

Izvedbeni vidiki kliničnih preskušanj

doc. dr. Mojca Kerec Kos
Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani



Generično zdravilo

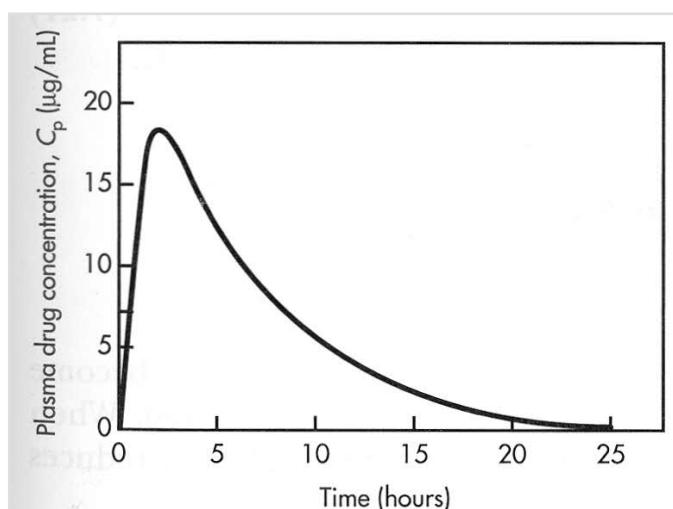
Zakon o zdravilih:

Generično zdravilo je zdravilo, ki ima enako kakovostno in količinsko sestavo, učinkovine in farmacevtsko obliko kakor **referenčno zdravilo** in čigar bioekvivalenca z referenčnim izdelkom je dokazana z ustreznimi **študijami biološke uporabnosti**.



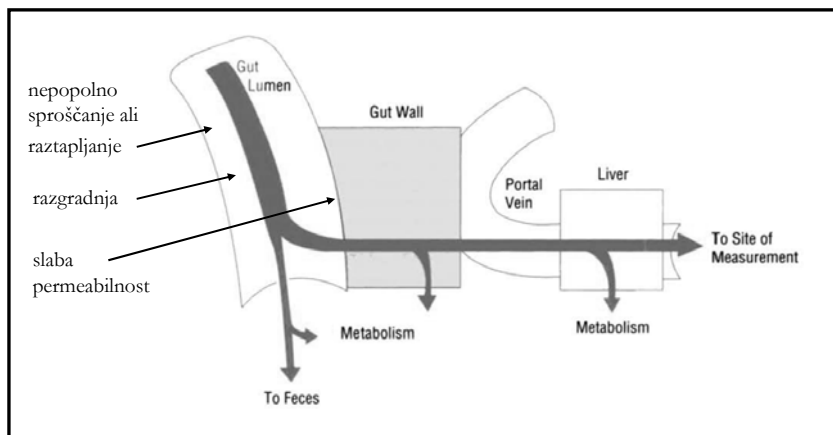
Biološka uporabnost

Hitrost in obseg prehoda učinkovine iz farmacevtske oblike v sistemski krvni obtok.



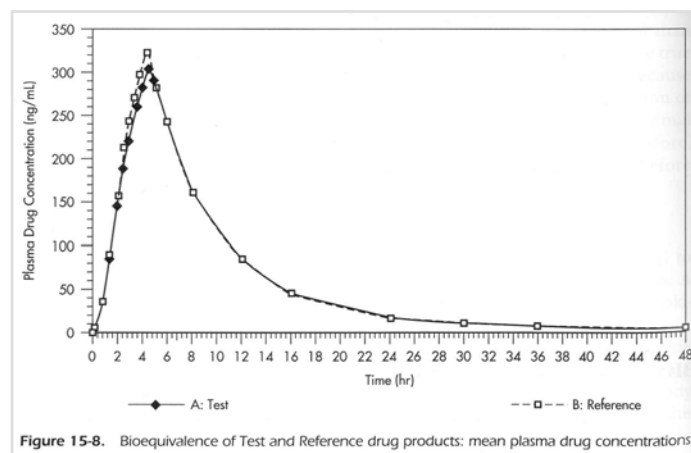
Biolška uporabnost

- pri prehodu iz mesta aplikacije v sistemski krvni obtok se lahko del učinkovine izgubi



Bioekvivalenca

Dve zdravili sta bioekvivalentni, če sta farmacevtska ekvivalenta ali farmacevtski alternativni in je njuna biološka uporabnost po aplikaciji enakih odmerkov podobna do te mere, da njuna varnost in učinkovitost ne bo bistveno različna.



Bioekvivalenca

Dve zdravili sta bioekvivalentni, če sta farmacevtska ekvivalenta ali farmacevtski alternativni in je njuna biološka uporabnost po aplikaciji enakih odmerkov podobna do te mere, da njuna varnost in učinkovitost ne bo bistveno različna.

2.1 Pharmaceutical equivalence

Medicinal products are pharmaceutically equivalent if they contain the same amount of the same active substance(s) in the same dosage forms that meet the same or comparable standards.

2.2 Pharmaceutical alternatives

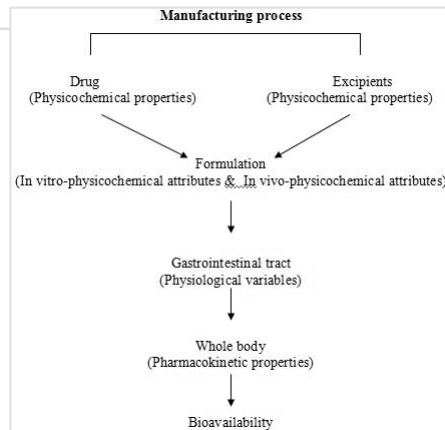
Medicinal products are pharmaceutical alternatives if they contain the same active moiety but differ in chemical form (salt, ester, etc.) of that moiety or in the dosage form or strength.

Bioekvivalenca

2.1 Pharmaceutical equivalence

Medicinal products are pharmaceutically equivalent if they contain the same amount of the same active substance(s) in the same dosage forms that meet the same or comparable standards.

Pharmaceutical equivalence does not necessarily imply bioequivalence as differences in the excipients and/or the manufacturing process can lead to faster or slower dissolution and/or absorption.



Bioekvivalenca

Referenčno zdravilo

Generično zdravilo

bolnik

podobne koncentracije učinkovine v plazmi

podobna koncentracija na mestu delovanja

podoben učinek



BIOEKVIVALENCA

Dovoljenje za promet z zdravilom

(Zakon o zdravilih)

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vsebuje:

1. splošni del:

proizvajalec, mesto izdelave, predlagatelj, bodoči imetnik dovoljenja za promet, podatki o zdravilu, podatki o že izdanih dovoljenjih za promet ali o zavrnitvi ali preklicu dovoljenja za promet, povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine, izvedenska poročila in povzetke, ocena razmerja med tveganjem in koristjo zdravila, ocena tveganja za okolje

2. farmacevtsko-kemični in biološki del:

kakovostna in količinska sestava, načina izdelave, kontrola kakovosti vhodnih snovi, kontrola kakovosti v procesu izdelave, kontrola kakovosti končnega izdelka, stabilnostne študije

Dovoljenje za promet z zdravilom (Zakon o zdravilih)

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vsebuje:

3. neklinični farmakološko-toksikološki del:

farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti zdravila, toksičnost zdravila, vpliv na reprodukcijske funkcije, embrio-fetalna toksičnost, mutagenost in rakotvorni potencial, podatki o lokalnem prenašanju

4. klinični del dokumentacije:

splošni podatki o preskušanju, rezultati preskušanja, klinično-farmakološki podatki, **podatki o biološki uporabnosti/bioekvivalenci** (če je potrebna), podatki o klinični varnosti in učinkovitosti, dokumentacija o izjemnih okoliščinah v preskušanju (če je potrebno) ter podatki o izkušnjah, pridobljenih po pridobitvi dovoljenja za promet v drugih državah

Dovoljenje za promet z zdravilom (Zakon o zdravilih)

Generična zdravila:

- ✗ neklinični farmakološko-toksikološki del dokumentacije
- ✗ klinični del dokumentacije



- ✓ podatki o biološki uporabnosti/bioekvivalenci
 - > za generično zdravilo, katerega referenčno zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v Sloveniji ali EU pred najmanj 8 leti
 - > generično zdravilo ne sme biti v prometu 10 let od pridobitve dovoljenja za promet referenčnega zdravila

Generično zdravilo

TABLE 15.8 NDA Versus ANDA Review Process

BRAND-NAME DRUG NDA REQUIREMENTS	GENERIC DRUG ANDA REQUIREMENTS
1. Chemistry	1. Chemistry
2. Manufacturing	2. Manufacturing
3. Controls	3. Controls
4. Labeling	4. Labeling
5. Testing	5. Testing
6. Animal studies	6. Bioequivalence
7. Clinical studies	
8. Bioavailability	

Source: Center for Drug Evaluation & Research, U.S. Food & Drug Administration.

Raziskave bioekvivalence

<p>1. Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete</p> <p>škatla z 28 tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu)</p> <p>C09CA01 Losartan</p>	<p>Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., MERCK SHARP & DOHME B.V., Waarderweg, Haarlem</p>
<p>14. Lorista 100 mg filmsko obložene tablete ■</p> <p>škatla z 84 tabletami (6 x 14 tablet v pretisnem omotu)</p> <p>C09CA01 Losartan</p>	<p>KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto,</p>
<p>5. CRESTOR 10 mg filmsko obložene tablete</p> <p>škatla z 28 tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu)</p> <p>C10AA07 Rosuvastatin</p>	<p>AstraZeneca UK Limited, AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, Velika Britanija in Corden Pharma GmbH, Plankstadt</p>
<p>1. Coupet 10 mg filmsko obložene tablete</p> <p>škatla z 28 tabletami (4 x 7 tablet v pretisnem omotu)</p> <p>C10AA07 Rosuvastatin</p>	<p>LEK farmacevtska družba, d.d., Verovškova 57 Lek d.d., Ljubljana, Slovenija; Lek d.d., Lendava, Slovenija; Salutas Pharma GmbH Barleben in Gerlingen, Nemčija; Lek S.A., Varšava</p>

Raziskave bioekvivalence

Pravilnik o kliničnem preskušanju zdravil:

3. člen

(klinično preskušanje zdravil)

(1) Za klinično preskušanje zdravila se šteje tudi klinični del raziskave biološke uporabnosti oziroma komparativne biološke uporabnosti oziroma bioekvivalence.

(2) Vsa klinična preskušanja zdravila, vključno z raziskavami o biološki uporabnosti in bioekvivalenci, se načrtujejo in izvajajo ter se o njih poroča v skladu z načeli dobre klinične prakse.

Raziskave bioekvivalence - POTEK

- priprava protokola preskušanja
- prijava preskušanja
 - Komisija RS za medicinsko etiko
 - Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) - *Komisija za klinična preskušanja*
- organizacija in izvedba kliničnega dela študije
- analiza in statistična obdelava podatkov
- priprava končnega poročila

Raziskave bioekvivalence - IZHODIŠČA

- Indikacije
- Odmerjanje in način uporabe
- Kontraindikacije
- Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (*tudi nosečnost in dojenje*)
- Interakcije z drugimi zdravili in druge oblike interakcij
- Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji
- Neželeni učinki
- Preveliko odmerjanje
- Farmakološke lastnosti
 - Predklinični podatki o varnosti
 - Farmakodinamične lastnosti
 - Farmakokinetične lastnosti

Raziskave bioekvivalence – NAMEN

Primerjava biološke uporabnosti testnega (generičnega) zdravila in referenčnega zdravila na zdravih preizkušancih po aplikaciji enakega odmerka in v enakih pogojih.

Odmerjanje zdravila:

najpogosteje en odmerek, lahko tudi večkratno odmerjanje

Fasting/fed pogoji:

preizkušanci vzamejo zdravilo na tešče ali s hrano

Raziskave bioekvivalence – NAČRT RAZISKAVE

Navzkrižna raziskava:

vsak preizkušanec najprej v referenčni in nato v preizkušani skupini ali obratno

- primerjava odziva posameznika na referenčno in preizkušano zdravilo
- zmanjšan vpliv individualnih karakteristik preizkušanca

> najpogosteje navzkrižna raziskava z 2 periodama in 2 sekvencama

PREIZKUŠANEC	1. PERIODA	2. PERIODA
1	A	B
2	A	B
3	B	A
4	A	B
5	B	A

Raziskave bioekvivalence – NAČRT RAZISKAVE

Načrti bioekvivalenčnih raziskav so lahko tudi drugačni :

> navzkrižna raziskava s 3 periodami in 2 sekvencama
pri učinkovinah z zelo spremenljivo farmakokinetiko

PREIZKUŠANEC	1. PERIODA	2. PERIODA	3. PERIODA
1	A	B	A
2	A	B	A
3	B	A	B
4	A	B	A
5	B	A	B

> paralelna raziskava:
pri učinkovini z dolgo biološko razpolovno dobo

Raziskave bioekvivalence – NAČRT RAZISKAVE

Randomizirana raziskava:

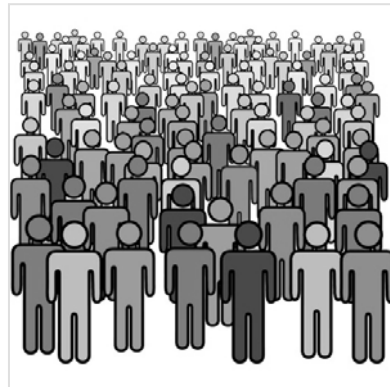
preizkušanci naključno razporejeni v referenčno in preizkušano skupino

- kontrolirana raziskava
- odprta/slepa raziskava



Raziskave bioekvivalence – PREUČEVANA POPULACIJA

- čim manjša variabilnost med posamezniki v preučevani populaciji, da lažje odkrijemo razlike med testnim in referenčnim zdravilom
- načeloma zdravi preizkušanci
- bolniki le v primeru, ko ima testirana učinkovina farmakološke ali neželene učinke, ki niso sprejemljivi za zdrave prostovoljce



Raziskave bioekvivalence – PREUČEVANA POPULACIJA

➤ vkjučitveni kriteriji

- predstavniki obeh spolov
- starost: 18-55 let
- indeks telesne mase med 18,5 in 30 kg/m²
- nekadilci

Volunteers – recruitment methods

Note: the organization or institution performing bioequivalence studies should ideally have a pool of healthy volunteers who have been medically tested and selected in advance. Recruitment of volunteers undertaken immediately before the study is often done in a hurry and may compromise adherence to the selection criteria, especially for safety.

16.1 Informed consent of potential subjects should be obtained for any screening procedures required to determine eligibility for the study, in addition to informed consent for participation in the research portion of the study.

16.2 Criteria for selection of subjects (inclusion and exclusion criteria) and recruitment procedures should be described in the clinical trial protocol.

Raziskave bioekvivalence – PREUČEVANA POPULACIJA

➤ izključitveni kriteriji

- kronična obolenja
- večja akutna obolenja pred pričetkom raziskave
- uporaba zdravil na recept, brez recepta ali prehranskih dopolnil
- alergične reakcije na zdravila
- težave z alkoholom in/ali prepovedanimi substancami
- krvodajalstvo pred pričetkom raziskave

- dodatne zahteve odvisne od vrste testiranega zdravila

Raziskave bioekvivalence – PREUČEVANA POPULACIJA

© World Health Organization
WHO Technical Report Series, No. 937, 2006

Annex 9

**Additional guidance for organizations performing
in vivo bioequivalence studies**

Clinical laboratory

- 8.1 A suitable qualified clinical laboratory should be used for analysing samples.
- 8.2 Haematological tests, urine analysis and other tests should be performed during the clinical trial as specified in the study protocol.
- 8.3 The CRO should be supplied with information about analytical methods used in the laboratory, a dated list of laboratory normal ranges and accreditation certificate of the laboratory, if available.
- 8.4 A current and signed curriculum vitae of the responsible analyst should be available in the laboratory information file.
- 8.5 Individual reports should be established by the laboratory for each subject and should be included in the CRFs. Source or raw data for all tests performed should be archived by the laboratory.

Raziskave bioekvivalence – STANDARDIZACIJA RAZISKAVE

- standardiziran vnos hrane in tekočine
 - določen čas aplikacije zdravila
 - tešči vsaj 8 ur pred aplikacijo zdravila
 - definiran volumen tekočine, s katerim vzamejo zdravilo (vsaj 150 ml)
 - voda na razpolago, razen 1 uro pred in 1 uro po aplikaciji zdravila
 - vnos hrane šele 4 ure po aplikaciji zdravila
 - standardizirani obroki hrane glede sestave in časa hranjenja

Raziskave bioekvivalence – STANDARDIZACIJA RAZISKAVE

- “fasting” pogoji oz. raziskava na tešče:
 - lažke odkrijemo potencialne razlike med zdraviloma

- “fed” pogoji oz. raziskava s hrano:
 - pri referenčnem zdravilu priporočeno jemanje med ali po obroku
 - enak čas med vnosom hrane in aplikacijo zdravila kot je priporočeno pri referenčnem zdravilu; če teh podatkov ni, preizkušanci začnejo z obrokom 30 min pred aplikacijo zdravila
 - obrok mora biti visoko kaloričen (~ 800-1000 kcal):
 - maščobe ~50% vseh kalorij
 - proteini ~ 150 kcal
 - ogljikovi hidrati ~ 250 kcal

Raziskave bioekvivalence – STANDARDIZACIJA RAZISKAVE

- “fed” pogoji oz. raziskava s hrano:
 - PRIMER OBROKA:
 - 2 na maslu pečeni jajci
 - 2 rezini slanine
 - 2 rezini toast kruha z maslom
 - 120 g praženega krompirja
 - 240 ml polnomastnega mleka

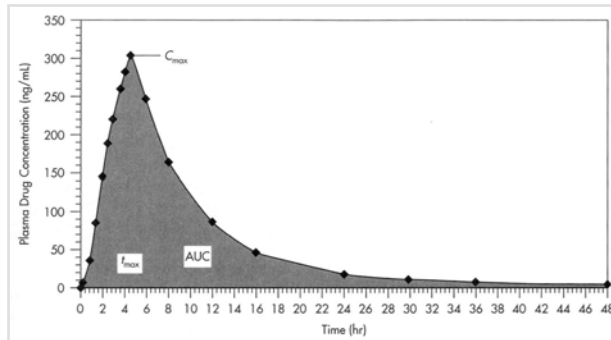
- standardizirana telesna aktivnost

- standardiziran položaj preizkušanca

Raziskave bioekvivalence – PARAMETRI VREDNOTENJA

- farmakokinetični parametri:

AUC, c_{max} , t_{max}



- farmakodinamični učinki
- neželeni učinki

Raziskave bioekvivalence – PARAMETRI VREDNOTENJA

Farmakokinetični parametri:

- določanje koncentracije učinkovine v plazmi
- lahko tudi določanje koncentracije metabolita v plazmi
- določanje koncentracije učinkovine v urinu



Raziskave bioekvivalence – PARAMETRI VREDNOTENJA

- časi vzorčenja:
 - dovolj vzorcev, da lahko ustrezno opišemo plazemski profil
 - pogostejše vzorčenje okrog t_{max}
 - c_{max} ne sme biti prvi vzorec
 - pri zdravilih s hitrim sproščanjem navadno ni potrebno vzorčenje več kot 72 ur (ne glede na $t_{1/2}$ učinkovine)
 - urinske vzorce zbiramo vsaj 3 $t_{1/2}$ učinkovine, a ni treba več kot 72 ur

Blood sampling schedule

Nineteen (19) blood samples (7-8 ml each) will be taken according to the following schedule: 0 (pre-drug administration), 0.33, 0.67, 1.0, 1.33, 1.67, 2.0, 2.33, 2.67, 3.0, 3.5, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 16.0, 24.0, 36.0, 48.0 hours post-drug.

Raziskave bioekvivalence – PARAMETRI VREDNOTENJA

- analiza bioloških vzorcev v skladu z Dobro laboratorijsko prakso
- validirane analizne metode
- pomembni:
 - selektivnost
 - linearnost
 - limita kvantifikacije
 - točnost
 - ponovljivost

Raziskave bioekvivalence – STANDARDNI OPERATIVNI POSTOPKI (SOP-i)

- standardiziramo postopke, ki jih izvajamo tekom kliničnega preskušanja
- jasna pisna navodila, ki nam omogočajo, da postopke izvedemo vsakič na enak način
- izobraževanje izvajalcev posameznih SOP-ov
- redne posodobitve SOP-ov
- niso zakonsko obvezni

FAQ

If SOPs are not required by regulation, why should we bother with them?

Your site will be better prepared for doing studies well, your processes will be consistent, and you will look much more professional. Most sponsors (and the FDA) will expect a site that consistently does clinical trials to have SOPs.

Raziskave bioekvivalence – SOP-i

Fakulteta za farmacijo, Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija	Klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za kardiologijo, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana, Slovenija
SOP: Odvzem krvnih vzorcev	SOP – 05 Verzija št.: 01 Stran: 1/2

PRIPRAVIL: Ime in priimek: Tomaž Vovk	Podpis:	Datum:
ODOBRIL: Ime in priimek: Andrej Ramovš	Podpis:	Datum:

Velja od:

1. NAMEN

Opredelevitev načina odvzema krvnih vzorcev.

2. POSTOPEK

- Prostovoljecem se odvzamejo krvni vzorec v epruvete, definirane po protokolu. Pri odvzemu krvi je potrebno poskrbeti, da je vsak krvni vzorec odvzet pravemu prostovoljcu (kontrola priponek, ki jih nosijo prostovoljci) in da je vsak krvni vzorec odvzet v epruveto, označeno z ustreznim kodo študije, fazo študije, številko prostovoljca in časom po aplikaciji (protokolarni čas), v katerem je bil odvzet krvni vzorec.
- Krvni vzorec se prostovoljecem lahko odvzamejo z venepunkcijo ali s pomočjo venške kanile in sicer iz podlaktnih ven.
- Pred aplikacijo zdravila se prostovoljecem odvzame ničelni vzorec krvi, nato pa sledijo odvzemi v časovnih intervalih definiranih po protokolu.

Raziskave bioekvivalence – SOP-i

Fakulteta za farmacijo, Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija	Klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za kardiologijo, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana, Slovenija
SOP: Odvzem krvnih vzorcev	SOP – 05 Verzija št.: 01 Stran: 2/2

- Iz krvnih vzorcev pripravimo plazemske vzorce po protokolu SOP št. 12. V primeru, da protokol zahteva le krvne vzorce, postopek priprave plazemskih vzorcev izpustimo. Hranjenje in prevzem vseh vzorcev poteka v skladu s SOP št. 13.

3. DOKUMENTACIJA

- protokol
- testni listi

4. ODGOVORNE OSEBE

- Za odvzem krvnih vzorcev so odgovorne medicinske sestre.
- Za nadzor poteka odvzema krvnih vzorcev je odgovoren klinični raziskovalec.
- Za ustrezno zdravstveno oskrbo prostovoljcev v času odvzema krvnih vzorcev je odgovoren klinični raziskovalec.

5. SPREMEMBE GLEDE NA PREDHODNO VERZIJO
nadomešča SOP 103-00

6. PRILOGE

7. PREJEMNIKI

- original, Fakulteta za farmacijo, Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko
- kopija 01, Klinični center Ljubljana, SPS Interna klinika, Klinični oddelek za kardiologijo

Raziskave bioekvivalence – TESTNI LISTI

SUBJECT NUMBER / / /	INITIALS / / / /	CASE REPORT FORMS	1
-------------------------	---------------------	-------------------	---

CASE REPORT FORMS

Study code:

PREDOSE

DOSE I

DOSE II

All CRF must be legible and completed in black or blue ball point ink. If an item is not available or is not applicable, it must be indicated, no space should be left blank.

Data must not be obliterated by blacking out, correction fluid or an eraser. Corrections must be made in a way which does not obscure the original entry. Correct data must be dated and initialed by the investigator.

Raziskave bioekvivalence – TESTNI LISTI

SUBJECT NUMBER / /	INITIALS / /	CASE REPORT FORMS	3
-----------------------	-----------------	-------------------	---

DEMOGRAPHIC DATA AND VITAL SIGNS

GENDER: M F <i>(enstroje)</i>	RACE: Caucasian other <i>(enstroje)</i>
----------------------------------	--

DATE OF BIRTH / / D M Y	AGE / / Y
----------------------------	--------------

WEIGHT (kg) / /	HEIGHT (m) / /	BODY MASS INDEX (kg / m ²) / /	HEART RATE (beats/min) (sitting) / /	BLOOD PRESSURE (mmHg) (sitting) / / / /
--------------------	-------------------	---	--	---

SMOKING: YES NO <i>(enstroje)</i>

Raziskave bioekvivalence – TESTNI LISTI

SUBJECT NUMBER / /	INITIALS / /	CASE REPORT FORMS	5
-----------------------	-----------------	-------------------	---

DRUG THERAPY HISTORY

PRESCRIPTION MEDICATION WITHIN 4 WEEKS AND/OR OVER-THE-COUNTER MEDICATION WITHIN 2 WEEKS BEFORE THE STUDY IS PRESENTED: <i>(Please check the right answer)</i>	YES	NO
---	-----	----

If 'YES', please give details:

	DRUG NAME (generic)	DOSE (units)	INDICATION	DATE STARTED / / D M / / Y	DATE COMPLETED / / D M / / Y
1.				/ / D M / / Y	/ / D M / / Y
2.				/ / D M / / Y	/ / D M / / Y
3.				/ / D M / / Y	/ / D M / / Y
4.				/ / D M / / Y	/ / D M / / Y

Raziskave bioekvivalence – TESTNI LISTI

SUBJECT NUMBER / /	INITIALS / /	CASE REPORT FORMS	6
-----------------------	-----------------	-------------------	---

CLINICAL LABORATORY ANALYSIS

DATE OF SAMPLING: / /
D M Y

HAEMATOTOLOGY	Result	Repeated result/DATE	BIO CHEMISTRY	Result	Repeated result/DATE
Leucocytes			Glucose		
Erythrocytes			Bilamin tot.		
Haemoglobin			AST		
Haematocrit			ALT		
Platelets			γ-GT		
Neutrophils %			Alk. phosphatase		
Lymphocytes %			LDH		
Monocytes %			Urea		
Eosinophils %			Creatinine		
Basophils %			K ⁺		
Sedimentation			Na ⁺		
			Cl ⁻		
			Ca ⁺⁺		
			Uric acid		
			Cholesterol		
			Triglycerides		
			Proteins tot.		
			Albumin		
			Other		

IF THE RESULT IS NOT WITHIN NORMAL RANGES, CLASSIFY IT AS:
 A – not clinically significant B – result to be repeated C – clinically significant result (D – missing value)

Raziskave bioekvivalence – TESTNI LISTI

SUBJECT NUMBER / /	INITIALS / /	CASE REPORT FORMS	10
-----------------------	-----------------	-------------------	----

ELIGIBILITY FORM

INCLUSION CRITERIA (please cross the right answer)

PLEASE NOTE THAT IF ANY BOX IS CROSSED 'NO' THE SUBJECT IS <u>INELIGIBLE FOR ENROLMENT.</u>	YES	NO
1) Male subjects aged between 18-55 years, Caucasian race		
2) Body Mass Index (weight/height ²) in the range 18 to 30 kg/m ²		
3) Non-smoker		
4) No history of alcohol and/or drug abuse		
5) Ability to communicate and co-operate with the investigator and his staff		

EXCLUSION CRITERIA (please cross the right answer)

PLEASE NOTE THAT IF ANY BOX IS CROSSED 'YES' THE SUBJECT IS <u>INELIGIBLE FOR ENROLMENT.</u>	YES	NO
1) Chronic illness		
2) Any clinically significant illness during 4 weeks before the study		
3) Clinically significant abnormalities of medical history		
4) Clinically significant abnormalities on physical examination		
5) Clinically significant abnormalities of haematology, biochemistry, urinalysis results		
6) Clinically significant abnormalities of the ECG		

Raziskave bioekvivalence – TESTNI LISTI

SUBJECT NUMBER / / /	INITIALS / / / / /	CASE REPORT FORMS	14
-------------------------	-----------------------	-------------------	----

DRUG ADMINISTRATION I

DRUG <i>(encircle)</i>	DOSE	DATE / / / / / / / / / / / / / / / /
T R	_____ mg	TIME / / / / / / / / (24 h clock)

INGESTED LIQUID	_____ mL	MOUTH EMPTY? <i>(encircle)</i>	YES	NO
-----------------	----------	--------------------------------	-----	----

4 hours after drug administration: - the subjects can sit upright or walk
- it is not allowed to lie down or sleep

If adverse event occurs the subject may be placed in an appropriate position or lie down on his right side.

Raziskave bioekvivalence – TESTNI LISTI

SUBJECT NUMBER / / /	INITIALS / / / / /	CASE REPORT FORMS	15
-------------------------	-----------------------	-------------------	----

BLOOD SAMPLING TIME RECORD I

BEFORE BLOOD SAMPLING		BLOOD SAMPLING TIME			BLOOD SAMPLE	DATE
BLOOD PRESSURE (mmHg)	HEART RATE (beats/min.)	PROTO-COLAR (h)	ACTUAL (24 h clock)	DEVIATION IF ANY (min.)	LABEL (sub no./ study part/ protocolar time)	SIGNATURE
/		0		-	/I0	
		0.5			/I0.5	
		1			/I1	
		1.5			/I1.5	
/		2			/I2	
		2.5			/I2.5	
		3			/I3	
		3.5			/I3.5	

Raziskave bioekvivalence – TESTNI LISTI

SUBJECT NUMBER / / /	INITIALS / / / /	CASE REPORT FORMS	17
-------------------------	---------------------	-------------------	----

STUDY TERMINATION LIST

THE SUBJECT TERMINATED THE STUDY: <i>(encircle)</i>	
regularly	prematurely

DATE	/ / / / / / / / / /
	D M Y

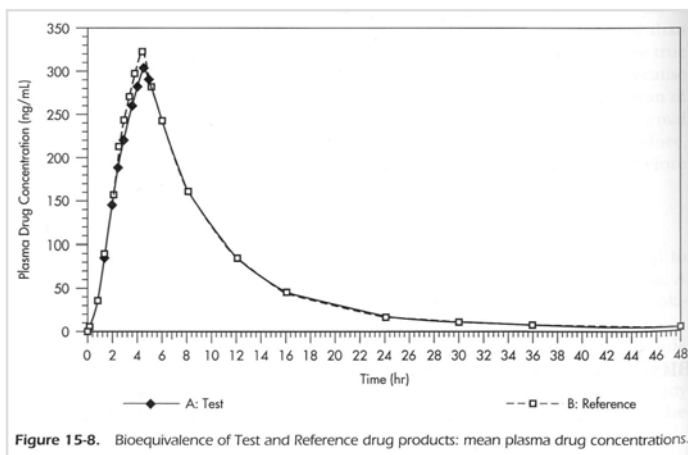
TIME	/ / / / / / 24 hour clock
------	---------------------------

IF PREMATURELY, please specify:

THE DECISION WAS MADE BY:
THE REASON FOR PREMATURE TERMINATION:

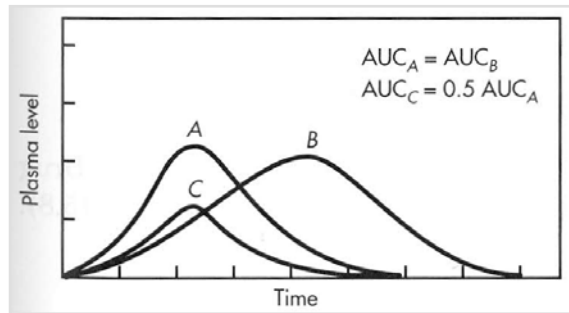
Raziskave bioekvivalence – STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV

- rezultati vseh preizkušancev se upoštevajo



Raziskave bioekvivalence – STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV

- rezultati vseh preizkušancev se upoštevajo



Raziskave bioekvivalence – STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV

- izločitev posameznega preizkušanca:
 - odločitev moramo sprejeti pred analizo bioloških vzorcev
 - vzroki za izločitev morajo biti definirani v protokolu
- pri navzkrižni raziskavi izključimo posameznike, ki nimajo podatkov za obe zdravili