 90 % доверительный интервал с использованием Z-критерия с поправкой Йейтса. Если нижний и верхний доверительный интервал находится в диапазоне [-0,20; +0,20], можно утверждать, что исследуемый ЛП и референтный ЛП клинически эквивалентны.

Анализ безопасности в каждой группе в наборе данных для анализа безопасности будет выполняться по следующим переменным:

1) Результаты лабораторных исследований

Для результатов лабораторных исследований будет приведена описательная статистика (Mean, Median, SD, Min, Max) для каждой группы и визита в соответствии со схемой обследования пациентов. Также переменные будут преобразованы в непрерывной шкале в категориальные с двумя категориями: «в норме», «вне нормы». Будет проведен анализ преобразованных переменных с помощью методов описательной статистики (частота и доля в процентах каждой категории в каждой группе).

2) Результаты измерения АД, ЧСС, ЧДД, термометрии

Для показателей жизненно важных функций будет приведена описательная статистика (Mean, Median, SD, Min, Max) для каждой группы и визита в соответствии со схемой обследования пациентов.

3) Данные о НЯ/СНЯ

Для НЯ/СНЯ будут приведены показатели описательной статистики (частота и доля в процентах) для каждой группы и визита. Все НЯ будут классифицированы с использованием терминов MedDRA по классам систем органов.

Изменения по сравнению с исходным уровнем в клинических лабораторных тестах, показателях жизненно важных функций и физикальном осмотре будут суммироваться по группам терапии. Будет приведена описательная статистика базовых характеристик и антропометрических данных.

8.3 Статистические гипотезы

В данном КИ предполагается оценить эффективность терапии по разнице частоты наступления клинического излечения на 5-й день от начала антибактериальной терапии в сравниваемых группах.

При этом будет выполнена проверка следующих гипотез:

– нулевая гипотеза (H_0): терапия исследуемым ЛП не сопоставима с терапией референтным ЛП с учетом величины границы не меньшей эффективности:

$$H_0: p_A - p_B < -\Delta \text{ или } H_0: p_A - p_B > \Delta, \quad (3)$$

– альтернативная гипотеза (H_A): терапия исследуемым ЛП сопоставима с терапией референтным ЛП с учетом величины границы не меньшей эффективности:

$$H_A: -\Delta \leq p_A - p_B \leq \Delta, \quad (4)$$

где p_A и p_B — эффективность препаратов в исследуемой группе и группе сравнения в отношении основного параметра эффективности,

Δ — граница эквивалентности, равная 0,20.

Сравнение будет проводиться при помощи одностороннего варианта Z-критерия с уровнем значимости $\alpha = 0,05$.

Вторичные конечные точки эффективности (время до последнего неоформленного стула и микробиологический показатель эффективности) будут представлены в таблицах по группам терапии в наборах данных mITT и PP с соответствующей описательной статистикой. Сравнения между исследуемым ЛП и референтным ЛП будут проводиться на уровне значимости $\alpha = 0,05$.

Отсутствующие (в связи с выбыванием пациентов) данные по первичной конечной точке будут рассматриваться с позиций «наихудшего возможного сценария»: если клиническое излечение не наступило к моменту выбывания, пациент будет считаться не достигшим клинического излечения.

Более подробная информация о статистической обработке результатов исследования будет представлена в Плане статистического анализа.

9 УСЛОВИЯ ПЕРЕДАЧИ, УЧЕТА И ВОЗВРАТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Упаковка и маркировка ЛП для КИ будут осуществляться в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики ЕАЭС, утвержденными Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 77 [24].

Документация, подтверждающая качество исследуемого ЛП и референтного ЛП, будет предоставлена спонсором.

До начала КИ спонсором или дополнительной сторонней организацией будет осуществлена переупаковка ЛП в соответствии с планом рандомизации с целью заслепления. Распределение комплектов ЛП в исследовательские центры будет осуществляться с помощью электронной почты.

При транспортировке ЛП будет обеспечена температура 15–25 °C, возможно использование одноразового или многоразового терморегистратора.

9.1 Маркировка лекарственных препаратов

На вторичную упаковку ЛП (картонная коробка) наклеиваются этикетки со следующей информацией:

- 1 Код исследования (номер протокола КИ)
- 2 Наименование, юридический адрес и номер телефона КИО
- 3 Условия хранения ЛП
- 4 Надпись «Только для клинических исследований», «Хранить в недоступном для детей месте»
- 5 Количество дозированных единиц
- 6 Способ применения

Образец макета этикетки для вторичной упаковки ЛП представлен на рисунке 3 и будет приведен в Руководстве по обращению исследуемых лекарственных препаратов.

ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ / Только для клинического исследования
Хранить в недоступном для детей месте

Рифаксимин 400 мг

Код проекта Спонсора: 106-ICT-202301

Упаковка (блистер) содержит: 14 таблеток Рифаксимин 400 мг

Номер клинического центра: _____

УИН:

Рандомизационный код пациента: _____

Срок годности:

Главный исследователь: _____

Способ применения: Внутрь, по 1 таблетке 2 раза в день каждые 12 часов (утром и вечером).

Хранить при комнатной температуре не выше 25 °C.

КИО: ООО «Ифар», Россия, 634021, г. Томск, ул. Елизаровых 79/4, тел.+7 (3822) 24-87-13

Просим вернуть в клинический центр упаковку с неиспользованными таблетками

Рисунок 3 — Образец макета этикетки для вторичной упаковки ЛП

9.2 Условия хранения лекарственных препаратов

ЛП должны храниться при температуре не выше 25 °C в специальном закрытом шкафу, доступ к которому имеется только у разоследленного фармацевта. Необходимо ежедневно фиксировать показатели температуры в помещении, где хранятся ЛП, и вносить их в специальный журнал учета температуры при хранении ЛП.

Исследуемый ЛП будет заслепленным для сотрудников исследовательского центра, отвечающим за сбор данных об эффективности и безопасности (заслепленная команда исследовательского центра). За получение, распределение, выдачу и прочие процессы, связанные с исследуемым ЛП, в каждом исследовательском центре будет отвечать разоследленный фармацевт.

9.3 Прием лекарственных препаратов

Первую дозу ЛП пациент должен принять в исследовательском центре под наблюдением разоследленного фармацевта. Пациентам следует начать прием первой дозы ЛП после предоставления образцов кала.

Во время КИ пациентам будут предоставлены ЛП в необходимом количестве. ЛП необходимо принимать каждый день, в одно и то же время, в дозе 400 мг (1 таблетка) каждые 12 ч (2 раза в день) до 7 суток. Пациенты должны принимать ЛП внутрь целиком, не разжевывая, не разламывая, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи.

Пациенты будут принимать следующие дозы ЛП в стационаре или в домашних условиях (по усмотрению врача-исследователя). В Дневнике пациента необходимо указывать время приема ЛП.

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

Врач-исследователь должен зафиксировать и описать процедуру приема ЛП,
отметить время приема ЛП в первичной документации и эИРК.

10 ПРЯМОЙ ДОСТУП К ПЕРВИЧНЫМ ДАННЫМ / ПЕРВИЧНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

Первичные данные — информация, содержащаяся в оригинальных медицинских записях и их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований и другой деятельности, позволяющая воспроизвести ход КИ и оценить его качество. Первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях), а также в электронном виде.

Главный исследователь должен разрешить связанные с КИ мониторинг (уполномоченным представителем КИО), аудиты (уполномоченным представителем спонсора или компанией, уполномоченной спонсором на проведение аудиторских проверок исследовательского центра) и инспекции со стороны регуляторных органов с предоставлением непосредственного доступа к первичным данным и первичной документации.

11 ОБЕСПЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Спонсор КИ передает КИО полномочия по обеспечению функционирования надлежащей системы обеспечения качества для проведения настоящего КИ в соответствии с протоколом КИ, Правилами и Принципами надлежащей клинической практики [7], [14] и действующими нормативными требованиями [12]–[16].

Обеспечение качества документов данного КИ осуществляется путем проведения внутреннего контроля со стороны службы обеспечения качества КИО.

Процедуры КИ, указанные в протоколе КИ, должны строго соблюдаться главным исследователем и членами исследовательской команды.

11.1 Мониторинг клинического исследования

Мониторинг КИ проводится уполномоченной спонсором КИО в лице специалистов по мониторингу, которые должны соблюдать СОП КИО, связанные с мониторингом КИ, обеспечивать надлежащее проведение и документальное оформление КИ.

Основные цели мониторинга КИ:

- обеспечение защиты прав и здоровья пациентов;
- проверка точности и достоверности данных, внесенных в эИРК, на соответствие данным в первичной документации;
- проверка соблюдения главным исследователем и членами исследовательской команды процедур, предусмотренных утвержденным протоколом КИ в текущей редакции, Правил и Принципов надлежащей клинической практики и требований действующих нормативных документов.

Со стороны КИО один специалист по мониторингу будет являться заслепленным, другой специалист по мониторингу — разослепленным членом команды.

В обязанности заслепленного специалиста по мониторингу входит выполнение следующих функций:

- основное связующее звено между спонсором, КИО и главным исследователем;
- проверка наличия необходимой квалификации и достаточных ресурсов у главного исследователя, включая лаборатории, оборудование и персонал, в ходе всего КИ;
- проверка соблюдения главным исследователем утвержденного протокола КИ и всех утвержденных поправок к протоколу КИ (если применимо);
- контроль за своевременным, то есть до начала участия пациента в КИ, подписанием информационного листка пациента с формой ИС;

- обеспечение наличия у главного исследователя актуальной редакции документов для проведения КИ (протокол КИ, поправки к протоколу КИ (если применимо), брошюры исследователя, информационного листка пациента с формой ИС);
- обеспечение достаточной информированности главного исследователя и членов исследовательской команды о КИ;
- контроль выполнения главным исследователем и членами исследовательской команды, связанных с КИ, обязанностей в соответствии с протоколом КИ и другими применимыми соглашениями/договорами между спонсором, КИО и главным исследователем, а также самостоятельность выполнения возложенных на них обязанностей (выявление фактов передачи выполнения функций исследователя неуполномоченным лицам);
- контроль соблюдения главным исследователем критериев включения пациентов в КИ;
- контроль правильности и полноты данных в эИРК, первичной документации и других, относящихся к КИ записей, путем их сопоставления;
- информирование главного исследователя о любых допущенных в эИРК ошибках и пропусках;
- проверка соблюдения сроков сообщений о СНЯ, определенных настоящим протоколом КИ;
- проверка ведения главным исследователем основных документов;
- информирование главного исследователя об отклонениях от протокола КИ, СОП, нормативных требований, а также проведение необходимых действий с целью предотвращения повторения подобных отклонений.

В обязанности разоследленного специалиста по мониторингу входит выполнение следующих функций:

- контроль в отношении ЛП (условий и сроков хранения, достаточного количества ЛП в исследовательском центре, правильности назначения ЛП, учета ЛП);
- удаленное общение с главными исследователями, осуществление визита в исследовательские центры по окончанию КИ или в рамках промежуточного анализа;
- подготовка к отсылке использованного и неиспользованного препарата из исследовательского центра на центральный склад по окончанию исследования;

- проверка документации разоследленного фармацевта и изъятие этой документации по окончанию клинической части для дальнейшего хранения в закрытом, недоступном для других сотрудников месте в КИО.

Более подробно эти процессы будут описаны в Руководстве по обращению исследуемых лекарственных препаратов.

11.2 Аудит клинического исследования

При необходимости спонсор может провести аудит КИ независимо от рутинных функций по мониторингу, обеспечению качества КИ. Целью аудита является оценка соответствия проводимого исследования протоколу КИ, СОП, инструкциям и нормативным требованиям.

Для проведения аудита спонсор назначает лиц, независимых от проведения настоящего КИ.

Спонсор обязан удостовериться в том, что аудиторы обладают достаточной квалификацией для проведения аудита. Квалификация аудитора должна быть подтверждена документально.

Спонсор или уполномоченная организация разрабатывают план аудита и процедуры аудита настоящего КИ.

После проведения аудита составляется отчет об аудите, который содержит описание не только того, что было выявлено во время аудита, но и все мероприятия, которые были и должны быть предприняты в исследовательском центре для их разрешения. В заключение исследовательский центр получает отчет о проведенном аудите.

11.3 Документы, связанные с проведением клинического исследования

КИО до начала КИ предоставляет в исследовательский центр следующие основные документы и материалы:

- протокол КИ (и поправки к нему при их наличии);
- брошюру исследователя;
- информационный листок пациента с формой ИС;
- файл исследователя;
- лекарственные препараты;
- договор КИО с исследовательским центром;
- разрешение Министерства здравоохранения РФ на проведение КИ, заключение Совета по этике;

- документы, необходимые для подачи в ЛЭК.

Главный исследователь предоставляет КИО следующие основные документы до начала КИ:

- направительное письмо в ЛЭК;
- подписанное заявление главного исследователя о согласии с протоколом КИ;
- одобрение ЛЭК протокола КИ;
- список членов ЛЭК;
- резюме всех врачей-исследователей и соисследователей (подписанные и датированные);
- лабораторные нормы с подписью и датой ответственного сотрудника лаборатории исследовательского центра;
- сертификаты на медицинское/лабораторное оборудование;
- форма распределения обязанностей.

11.4 Поправки к протоколу клинического исследования

Поправка к протоколу КИ — оформленное в письменном виде описание изменений или сообщение о вносимых изменениях, или официальное разъяснение протокола КИ.

Поправки к протоколу КИ являются существенными, если изменения в протоколе КИ влияют на безопасность или же физическое/психическое благополучие пациента, научную ценность исследования. Полный перечень существенных поправок к протоколу КИ представлен в Приложении № 10 к Правилам надлежащей клинической практики ЕАЭС, утвержденным Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 [7].

Существенные поправки к протоколу КИ должны быть в письменной форме утверждены Министерством здравоохранения РФ. Существенные поправки к протоколу КИ, влияющие на безопасность пациентов, проведение КИ или научную ценность КИ, должны быть дополнительно одобрены со стороны Совета по этике и ЛЭК.

Изменения протокола КИ, влияющие только на административные аспекты КИ, являются несущественными поправками и не требуют одобрения Совета по этике, ЛЭК и регуляторных органов, однако их необходимо описать в итоговом отчете о КИ.

В итоговом отчете о КИ должны быть обозначены количество и тип поправок к протоколу КИ, дано разъяснение о влиянии изменений на результаты КИ.

11.5 Соблюдение протокола клинического исследования

Главный исследователь проводит КИ в соответствии с утвержденным протоколом КИ.

Отклонение от протокола (protocol deviation) происходит, когда без существенных последствий действия в исследовании отклоняются от протокола КИ, например, пациент опоздал в исследовательский центр на амбулаторный визит или не принес образец кала, или не принес упаковку ЛП для оценки комплаентности.

Нарушение протокола (protocol violation) — отклонение от протокола КИ, которое существенно снижает качество или полноту данных, делает форму информированного согласия неточной или влияет на безопасность, права или благополучие пациента.

Примеры нарушений протокола могут включать следующее:

- пациент соответствовал критериям исключения из КИ, но не был исключен;
- пациент был включен в КИ, хотя не соответствовал критериям включения;
- проведение процедур КИ без получения письменного ИС пациента;
- нарушения назначения ЛП пациенту;
- недисциплинированность пациента, несоблюдение ограничений во время участия в КИ;
- незарегистрированные СНЯ;
- неверное разоследление распределенных ролей;
- использование запрещенной сопутствующей терапии;
- неправильные или отсутствующие тесты;
- неправильно собранные биообразцы;
- пропуск пациентом одного или нескольких визитов;
- неадекватное ведение записей в карте пациента;
- намеренное отклонение от протокола КИ, Правил и Принципов надлежащей клинической практики со стороны персонала исследовательского центра.

Любое отклонение/нарушение протокола КИ в ходе проведения КИ должно быть зарегистрировано и отражено в первичной документации и ЭИРК.

11.6 Итоговый отчет о клиническом исследовании

Итоговый отчет о КИ будет подготовлен специалистом по клиническим исследованиям медицинского отдела КИО.

Итоговый отчет о КИ должен быть составлен в соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [13], а также согласно Правилам надлежащей клинической практики ЕАЭС, утвержденным Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 [7], Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

ЕЭК от 03.11.2016 № 78 [8], Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, утвержденным Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 [9].

Для подготовки итогового отчета о КИ исследовательские центры передают КИО все заполненные эИРК, которые впоследствии должны быть переданы спонсору. В итоговый отчет о КИ включаются данные по всем полностью завершившим КИ пациентам, а также информация по исключенными пациентам с указанием причины выбывания.

12 РЕГУЛЯТОРНЫЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

12.1 Разрешение на проведение клинического исследования

В соответствии с действующим законодательством документы для получения разрешения на проведение КИ подаются на экспертизу в Министерство здравоохранения РФ. По результатам экспертизы выдается в письменном виде заключение о проведенной экспертизе документов и уведомление о возможности или невозможности выдачи разрешения на проведение данного КИ.

Протокол КИ и информационный листок пациента с формой ИС должны быть утверждены Советом по этике при Министерстве здравоохранения РФ до начала проведения КИ.

12.2 Соблюдение этических норм

Главный исследователь и исследовательская команда, сотрудники КИО и спонсора, а также другие лица, участвующие в проведении КИ, должны следовать этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [5], а также Правилам и Принципам надлежащей клинической практики [7], [14].

12.3 Информация для пациента и процедура получения согласия на участие в исследовании

Перед проведением каких-либо процедур КИ пациентам предоставляется устная информация и письменные материалы о задачах и методах проведения КИ. Их информируют об ожидаемой пользе и возможном риске, связанных с участием в КИ. Кроме того, пациенты должны быть поставлены в известность о добровольном характере участия в КИ и о том, что они имеют право отказаться от участия в КИ в любой момент, и что этот отказ не повлияет на качество предоставляемой медицинской помощи. Пациенты не обязаны сообщать о причинах, побудивших их прервать участие в КИ, но врач-исследователь должен попытаться выяснить эти причины, не нарушая при этом права пациента.

У пациента должно быть достаточно времени на размышление относительно своего участия в КИ. Пациенту должна быть предоставлена возможность задать дополнительные вопросы.

Добровольное согласие на участие в КИ документируется в информационном листке пациента с формой ИС датированием, личной подписью пациента и врача-исследователя, засвидетельствовав тем самым, что добровольное согласие было получено;

пациент имел возможность задать вопросы и получил на них полные ответы. Информационный листок пациента с формой ИС составляется в двух экземплярах: один экземпляр вместе со страховым полисом остается у пациента, второй экземпляр — в исследовательском центре вместе с другой документацией по КИ.

КИО с привлечением страховой компании обеспечивает страхование жизни и здоровья пациентов вследствие их участия в КИ путем заключения договора страхования жизни и здоровья пациентов.

12.4 Конфиденциальность сведений о пациентах

Личная медицинская информация о пациентах, полученная в ходе КИ, считается конфиденциальной и не может быть разглашена третьим лицам.

Каждому пациенту будет присваиваться скрининговый номер для сохранения конфиденциальности его данных при передаче информации о НЯ или других данных, связанных с процедурами КИ.

Скрининговый номер пациента будет состоять из 5 цифр (первые 2 цифры — номер исследовательского центра, последние 3 цифры — скрининговый номер пациента). Рандомизационный код пациента будет состоять из 3-х цифр.

Врач-исследователь должен обеспечить соблюдение анонимности пациентов. В эИРК пациенты идентифицируются по присвоенным скрининговым номерам и рандомизационным кодам.

Полная идентификационная информация о каждом пациенте будет храниться только у главного исследователя, который должен предоставить ее по требованию аудитора, страховой компании или регуляторных органов. Хранение скрининговых номеров и рандомизационных кодов пациентов должно проводиться надлежащим образом, учитывая конфиденциальность данной информации.

Все лица, вовлеченные в проведение КИ, должны относиться к полученной информации о пациентах, а также к информации о настоящем КИ как к конфиденциальной.

13 РАБОТА С ДАННЫМИ И ВЕДЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ

13.1 Первичная документация

Наличие в исследовательском центре первичной документации необходимо для подтверждения факта существования пациентов и правильности собранной информации. Первичная документация включает оригиналы документов, которые имеют отношение к КИ, анамнезу и описанию состояния пациента (история болезни и выписки с результатами лабораторных исследований).

Первичная документация ведется по принятым в РФ и ЕАЭС правилам. Записи в первичной документации делаются во время каждого осмотра пациентов, затем они должны быть перенесены в ЭИРК.

При получении результатов лабораторных анализов и инструментальных исследований лаборант или врач-исследователь должны датировать и подписать их. Результаты лабораторных анализов и инструментальных исследований при этом считаются первичной документацией.

В первичной медицинской документации должна быть отражена следующая информация:

- демографические и антропометрические данные;
- информация, касающаяся критериев включения и невключения;
- факт участия в КИ с указанием номера исследования и рандомизационного кода пациента;
- дата и время проведения всех осмотров;
- данные анамнеза и физикального обследования;
- НЯ/СНЯ;
- результаты лабораторных анализов и инструментальных исследований;
- информация о назначении ЛП;
- причина преждевременного прекращения участия в КИ (если применимо).

Все записи в первичной документации должны быть четкими и разборчивыми. В случае необходимости внесения исправлений в первичную документацию неправильную запись зачеркивают одинарной горизонтальной линией, рядом пишется правильная запись, дата исправления, фамилия, инициалы и подпись лица, внесшего исправления.

13.2 Правила заполнения эИРК

Информация из первичной документации переносится в эИРК только лицами, уполномоченными главным исследователем, согласно форме распределения обязанностей. Данные из первичной документации переносятся в эИРК в кратчайшие сроки, желательно в тот же день или на следующий день. Они должны полностью соответствовать данным первичной документации.

В настоящем КИ используется электронная версия ИРК. Специалист по мониторингу КИО (заслепленный) консультирует врачей-исследователей по заполнению эИРК.

13.3 Сбор данных в исследовательском центре

Данные, полученные в ходе КИ, регистрируются в эИРК. Главный исследователь несет ответственность за обеспечение полноты и правильности внесенных данных в эИРК. Данные, регистрируемые в эИРК, должны иметь соответствующее подтверждение в первичной документации.

В обязанности заслепленного специалиста по мониторингу КИО входит проверка внесенной информации в эИРК на соответствие первичной документации. Главный исследователь обязан предоставлять первичную документацию специалисту по мониторингу для сверки данных.

В случае выявления расхождения данных специалист по мониторингу должен проинформировать об этом главного исследователя. Специалист по мониторингу не имеет права вносить исправления в эИРК. Исправления в эИРК вносятся главным исследователем или членом исследовательской команды, обладающим правом регистрации данных в эИРК, в соответствии с формой распределения обязанностей.

Документация по исследованию будет разделена на две части:

- документация по обороту ЛП (файл разоследленного фармацевта), должна храниться отдельно во избежание случайного непреднамеренного разоследления группы лечения пациента;
- документация по самому исследованию, не содержащая информацию о группе терапии (файл исследователя).

13.4 Передача данных из исследовательского центра и обработка данных

После завершения ввода данных будет выполнена проверка достоверности, согласованности и полноты данных. Все недостающие данные и несоответствия будут уточнены главным исследователем. В случае отсутствия необходимости введения

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

дальнейших корректировок в базе она будет считаться закрытой. Далее производится передача базы в электронном виде специалисту по биостатистике КИО для последующей статистической обработки данных.

14 ФИНАНСИРОВАНИЕ И СТРАХОВАНИЕ

14.1 Финансирование проведения клинического исследования

Финансирование проведения КИ осуществляется за счет средств спонсора в соответствии с условиями договора на выполнение научно-исследовательских работ.

14.2 Материальная компенсация

Пациент за участие в КИ не будет получать материальную компенсацию. Во время КИ пациентам будут предоставлены ЛП в необходимом количестве.

Физикальное обследование, клинические, лабораторные и функциональные обследования для пациента являются бесплатными. Пациент имеет право получить сведения о результатах проводимых ему обследований.

14.3 Страхование пациентов

Пациентам, участвующим в КИ, гарантируется страхование риска причинения вреда жизни, здоровью в соответствии с требованиями законодательства РФ. Врач-исследователь должен проинформировать пациента о наличии такого страхования.

Объем страховых выплат будет определяться страховой компанией в соответствии с Типовыми правилами обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 13.09.2010 № 714 [16] и связанными с ним нормативными актами.

Перед началом КИ пациент получает оригинал страхового полиса, в котором оговаривается размер и порядок страховой выплаты в случае возникновения страхового случая.

При заполнении информационного листка пациента и страхового полиса врач-исследователь должен заполнить индивидуальный идентификационный код пациента.

Информирование страхователем (КИО) страховщика (страховой компании) о привлеченных к КИ пациентах осуществляется путем передачи страхователем страховщику реестра индивидуальных идентификационных кодов участников КИ.

15 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНФОРМАЦИИ И ПУБЛИКАЦИЯ ДАННЫХ

Информация об исследуемом ЛП, проведении данного КИ и неопубликованные данные о результатах КИ считаются конфиденциальными. Интеллектуальная собственность на результаты КИ и право на коммерческое использование информации, полученной в ходе КИ, принадлежит исключительно спонсору. Передача информации, полученной в ходе КИ, третьим лицам недопустима без получения отдельного письменного разрешения спонсора.

Публичное представление или публикация результатов данного КИ считаются совместной работой главного исследователя, спонсора и других лиц, участвующих в проведении КИ. Результаты данного КИ могут быть использованы для различных публикаций.

Главный исследователь должен быть проинформирован и согласен с тем, что спонсор может использовать информацию о результатах КИ для публикации и, таким образом, сделать такую информацию общественно доступной.

Публикация результатов КИ главным исследователем возможна только после предварительного согласования со спонсором. Главный исследователь должен предоставить рукопись планируемой публикации спонсору для одобрения.

Главный исследователь должен быть проинформирован о том, что данные, полученные в ходе КИ, могут использоваться спонсором или уполномоченными спонсором лицами для предоставления другим исследователям или государственным организациям.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Draft Guidance on Rifaximin. November 2022 [Электронный ресурс]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021361.pdf (дата обращения: 01.03.2024).
- 2 Stefano, M.D. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestine bacterial overgrowth / M.D. Stefano, S. Malservisi, G. Veneto et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 551–556.
- 3 Агафонова, Н.А. Невсасывающиеся (кишечные) антибактериальные препараты в гастроэнтерологии: спектр применения рифаксимина / Н.А. Агафонова // Гастроэнтерология. – 2009. – № 1. – С. 61–66.
- 4 Плотникова, Е.Ю. Рифаксимин: уникальный селективный антибиотик для лечения желудочно-кишечных заболеваний / Е.Ю. Плотникова // Медицинский совет. – 2021. – № 5. – С. 167–174.
- 5 Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. – 64-ая Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь, 2013 г. – С. 1–7.
- 6 ICH Harmonized Guideline. Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). – November, 2016. – P. 1–67.
- 7 Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 г. № 79.
- 8 Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78.
- 9 Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87.
- 10 Миронов А.Н. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Москва: Гриф и К, 2012. – 244 с.
- 11 Миронов А.Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. – Москва: Гриф и К, 2014. – 328 с.

12 Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

13 Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

14 ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. – Москва: Стандарт-информ, 2006. – 39 с.

15 Правила надлежащей клинической практики, утвержденные Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01 апреля 2016 г. № 200н.

16 Типовые правила обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата, утвержденные Постановлением Правительства РФ от 13 сентября 2010 г. № 714.

17 Ющук, Н.Д. Инфекционные болезни. Национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.В. Венгерова, М.Г. Авдеевой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1104 с.

18 Методические рекомендации Росздравнадзора от 02.10.2008 «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство (классификация и методы)».

19 Marchina, M.D. Infectious diarrhea in the aged: controlled clinical trial of rifaximin / M.D. Marchina, G. Renzi, E. Palazzini // Chemioterapia. – 1988. – Vol. 7, № 5. – P. 336–340.

20 Luttichau, U. The use of rifaximin in the treatment of acute diarrhoeal enteritis: open study / U. Luttichau, P. Arcangeli, S. Sinapi // Panminerva Med. – 1985. – Vol. 27, № 3. – P. 129–132.

21 Hong, K.S. Rifaximin for the treatment of acute infectious diarrhea / K.S. Hong, J.S. Kim // Ther. Adv. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 227–235.

22 22 CDER Medical review of NDA submission 21-361 [Электронный ресурс]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-361_Xifaxan_Medr_P4.pdf (дата обращения: 04.03.2024).

23 Chow S., Shao J., Wang H. Sample Size Calculations in Clinical Research. 2nd Ed. Chapman and Hall/CRC Biostatistics Series. – 2008. – P. 1–451.

24 Правила надлежащей производственной практики ЕАЭС, утвержденные Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 77.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(обязательное)
План процедур клинического исследования

Процедуры КИ	Скрининг/ рандомизация/ начало терапии	Период лечения. Оценка эффективности ¹			Контроль безопасности ²
		Визит 1	Визит 2	Визит 3	
Визиты	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
День относительно первого приема ЛП	День 0	День 3	День 5	День 7	День 14 ± 2
Подписание ИС	X				
Сбор демографических и антропометрических данных	X				
Сбор жалоб и анамнеза, в том числе информации о сопутствующей терапии	X	X	X	X	X
Оценка степени дегидратации и тяжести состояния пациента	X	X	X	X	
Физикальное обследование	X	X	X	X	
Оценка показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧДД)	X	X	X	X	
Термометрия	X	X	X	X	
Регистрация ЭКГ в 12 отведениях	X				
Экспресс-тесты на вирусные инфекции в кале (ротавирусная, норовирусная, аденоовирусная инфекции)	X				
Сбор образцов кала для посева на патогенную микрофлору ³	X		X ³	X ³	
Копрологическое исследование кала (копрограмма) ⁴	X		X ⁴	X ⁴	
Общий анализ крови ⁵	X		X ⁵	X ⁵	
Биохимический анализ крови ⁶	X		X ⁶	X ⁶	
Общий анализ мочи ⁷	X		X ⁷	X ⁷	
Тест на беременность (для женщин)	X				
Оценка критериев включения/невключения	X				
Рандомизация	X				
Выдача ЛП	X				

Окончание ПРИЛОЖЕНИЯ А

Процедуры КИ	Скрининг/ рандомизация/ начало терапии	Период лечения. Оценка эффективности¹				Контроль безопасности²
		Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	
Визиты	Визит 0					
День относительно первого приема ЛП	День 0	День 3	День 5	День 7	День 14 ± 2	
Оценка эффективности антибактериальной терапии		X	X	X		
Выдача и заполнение Дневника пациента ⁸	X	X	X	X		
Регистрация НЯ/СНЯ ⁹	X	X	X	X		X
Оценка критериев исключения		X	X	X		
Сбор ЛП и расчет количества оставшегося ЛП, оценка комплаентности			X	X		
Регистрация исхода заболевания, включая повторные эпизоды диареи						X

П р и м е ч а н и я

1 Длительность терапии пациентов будет определяться врачом-исследователем индивидуально в каждом случае в зависимости от процесса выздоровления: терапия может быть завершена на 5-й или 7-й дни (визит 2 или визит 3, соответственно).

2 Для контроля безопасности (визит 4, день 14 ± 2) врач-исследователь осуществляет телефонный контакт с пациентом. Если пациент недоступен для контакта, должны быть предприняты адекватные действия по выяснению исхода заболевания (выздоровление, госпитализация в медицинское учреждение, развитие осложнений, смерть пациента).

3 Результат посева кала на патогенную микрофлору может быть получен после начала антибактериальной терапии и после ее окончания.

4 Копрограмма может быть получена после начала антибактериальной терапии и после ее окончания.

5 Общий анализ крови включает определение содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитарной формулы. Общий анализ крови может быть выполнен на визите 2 (при завершении терапии на 5-й день) или на визите 3 (при завершении терапии на 7-й день).

6 Биохимический анализ крови включает определение креатинина, глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ. Биохимический анализ крови может быть выполнен на визите 2 (при завершении терапии на 5-й день) или на визите 3 (при завершении терапии на 7-й день).

7 Общий анализ мочи включает определение цвета мочи, рН, удельного веса, прозрачности, наличия белка, глюкозы, билирубина, уробилиногена, кетоновых тел, эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, цилиндров. Общий анализ мочи может быть выполнен на визите 2 (при завершении терапии на 5-й день) или на визите 3 (при завершении терапии на 7-й день).

8 Заполнение Дневника пациента начинается в 0-й день исследования и заканчивается во время последнего визита в исследовательский центр. Заполнение Дневника пациента включает регистрацию температуры тела (если пациент ощущает лихорадку); даты и времени приема каждой дозы ЛП; даты, времени и консистенции стула; даты и времени симптомов кишечной инфекции (боль в животе или спазмы, тошнота, рвота, императивные позывы к дефекации, избыточное газообразование / вздутие живота или тенезмы).

9 На визите скрининга (до первого приема ЛП) оцениваются НЯ/СНЯ, связанные с процедурами исследования.

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

ПРИЛОЖЕНИЕ Б
(обязательное)

Форма Дневника пациента

ДНЕВНИК ПАЦИЕНТА

Рандомизационный код пациента: |__|__|__|

Наименование исследования: Многоцентровое, слепое, рандомизированное клиническое исследование, проводимое в параллельных группах, для оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности таблетированных препаратов Рифаксимина в дозе 400 мг при лечении пациентов с диареей предположительно инфекционного генеза

Фаза клинического исследования: фаза III

Номер протокола: 106-ICT-202301

Спонсор исследования: АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия

Визит выдачи Дневника: |__|__|

Дата выдачи Дневника: |__|__|/|__|__|/|__|__|
Д Д М М Г Г Г Г

Номер исследовательского центра: |__|__|

Главный исследователь: _____

Продолжение **ПРИЛОЖЕНИЯ Б**

Рандомизационный код пациента: |__|__|__|

Инструкция по заполнению Дневника пациента

Уважаемый пациент!

1. Обсудите с Вашим врачом-исследователем правила заполнения Дневника пациента и вопросы в нем. Если Вам что-то непонятно, попросите врача-исследователя дать Вам необходимые разъяснения.
2. Заполняйте Дневник пациента шариковой ручкой с синими чернилами. Пожалуйста, пишите разборчиво, по возможности, печатными буквами.
3. Заполняйте все разделы Дневника пациента полностью и аккуратно. Оставшиеся пустыми поля перечеркните сплошной линией.
4. Если необходимо сделать исправление, перечеркните одной линией неверную запись, напишите правильную, подпишите и датируйте исправление. Пожалуйста, не пишите поверх предыдущей записи, не используйте жидкость для коррекции или ластик.
5. Поля, предназначенные для внесения даты, заполняйте следующим образом: вносите дату цифрами в порядке «день/месяц/год». Дату и месяц всегда записывайте в виде двузначного числа, при необходимости, на первом месте ставьте цифру «0».
6. Поля, предназначенные для внесения времени приема лекарственного препарата, заполняйте следующим образом: вносите время приема цифрами в порядке «часы/минуты». Записывайте часы и минуты в виде двузначного числа, при необходимости, на первом месте ставьте цифру «0».
7. Указывайте факт приема лекарственного препарата, например:
«Принимали ли Вы выданный Вам лекарственный препарат утром? Да Нет »

Вам необходимо принимать лекарственный препарат каждый день, в одно и то же время, в количестве 1 таблетки каждые 12 ч (2 раза в день) до 7 суток. Лекарственный препарат необходимо принимать внутрь целиком, не разжевывая, не разламывая, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи.

Указывайте время приема лекарственного препарата в соответствующих ячейках (ЧЧ:ММ). Укажите принятое количество таблеток лекарственного препарата.

8. Если во время клинического исследования у Вас появились какие-либо другие жалобы, укажите их в разделе «Ваше состояние сегодня».

9. При включении в клиническое исследование, пожалуйста, перечислите врачу-исследователю все лекарственные препараты, которые Вы принимаете ежедневно. Если в ходе исследования Вы будете принимать какие-либо дополнительные лекарственные препараты, или изменятся режим приема или дозировка Ваших плановых лекарств, напишите об этом в Дневнике пациента с указанием препарата, причины его приема или его изменения, дозы и времени приема, например:

№ п/п	Лекарственный препарат	Причина	Доза	Время приема
1	<i>Но-шпа</i>	<i>Болел живот</i>	<i>1 таблетка (40 мг)</i>	<i>17:45</i>

10. Данный Дневник должен быть сдан врачу-исследователю по окончании курса антибактериальной терапии. Перед сдачей Дневника зачеркните все незаполненные дни.

Продолжение **ПРИЛОЖЕНИЯ Б**

Рандомизационный код пациента: |__|__|__|

День: |__|__|

Дата: |__|__|/|__|__|/|__|__|
д д м м г г г г

1. Измеряли ли Вы сегодня утром температуру тела? Да Нет

Если ответ «Да», то укажите температуру: |__|__|, |__| °C

2. Принимали ли Вы выданный Вам лекарственный препарат утром? Да Нет

Если ответ «Да», то укажите время приема препарата (ЧЧ : ММ) |__|__| : |__|__|

Сколько таблеток лекарственного препарата Вы приняли?

Возникли ли у Вас какие-либо неприятные ощущения после приема препарата?

Да Нет

Если ответ «Да», то кратко опишите их:

3. Принимали ли Вы выданный Вам лекарственный препарат вечером? Да Нет

Если ответ «Да», то укажите время приема препарата (ЧЧ : ММ) |__|__| : |__|__|

Сколько таблеток лекарственного препарата Вы приняли?

Возникли ли у Вас какие-либо неприятные ощущения после приема препарата?

Да Нет

Если ответ «Да», то кратко опишите их:

4. Измеряли ли Вы сегодня вечером температуру тела? Да Нет

Если ответ «Да», то укажите температуру: |__|__|, |__| °C

5. Выберите из предложенных в таблице вариантов и укажите в ячейке цифровой наиболее соответствующий тип Вашего стула сегодня:

Продолжение **ПРИЛОЖЕНИЯ Б**

Рандомизационный код пациента: |__|__|__|

	Тип 1 Отдельные твердые комки, как орехи
	Тип 2 В форме колбаски, комковатый
	Тип 3 В форме колбаски, с ребристой поверхностью
	Тип 4 В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий
	Тип 5 Мягкие маленькие шарики с ровными краями
	Тип 6 Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул
	Тип 7 Водянистый, без твердых частиц

6. Сколько раз Вы сегодня опорожняли кишечник?

Ответ: 0 , 1 , 2 , 3 , больше 3-х раз

7. Беспокоят ли Вас сегодня следующие симптомы:

А. Боль в животе / спазмы — Да Нет

Б. Тошнота — Да Нет

В. Рвота — Да Нет

Г. Императивные позывы к дефекации (внезапный интенсивный позыв посетить туалет)
— Да Нет

Д. Избыточное газообразование / вздутие живота — Да Нет

Е. Тенезмы (ложный болезненный позыв посетить туалет) — Да Нет

Если ответ «Да», кратко опишите беспокоящий симптом (время возникновения, частота):

8. Применили ли Вы сегодня какие-либо другие лекарственные препараты?

Да Нет

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

Окончание ПРИЛОЖЕНИЯ Б

Если ответ «Да», перечислите их и укажите причину, дозу и время приема. Доза препарата в одной таблетке или капсуле указана на упаковке препарата.

№ п/п	Лекарственный препарат	Причина	Доза	Время приема
1				
2				
3				
4				
5				

9. Ваше состояние сегодня:

ПРИЛОЖЕНИЕ В
(обязательное)

Форма сообщения о беременности

Протокол №:	Спонсор:	Центр №:	Главный исследователь:

Тип сообщения: первичное повторное

Данные об исследователе

Исследователь (имя и должность):

Контактные данные (телефон, факс, почта):

Дата сообщения:

дата |_____|_____|_____| 202|____|
 день месяц год

Информация о субъекте КИ

Инициалы субъекта КИ (Ф.И.О.):|_____|_____|____|

Дата рождения:

№ субъекта: _____

|_____|_____|_____|_____|_____|
 день месяц год

Беременность зарегистрирована у:

Субъекта КИ Его партнера

Информация о беременной

Дата рождения:

|_____|_____|_____|_____|_____|
 день месяц год

Возраст на момент зачатия: _____ лет

Раса:

Европеоидная

Негроидная

Монголоидная

Другое : _____

Укажите, какие методы контрацепции применялись:

Укажите, какие методы определения беременности применялись (с указанием точных дат):

Анамнез

Были ли предыдущие беременности?

Исходы и количество: (нормальное рождение, мертворождение, дефекты плода, выкидыши, искусственное прерывание, другое)

Продолжение **ПРИЛОЖЕНИЯ В**

Дополнительная значимая информация:

Исход беременности

Дата разрешения: |____| |____|
202|_|
День месяц год

Срок на момент разрешения: _____ недель

- Нормальное рождение Самопроизвольный аборт
Новорожденный недоношенный Внематочная беременность
Врожденные аномалии / пороки Искусственное прерывание
Внутриутробная смерть плода Другое (указать в комментариях)

Информация о новорожденном

Пол: муж жен

Вес: _____ г

Рост: _____ см

Оценка по шкале Апгар:
1 мин: _____ 5 мин: _____

Обхват головы: _____ см

Были ли выявлены пороки развития / дефекты / аномалии? да нет
Если да – укажите детали:

Связь с ИП

(оценка связи выявленных аномалий / пороков / исходов беременности и исследуемого препарата)

- Определенная
 Вероятная
 Возможная
 Сомнительная

Препарат отменен?

нет да

Назначена терапия?

нет да (указать информацию в комментариях и в ЭИРК)

Информация о препарате

Исследуемый препарат

Препарат сравнения

Доза

Частота

Дата начала

Дата окончания

|____| |____| |____| 202|_|
день месяц год

|____| |____| |____| 202|_| Продолжается
день месяц год

Серия № _____

Срок годности
|____| |____| |____| 202|_|
день месяц год

Дата выпуска: Не указано
|____| |____| |____| 202|_|
день месяц год

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

Окончание ПРИЛОЖЕНИЯ В

Сопутствующая терапия:			<input type="checkbox"/> Не назначена
Наименование	Дата начала	Дата окончания	
	__ __ __ _ 202 __ день месяц год	__ __ __ _ 202 __ день месяц год	<input type="checkbox"/> Продолжается
	__ __ __ _ 202 __ день месяц год	__ __ __ _ 202 __ день месяц год	<input type="checkbox"/> Продолжается
	__ __ __ _ 202 __ день месяц год	__ __ __ _ 202 __ день месяц год	<input type="checkbox"/> Продолжается
	__ __ __ _ 202 __ день месяц год	__ __ __ _ 202 __ день месяц год	<input type="checkbox"/> Продолжается

Дополнительная информация и комментарии

Укажите всю необходимую информацию. Опишите все проводимые процедуры, назначенные препараты, сделанные анализы, результаты. Приложите документы, отражающие результаты

Исследователь: _____ / _____ Дата: _____

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

ПРИЛОЖЕНИЕ Г (обязательное)

Форма сообщения о серьезном нежелательном явлении (СНЯ)

<i>Протокол №:</i>	<i>Спонсор:</i>	<i>Центр №:</i>	<i>Главный исследователь:</i>

АО «ПРО.МЕД.ЦС», Россия
 Рифаксимин, 400 мг, таблетки,
 «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика
 Протокол № 106-ICT-202301 Версия 1.0 от 01.03.2024

Продолжение ПРИЛОЖЕНИЯ Г

Критерии СНЯ		
<i>Отметить один соответствующий пункт:</i>		
<input type="checkbox"/> <u>Смерть</u> 202 день месяц год Проведена аутопсия? <input type="checkbox"/> да (приложить копию заключения) <input type="checkbox"/> нет Причина смерти: <hr/>	<input type="checkbox"/> <u>Госпитализация или ее продление</u> Дата госпитализации: 202 день месяц год Пациент выписан? <input type="checkbox"/> да (приложить копию выписки) <input type="checkbox"/> нет Дата выписки: 202 день месяц год	
<input type="checkbox"/> <u>Стойкая или выраженная нетрудоспособность</u> <input type="checkbox"/> <u>Угроза для жизни пациента</u>		<input type="checkbox"/> <u>Развитие врожденной аномалии или дефекта развития</u> <input type="checkbox"/> <u>Любое неблагоприятное медицинское событие</u>
Оценка тяжести:		СНЯ исчезло при отмене препарата?
<input type="checkbox"/> Легкая <input type="checkbox"/> Средняя <input type="checkbox"/> Тяжелая	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не известно <input type="checkbox"/> Препарат не отменялся	
Исход СНЯ		
<input type="checkbox"/> Полное выздоровление: дата 202 день месяц год	<input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями (опишите в комментариях) Дата 202 день месяц год <input type="checkbox"/> Улучшение состояния <input type="checkbox"/> Состояние без изменений <input type="checkbox"/> Неизвестно	
<input type="checkbox"/> Смерть: дата 202 день месяц год		
Связь с ИП		
<input type="checkbox"/> Определенная <input type="checkbox"/> Вероятная <input type="checkbox"/> Возможная <input type="checkbox"/> Сомнительная		
Препарат отменен? <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> да	Назначена терапия? <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> да (укажите информацию в комментариях и в эИРК)	
Ожидаемость (для НР)		
Ожидаемая <input type="checkbox"/>	Непредвиденная <input type="checkbox"/>	

Информация о препарате			
<input type="checkbox"/> Исследуемый препарат: _____ <input type="checkbox"/> Препарат сравнения: _____			
Доза	Частота	Дата начала	Дата окончания
		202 день месяц год	202 <input type="checkbox"/> Продолжается день месяц год
Серия № _____		Срок годности	Дата выпуска: <input type="checkbox"/> Не указано
		202 день месяц год	202 день месяц год

Окончание ПРИЛОЖЕНИЯ Г

Сопутствующая терапия:			<input type="checkbox"/> Не назначена
Наименование СНЯ	СНЯ связано с препаратом	Дата начала	Дата окончания
	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет	_ _ _ _ _ _ _ 202 _ день месяц год	_ _ _ _ _ _ _ 202 _ день месяц год <input type="checkbox"/> Продолжается
	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет	_ _ _ _ _ _ _ 202 _ день месяц год	_ _ _ _ _ _ _ 202 _ день месяц год <input type="checkbox"/> Продолжается
	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет	_ _ _ _ _ _ _ 202 _ день месяц год	_ _ _ _ _ _ _ 202 _ день месяц год <input type="checkbox"/> Продолжается
	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет	_ _ _ _ _ _ _ 202 _ день месяц год	_ _ _ _ _ _ _ 202 _ день месяц год <input type="checkbox"/> Продолжается
Дополнительная информация и комментарии			
Укажите всю необходимую информацию. Опишите все проводимые процедуры, назначенные препараты, сделанные анализы, результаты. Приложите документы, отражающие результаты.			
Исследователь: _____ / _____		Дата: _____	