

Република Македонија
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје



ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ

ГЕНЕРИЧКИ ЛЕКОВИ-
ЕФИКАСНА И БЕЗБЕДНА ЗАМЕНА
ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Студент

Др. Гордана Дамјановска
РЕПЛЕК ФАРМ Скопје
Република Македонија

Ментор

Проф.Др. Никола Лабачевски
Институт за претклиничка и клиничка
фармакологија со токсикологија,
Медицински факултет,
Универзитет “Св. Кирил и Методиј“ Скопје
Република Македонија

Скопје

Мај 2018

СОДРЖИНА

1	ВОВЕД	4
1.1.	Генерички лек	4
1.2	Студии на биоеквивалентност	5
1.3	Генеричка замена	8
1.3.1	Поим	8
1.3.2	Цел	8
1.3.3	Примена	9
2	МОТИВ	13
3	ЦЕЛ	13
4	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	14
4.1	СТУДИЈА I	14
4.1.1	Тип на студијата	14
4.1.2	Место на изведување на студијата	14
4.1.3	Испитувана група	14
4.1.4	Критериуми за вклучување и невклучување во студијата	14
4.1.5	Дизајн на студијата (Клиничка процедура)	15
4.1.6	Испитувани параметри	16
4.1.7	Статистичка анализа	16
4.2	СТУДИЈА II	17
4.2.1.	Тип на студијата	17
4.2.2.	Место на изведување на студијата	17
4.2.3.	Испитувана група	17
4.2.4.	Критериуми за вклучување и невклучување во студијата	17
4.2.5	Дизајн на студијата (Клиничка процедура)	18
4.2.6	Испитувани параметри	19
4.2.7	Статистичка анализа	19
4.3	СТУДИЈА III	19
4.3.1	Тип на студијата	19
4.3.2	Место на изведување на студијата	20
4.3.3.	Испитувана група	20
4.3.4	Критериуми за вклучување и невклучување во студијата	20
4.3.5	Дизајн на студијата (Клиничка процедура)	20
4.3.6	Испитувани параметри	21
4.3.7	Статистичка анализа	22
4.4	СТУДИЈА IV	22
4.4.1	Тип на студијата	22
4.4.2	Место на изведување на студијата	22

4.4.3 Испитувана група	22
4.4.4 Критериуми за вклучување и невклучување во студијата	22
4.4.5 Дизајн на студијата	23
4.4.6 Испитувани параметри	23
4.4.7 Статистичка анализа	23
5 РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА	24
5.1 СТУДИЈА I	24
5.1.1 Податоци за плазматски концентрации/време	24
5.1.2 Фармакокинетски параметри : AUC(0-t) , AUC(0- ∞), C _{max} и T _{max}	30
5.1.3 Анализа на фармакокинетски параметри	32
5.1.4 Евалуација на биоеквивалентност	37
5.1.5 Евалуација на безбедност	39
5.1.6 Дискусија и целосен заклучок	39
5.2 СТУДИЈА II	41
5.2.1 Податоци за плазматски концентрации/време	41
5.2.2 Фармакокинетски параметри : AUC(0-t) , AUC(0- ∞), C _{max} и T _{max}	51
5.2.3 Анализа на фармакокинетските параметри	59
5.2.4 Евалуација на биоеквивалентност	63
5.2.5 Статистичка анализа и утврдување на биоеквивалентност на Тест верзус Референтниот третман	64
5.2.6 Евалуација на безбедноста	65
5.2.7. Дискусија и целосен заклучок	65
5.3 СТУДИЈА III	
5.3.1. Резултати за субјективните и објективните параметри по примена на Clarithromycin(Кларицин) Реплек Фарм	67
5.3.2. Резултати за субјективните и објективните параметри по примена на Фромилид Крка Фарм	71
5.3.3. Разлики на анализирани параметри меѓу Кларицин и Фромилид	76
5.3.3.1 Пред почеток на третман	76
5.3.3.2 По 7 дена терапија	79
5.3.3.3 Седум (7) дена по завршување на терапијата	81
5.3.4 Успех од лекувањето	84
5.3.4.1 Клинички успех од лекувањето	84
5.3.4.2 Микробиолошкиот успех од лекувањето	84
5.3.4.3 Вкупниот успех од лекувањето	84
5.3.4.4 Подносливост на третман	84
5.4 СТУДИЈА IV	85
5.4.1 Компаративна анализа на одговорите од Образез Прашалник за лекари/фармацевти	85
5.4.2 Анализа на одговорите од Образез Прашалник за лекари	91

5.4.3	Компаративна анализа на одговорите од Образез Прашалник за лекари/ фармацевти	98
5.4.4.	Анализа на одговорите од Образез Прашалник за фармацевти:	112
6	ЗАКЛУЧОК	123
7	ЛИТЕРАТУРА	125
8.	APPENDICES	
8.1	Образез Прашалник за лекари	
8.2	Образез Прашалник за фармацевти	

Апстракт

Генерички лек е лек што содржи иста активна супстанција/и и иста количина на активната супстанција/и како референтниот лек[1].

Генеричкиот лек се применува со ист начин на администрација во иста доза и јачина за третман на иста болест/и како референтниот лек.

Генеричкиот лек содржи неактивни составни делови, односно ексципиенси кои може да се разликуваат меѓу генеричкиот и референтниот лек. Како и да е, мора да се докаже дека овие разлики во составот не влијаат на фармакокинетиката, терапевтската ефикасност и безбедноста на генеричкиот лек.

Со цел да се докаже еквивалентноста меѓу генеричкиот и референтниот лек треба да се спроведат студии на биорасположливост т.е биоеквивалентност[2].

Исто така, за докажување на еквивалентноста меѓу генеричкиот и референтниот лек воспоставени се контроли кои се однесуваат на: контролирано производство со примена на принципите на Добра производна пракса (во понатамошниот текст GMP) евалуација на контролата на квалитет согласно најновите научни сознанија, спроведување на клинички студии, примена на системот на фармаковигиланца и сл.

Зошто генеричките лекови и генеричкиот фармацевтски пазар станаа толку интересни во последните десетина години?

Проекциите предвидуваат дека светскиот фармацевтски пазар ќе порасне од 1,000 милијарди долари во 2015 на 1,300 милијарди долари до 2020 година, што претставува годишна стапка на раст од 4.9%[3].

Според прогнозите на IMS Институтот за здравствена информатика од Јули 2012[4] во иднина ќе има забрзано пренасочување на фармацевтските трошоци за генерички лекови (апроксимативно 60% од тоа ќе бидат средства за зголемена потрошувачка на постоечките генерички лекови, а 40% за новите достапни генерички лекови) што се должи на следниве главни фактори:

1. Продолжување на животниот век со зголемување на бројот на постари лица и "корисници" на лекови од средната класа, со што се поставуваат барања за достапни, посебно генерички лекови
2. Најистакнатите " blockbuster" оригинални лекови ќе ја изгубат патентната заштита во следните неколку години, а само во 2017 година како резултат на падот на патентната заштита се очекува преку 50 милијарди долари поврзана со потрошувачката на овие лекови да се пренасочат кон соодветните генерички замени.
3. Се зголемуваат законските барања за намалувања на здравствените трошоци посебно во САД и Европската унија. Голем број од здравствените фондови инсистираат на генеричка замена на оригиналните лекови, посебно на лековите со широка примена.

На пр. само во 2010 година, со употребата на генеричките лекови одобрени од FDA, во САД е постигната заштеда од \$158 милијарди долари, просечно \$3 милијарди секоја недела[5].

Во ваква констелација, и покрај фактите, од страна на производителите на оригиналните лекови и некои здравствени рабитници се покренуваат голем број прашања за тоа дали квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови може да се спореди со

оригиналниот лек. Покрај тоа, присутни се постојани обиди од страна на производителите на оригиналните лекови и некои медицински здруженија да изложуваат сомнежи за ефикасноста на генеричките лекови особено во некои терапевтски области.

Целта на овој труд е да направи преглед на темата генеричка замена, со посебен осврт на прашањата за ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови

Клучни зборови: генерички лекови, биоеквивалентност, ефикасност, безбедност, заменливост

1. ВОВЕД

Долг временски период генеричките лекови не се од интерес за фармацевтските производители, затоа што сите чекори неопходни за регистрација на нов лек кои се однесуваат на иновативните лекови, важат и за генеричките.

И покрај тоа што истражувањата се однесуваат на активни супстанции веќе во употреба, сепак чинењето на Фаза I, II, III од клиничките студии го намалува интересот на бројните генерички производители.

Состојбата целосно се менува со промените во легислативата во САД од 1984 година во историјата запаметени како Hatch-Waxman Act- “the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act”[6].

Овој закон дозволува генеричките производители да ги избегнат клиничките испитувања и овозможува само со докажување на биоеквивалентност со оригиналниот лек да се докаже терапевтската еквивалентност на генеричкиот со оригиналниот лек.

Кус период по усвојувањето на овој акт, американскиот модел го следат и други земји. Прва земја која по САД одобрува генеричка супституција е Австралија во 1994 година. Денес, најголемиот број земји дозволуваат генеричка супституција.

1.1 Генерички лек

Согласно ЕУ Директивата 2001/83/ЕС, генерички лек е лек што има ист квалитативен и квантитативен состав на активната/те супстанции/ии и иста фармацевтска форма со референтниот лек (оригинален лек произведен од оригинаторот и регистриран во една од земјите членки на ЕУ), и чија биоеквивалентност (брзина и степен на апсорпција по администрација на иста моларна доза, е во прифатливи граници кои се претходно дефинирани) со референтниот лек е демонстрирана со соодветни студии на биорасположливост[1],[2],[7].

Генеричкиот лек има ист начин на администрација и иста доза/и за третман на исто заболување/а како и референтниот лек и има ист профил на безбедност и ефикасност.

Генеричките лекови може да се разликуваат од референтните лекови во:

- карактеристиките на активната супстанција;
- фармацевтската форма;
- ексципиенсите;
- опремата и процесот на производство;
- пакувањето.

Посебен аспект се карактеристиките на активната супстанција. Имено, различни соли, естери, етери, изомери, мешавина на изомери, комплекси или деривати на активната супстанција се сметаат за иста активна супстанција, освен ако значително не се разликуваат по однос на безбедноста или ефикасноста. Во овие случаи производителот на генеричкиот лек мора да достави дополнителни докази за ефикасноста и безбедноста на оваа активна супстанција со различни карактеристики.

Фармацевтската форма, односно конкретниот начин на администрација на генеричкиот лек, согласно ЕУ Директивата 2001/83/ЕС, треба да биде идентичен со референтниот, но различни типови на фармацевтски форми за орална употреба со брзо ослободување на пр. таблети, филм обложени таблети или капсули, генерално се сметаат за иста

фармацевтска форма доколку со студијата за биорасположливост е покажана биоеквивалентност на активните супстанции.

Генеричкиот и референтниот лек, може да се разликуваат во составот на ексципиенсите. Ексципиенсите, по дефиниција, се инертни супстанции кои немаат биолошка активност (лизгачи, дополнувачи, бои и сл.) На пр. како ексципиенс може да се употреби пченкарен скроб наместо лактоза.

Голем дел од дилемите кои се поставуваат околу ефикасноста на различните генерички лекови во споредба со оригиналните се должат токму на ексципиенсите.

Во таа смисла, производителот на генеричкиот лек треба да демонстрира дека разликата во ексципиенсите не влијае на ефикасноста и безбедноста на генеричкиот лек, односно дека разликата не влијае на тоа како генеричкиот лек се абсорбира, дистрибуира, метаболизира и елиминира од телото, односно фармакокинетиката на лекот треба да биде речиси иста.

Генеричкиот лек може да се разликува од оригиналниот лек и според производната постапка и опремата која се користи во тек на производството, но за квалитетот на производството на генеричкиот лек мора да бидат имплементирани истите критериуми како и за производството на оригиналниот лек. Производството на генеричкиот лек треба да биде изведено во согласност со строгите принципи на Добра производна пракса(GMP) и да биде ригорозно контролирано преку евалуација на податоците за производството и спроведување на периодични инспекции на производните локации со цел да се потврди дека се применуваат GMP принципите.

1.2 Студии на биоеквивалентност

Клиничките студии за одредување на биоеквивалентност се студии за одредување на биорасположливоста на испитуваниот генерички лек на здрави доброволци. Правилата за спроведување на овие студии се дефинирани со ЕУ Директивата 2001/83/ЕС и Европскиот водич за испитување на биоеквивалентноста[1],[2],[7].

Целта на воспоставување на биоеквивалентност е да се покаже еквивалентност во биофармацевтскиот квалитет меѓу генеричкиот и оригиналниот лек за да се овозможи премостување на претклиничките тестови и клиничките испитувања кои би требало да се спроведат на генеричкиот лек, а се поврзани со оригиналниот лек.

Овие студии обезбедуваат податоци со кои се покажува биоеквивалентноста меѓу генеричкиот лек (тест) и оригиналниот лек (референтен). Со овие студии се одредуваат брзината и степенот на апсорбција на лековите, а со тоа и биорасположливоста на активната супстанција/и.

Два лека се сметаат за биоеквивалентни доколку демонстрираат дека нивната биоеквивалентност (процент на лекот кој пристигнува во крвта непроменет) е во рамките на одредените граници.

Во студиите на биоеквивалентност, генерално се користи временската крива на концентрацијата на лекот во плазмата за да се одреди брзината и степенот на апсорбција. Одбраните фармакокинетски параметри и одобрените граници во кои фармакокинетски параметри се прифатливи, овозможуваат да се донесе финална одлука за биоеквивалентноста на генеричкиот и референтниот лек.

Фармакокинетските параметри врз основа на кои се утврдува биоеквивалентноста се:

- AUC (area under the concentration time curve) - површина под крива на концентрацијата на лекот, која се дефинира преку серумската концентрација на лекот како функција од време. Вообичаено се евалуираат:
 - AUC 0-t, површина под крива на концентрацијата на лекот од моментот на администрација на лекот (време 0) до земање на последниот примерок на плазмата (време t);
 - AUC 0-inf, што е екстраполиран AUC до бесконечност;
 - AUC 0-72, за лекови со долг полу-живот кај кои се мери концентрацијата до максимум 72 часа од администрацијата на лекот.
- C_{max}, максималната серумска концентрација на лекот или пик експозиција
- T_{max}, временскиот период од администрација на лекот до постигнување на максимална концентрација во серумот.

AUC го одразува степенот на изложеност, а C_{max} и T_{max} брзината на ресорбција на генеричкиот лек.

Податоците собрани за време на студиите на биоеквивалентност како фармакокинетски параметри, се подложни на егзактни статистички анализи, за кои се користи 90% “confidence“ интервал, што означува 90% сигурност во крајниот резултат.

Одобрените граници во кои се прифаќаат фармакокинетските параметри се валидирани од Американската Агенција за храна и лекови (FDA) и Европската Агенција за лекови и медицински средства (EMA).

- За AUC и C_{max} на генеричкиот и оригиналниот лек 90% “confidence“ интервалот (CI) треба да биде во границите на прифатливиот интервал од 80-125% (познат како “правило-20%/+25%”).
- За лековите со тесен терапевтски индекс, 90% “confidence“ интервалот (CI) за AUC и C_{max} на генеричкиот и оригиналниот лек треба да биде во границите на прифатливиот интервал од 90-111%.

Понекогаш, некоректно се смета дека одобрените прифатливи граници од 0.80–1.25, т.е. 80–125%, претставуваат разлика од $\pm 20-25\%$ во ефикасноста на генеричкиот во однос на оригиналниот лек. Всушност, прифатливите граници го дефинираат статистичкиот опфат, а фактичката средна вредност е во границите многу поблиску до 1 (т.е.100%).

Финалниот извештај на бројни студии на биоеквивалентност покажуваат дека вредностите на AUC и C_{max} на генеричкиот лек се разликуваат само за 3-4% просечно, во однос на вредностите на референтниот лек [8-11].

Треба да се напомене дека најголемиот број лекови подлежат на законот за акција на масата. Во ваков не-линеарен систем, промена во концентрацијата во границите на константата на дисоцијација од 80% или 125%, граници каде половина од сите рецептори се врзани за активната супстанца, резултира со промена во врзувањето за рецепторите за само $\pm 6\%$.

Дополнително, кај генеричките лекови кај кои се испитува биеквивалентноста со оригиналниот лек, дозите многу често се така одбрани, што речиси сите рецептори (околу 90%), се врзани. Во овие дози, промените во концентрацијата во границите на константата на дисоцијација, резултираат со уште помали промени во врзувањето за рецепторите (околу 2%).

Оттука, разлика во ефикасноста е блиску до невозможна, и вообичаено нема да биде можно да се детектира, терапевтски или статистички.

Со цел да се отстранат сите сомнежи и дилеми околу дефинираните прифатливи граници, во 1999 година FDA спроведува анализа на стандардните девијации на фармакокинетските параметри добиени од студиите на биеквивалентност спроведени во 1997 година[8].

При тоа, ревидирани се три параметри:

- AUC 0-t, површина под крива на концентрацијата на лекот од моментот на администрација на лекот (време 0) до земање на последниот примерок на плазмата (време t);
- AUC 0-inf, што е екстраполиран AUC до бесконечност;
- C_{max}, максималната серумска концентрација на лекот или пик експозиција

Обсервираната средна разлика меѓу референтниот и генеричкиот лек за AUC (0-t) е ± 3.47% (SD, 2.84), за AUC (0-Inf) е ±3.25% (SD, 2.97), и за C_{max} е ± 4.29% (SD, 3.72).

Врз основа на овие согледувања може да се заклучи дека загриженоста е неоправдана. Доколку вредностите се помали ќе се креира неприфатлив парадокс: референтниот лек не може да биде биеквивалентен со самиот себе.

Оттука, доколку по администрација на иста моларна доза на референтниот и генеричкиот лек се докаже биеквивалентноста, може да се заклучи дека референтниот и генеричкиот лек од аспект на ефикасност и безбедност се еквивалентни.

Студиите и последователните клинички искуства го подржуваат овој стандард како начин за обезбедување на ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови.

Независно од студиите на биеквивалентност, за докажување на ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови се применуваат и:

Студии за одредување на ефикасноста на генеричките лекови:

- Клинички студии на пациенти-Фаза III
- Клинички студии на пациенти-Фаза IV-Постмаркетиншки студии

Студии за одредување на безбедноста на генеричките лекови:

- Клинички студии на пациенти-Фаза III
- Клинички студии на пациенти-Фаза IV-Постмаркетиншки студии
- Систем на фармаковигиланца

Ова е од особена важност поради изразената загриженост за користење само на студијата на биеквивалентност за одобрување на генеричката верзија на лековите.

1.3 Генеричка замена

1.3.1 Поим

1.3.1.1 Генеричка замена (генеричка супституција) е термин кој означува замена на препишан оригинален лек со генерички лек со ист квалитативен и квантитативен состав на активната супстанција, иста дозажна форма и ист начин на администрација и докажана биоеквивалентност како и оригиналниот лек.

Генеричка замена е можна кога патентната заштита на оригиналниот лек е истечена[12-15].

1.3.1.2 Генеричко-генеричка замена е термин кој означува замена на препишан генерички лек со друг генерички лек со ист квалитативен и квантитативен состав на активната супстанција, иста дозажна форма и ист начин на администрација и докажана биоеквивалентност како и препишаниот лек[16].

Генеричко-генеричка замена е можна кога Регулаторните тела имаат одобрено за употреба повеќе генерички лекови.

1.3.2 Цел

Генеричката замена е стратегија на здравствената политика за намалување на фармацевтските трошоците без компромитирање на здравствените цели[17].

Проекциите предвидуваат дека светскиот фармацевтски пазар ќе порасне од 1,000 милијарди долари во 2015 на 1,300 милијарди долари до 2020 година, што претставува годишна стапка на раст од 4.9%[18]. Неколку глобални демографски и економски трендови ја насочуваат фармацевтската потрошувачка вклучувајќи промена на демографските карактеристики на светската популација како резултат на зголемувањето на животниот век и поврзаниот пораст на хронични заболувања, воведувањето на нови и поскапи лекови, примената на превентивни третмани за состојби кои претходно не се третирани, расположливоста на лекови за заболувања за кои претходно нема соодветен третман и зголемената потрошувачка на лекови поврзани со животниот стил.

На пр. само во 2010 година, со употребата на генеричките лекови одобрени од FDA, во САД е постигната заштеда од \$158 милијарди долари, просечно \$3 милијарди секоја недела[19]. Според прогнозите на IMS Институтот за здравствена информатика од Јули 2012[20] во иднина ќе има забрзано пренасочување на фармацевтските трошоци за генерички лекови (апроксимативно 60% од тоа ќе бидат средства за зголемена потрошувачка на постоечките генерички лекови, а 40% за новите достапни генерички лекови). Согласно истиот извештај во 2011 година глобалната фармацевтска потрошувачка изнесува 956 милијарди долари во кои оригиналните лекови учествуваат со 63% (596 милијарди долари), а генеричките со 25% (242 милијарди долари). Глобалната фармацевтска потрошувачка во 2016 година изнесува 1,115 милијарди долари во кои оригиналните лекови учествуваат со 53% (615 милијарди долари), а генеричките со 35% (400 милијарди долари).

1.3.3 Примена

Употребата на генерички лекови како механизам за намалување на трошоците се применува и промовира со различен интензитет во различни земји. Денес, речиси 8 од 10 препишани рецепти во САД се генерички лекови [21]. Употребата на генеричките лекови во САД се очекува да порасне во текот на наредните неколку години како резултат на падот на патентната заштита на десетина “blockbuster“ лекови во текот на 2015-2016 година.

Истражувањето направено на 15 земји членки на ЕУ [22] (зачленети пред 2005 година, наведени во Табела 1, покажува дека генеричка замена е можна во речиси сите земји, со исклучок на Австрија, со тоа што во одредени земји (на пр. Данска, Финска, Холандија, Шведска) е задолжителна.

Во Франција, генеричкото препишување се мотивира и преку стимулација на лекарите по пат на плаќање по учинок и на фармацевтите преку повисоки маржи или дополнителни стимулации за генеричките лекови кои се издаваат. Во најголемиот број од наведените земји е институционализирано препишувањето по меѓународното незаштитено име на лекот (INN), наместо препишување по заштитено име со цел да се овозможи и подржи генеричка замена.

Големо влијание на пазарниот влез на генеричките лекови има и усвојувањето на соодветна регулатива и нејзина имплементација.

Во однос на количината на потрошените лекови во 2016 година, Велика Британија и Германија се водечки држави со 83.4% односно 79.5% учество на генеричките лекови. На дното на скалата се Италија, Грција, Ирска и Франција, сите со учество од 30% или помалку (Табела 1).

Во однос на вредностниот удел водечки држави се Полска и Германија, каде генеричките лекови учествуваат во вкупната потрошувачка со 41% односно 37%. Неколку земји имаат преземено чекори за да ја зацврснат политиката на генеричките лекови како одговор на глобалните економски влијанија на здравствените трошоци.

На пр. Белгија и Шпанија поттикнуваат употреба на генерички лекови и генеричка супституција. Грција и Португалија воведуваат препишување по незаштитено име.

Како и да е, најголемиот број европски земји сè уште може да го засилат поттикнувањето на употребата на генеричките лекови, на пр. преку засилениот пристап до генерички лекови, промоција на нивната употреба и намалување на нивната цена.

Табела 1

ДРЖАВА	Генеричка замена	Препишување по INN	Здравствени работници кои се авторизирани да препишуваат по INN / генеричка замена	Учество на генеричките лекови во вкупната потрошувачка на лекови (Последни достапни податоци)
Австрија	Не	Не	Лекари	Волумен: 52,1% Вредност: 46,9%
Белгија	Задолжителна	Не	Лекари/ Фармацевти (само за антибиотици и антиинфламаторни лекови)	Волумен: 32,7% Вредност: 14,0%
Данска	Да	Незадолжително	Лекари/Фармацевти	Волумен: 56,6% Вредност: 14,9%
Финска	Задолжителна	Незадолжително	Фармацевти (Лекарот може да ја забрани замената)	Волумен: 40,0% Вредност: 17,0%
Франција	Стимулирана	Задолжително	Фармацевти (Лекарот може да ја забрани замената)	Волумен: 31,6% Вредност: 18,2%
Германија	Да	Незадолжително	Лекари/Фармацевти	Волумен: 81,0% Вредност: 36,2%
Грција	Задолжителна	Задолжително	Лекари/Фармацевти	Волумен: 20,1% Вредност: 19,0%
Ирска	Да	Незадолжително	Фармацевти	Волумен: 34,7% Вредност: 16,4%
Италија	Задолжителна (Ако не е отфрлена од здравствениот работник и прифатена од пациентот)	Задолжително (Трговското име може да се напише во дополние)	Лекари/Фармацевти	Волумен: 21,0% Вредност: 12,0%
Холандија	Задолжителна	Задолжително	Лекари/Фармацевти	Волумен: 71,4% Вредност: 16,5%
Полска	Да	Незадолжително	Лекари/Фармацевти	Волумен: 69,0% Вредност: 41,0%
Португалија	Задолжителна	Задолжително (Трговското име може да се напише во дополние)	Фармацевти	Волумен: 40,8% Вредност: 24,1%
Шпанија	Задолжителна	Задолжително	Лекари/Фармацевти	Волумен: 47,6% Вредност: 21,8%
Шведска	Задолжителна	Незадолжително	Лекари/Фармацевти	Волумен: 55,0% Вредност: 13,0%
Велика Британија	Да	Да	Лекари/Фармацевти	Волумен: 84,3% Вредност: 34,9%

Извор: Health Systems in Transition, Vol. 18 No. 5 2016

Независно од здравствените политики и аргументите во прилог на употребата на генерички лекови, сè уште постојат отворени прашања, дилеми и контрадикторни ставови за примената на генерички заменливи лекови, како меѓу здравствените работници, така и меѓу пациентите (или нивните здруженија) и јавноста.

Во правец на разрешување на дилемите и прикажување на научни аргументации спроведени се повеќе студии. Систематскиот преглед и мета-анализата од 2010 година за клиничката еквивалентност на генеричките и оригиналните лекови кои се користат за третман на кардиоваскуларни заболувања идентификуваат 47 трудови, од кои 38 рандомизирани контролирани студии, кои обезбедуваат доказ на оваа тема[23]. Во целост, не постои доказ за супериорноста на оригиналните лекови во споредба со генеричките. Имено, големината на агрегираниот ефект ($n = 837$) е -0.03 (95% confidence интервал (CI) е од $(-0.15$ до $0.08)$.

FDA прави евалуација на 2,070 студии спроведени меѓу 1996 и 2007 година. Студиите ја компарираат абсорпцијата на оригиналниот и генеричкиот лек во организмот на човекот. Овие студии се доставени до FDA како поддршка за одобрување на генерички лекови. Просечната разлика во абсорпцијата на генеричкиот и оригиналниот лек е 3,5% [24].

Но, и покрај евидентната корист за здравствениот систем од примената на генеричките лекови и временскиот период од повеќе од 20 години од нивното регулаторно воведување, период во кој се покажува нивната ефикасност и безбедност, сепак, сè уште се поставуваат прашања дали генеричките лекови со оглед на нивната пониска цена се подеднакво добри како и оригиналните, дали се адекватно испитани и со соодветен квалитет.

Спроведените студии кои вклучуваат здравствени работници со искуство во примената на генеричка супституција покажуваат спротивставени согледувања. Во ревиски труд за примената на генеричките лекови во Данска[25] се заклучува дека еден од четири лекари имаат негативна перцепција за генеричките лекови и сметаат дека тие предизвикуваат повеќе несакани ефекти.

Студија спроведена во Финска[26] покажува дека повеќе од половина од лекарите сметаат дека за одредени состојби генеричките лекови кои може да се супституираат не се еднакво ефикасни и безбедни како и оригиналните лекови.

Спротивно, студија спроведена во Мелбурн [27] покажува дека голем број лекари ги третираат генеричките лекови како еднакво ефикасни со оригиналните лекови, и покрај тоа што ниту еден од нив не е запознает со барањата за спроведување на студии на биоэквивалентност на генеричките лекови за да се докаже нивната идентична ефикасност и безбедност со оригиналниот лек.

Словенечките лекари сметаат дека генеричките лекови се биоэквивалентни на оригиналните лекови, и покрај тоа што 16% изјавуваат дека фармацевтската индустрија има неверојатно влијание на нивното препишување, а еден од четири лекари би го зголемил препишувањето на генерички лекови доколку се презентираат дополнителни клинички испитувања [28].

Студија меѓу Италијанските педијатри[29] покажува дека само 13,5% имаат препишано генерички лекови на повеќе од половина од своите пациенти, и покрај тоа што најголемиот број на лекари смета дека генеричките лекови имаат доволна или добра ефикасност. Ова ги потврдува останатите наоди за недоразбирање и ниско ниво на познавање меѓу лекарите за регулаторните барања кои генеричките лекови што може да ги заменат оригиналните лекови, треба да ги исполнат во однос на квалитетот.

Од друга страна студиите за перцепцијата за генеричките лекови од страна на фармацевтите утврдуваат дека во најголемиот дел, перцепцијата е позитивна[30]. Но, во спроведен ревиски труд се заклучува дека голем дел на фармацевти имаат негативна перцепција за генеричките лекови, при што повеќе од 30% сметаат дека генеричките лекови се квалитативно инфериорни во однос на оригиналните лекови[31]. Во целина гледина, фармацевтите имаат подобро познавање на концептот биоеквивалентност во однос на лекарите[32].

Отворените прашања и дилемите во однос на тоа како генеричката замена влијае на прифаќањето на третманот од страна на пациентите се исто контрадикторни: генеричката замена влијае и позитивно и негативно на прифаќањето на третманот[33-35].

Главни фактори за прифаќање на генеричката замена и адхеренција кон третманот се:

-Информираноста, убеденоста и мотивираноста на пациентите, тесно поврзани со добрата комуникација со здравствените работници; убедувањата и перцепцијата на пациентот; степенот на едукација на пациентите и социоекономски статус на пациентите[36].

Најзначаен фактор е информираноста. Имено примена на генерички заменлив лек без соодветна информираност предизвикува забуна, загриженост и недоверба кај пациентите, што во крајна линија води до неприфаќање на третманот.

Главната причина за загриженост и недоверба околу генеричката супституција е стравот од несакани ефекти и несигурноста околу соодветната ефикасност на генеричкиот лек што треба да го замени оригиналниот.

Поголема веројатност за избор на третман со генерички лекови има кај пациенти со претходно искуство со лекови со пониска цена, со средно или пониско образование, со помали приходи и со одредено место на живеење (рурална версус урбана средина), а помала веројатност има кај пациентите кои прв пат се соочуваат со генеричка замена[37].

Дополнителна причина за загриженост и недоверба околу генеричката супституција е цената на чинење: пациентите изразуваат скептицизам околу генеричките лекови поради нивната ниска цена и овие пациенти ги сметаат генеричките лекови за инфериорни во однос на оригиналните лекови.

Во овој контекст мора да се апострофира отвореното прашање за пониската цена на генеричките лекови која ги стигматизира како неквалитетни. Пониската цена на генеричките лекови не смее да се поистовети со “ефтин квалитет“, затоа што генеричките лекови се подложни на истите строги испитувања од страна на националните медицински авторитети, како и оригиналните лекови[38].

Оттука, клучно за прифаќање на генерички заменливите лекови од страна на пациентите е добрата комуникација со лекарите и фармацевтите, преку која пациентите ќе бидат едуцирани, мотивирани и со позитивна перцепција, што ќе креира доверба и прифаќање на третманот со овие лекови[39].

2 МОТИВ

Главниот мотив за изработка на овој труд се отворените прашања, дилеми и контрадикторни ставови за примената на генерички заменливи лекови кои постојат меѓу здравствените работници, пациентите (или нивните здруженија) и јавноста и потребата да се прикаже дека генеричките лекови се ефикасна и безбедна замена за оригиналните лекови.

Имено, и покрај евидентната корист за здравствениот систем од примената на генеричките лекови и временскиот период од повеќе од 20 години од нивното регулаторно воведување, период во кој се покажува нивната ефикасност и безбедност, сепак, сè уште се поставуваат прашања дали генеричките лекови се соодветна замена за оригиналните лекови.

3 ЦЕЛ

Овој труд има за цел да покаже дека генеричките лекови се безбедна и ефикасна замена за оригиналните лекови и да го претстави познавањето и ставот на здравствените работници кон концептот генеричка замена. За таа цел ќе бидат изведени четири студии:

- Студија за евалуација и споредба на релативната биорасположливост и докажување на биоеквивалентноста на филм обложените таблети Бисопролол 10 mg (Тест формулација) кој е генерички лек, со Concor® филм обложени таблети 10 mg (Референтна формулација) кој е оригинален лек
- Студија за евалуација и споредба на релативната биорасположливост и докажување на биоеквивалентноста на филм обложените таблети Clarithromycin 500 mg (Тест формулација) кој е генерички лек, со KLACID® forte филм обложени таблети 500 mg (Референтна формулација) кој е оригинален лек
- Студија за компаративна евалуација на ефикасноста и безбедноста при примената на генеричкиот лек Clarithromycin (Кларицин) и на генеричкиот лек Фромилид (генеричка замена: генерички/генерички лек)
- Студија за одредување на познавањето на концептот генеричка замена и ставот на здравствените работници кон генеричката замена (оригинален/генерички лек; генерички/генерички лек)

4 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1 СТУДИЈА I

Компаративна студија на биорасположливост со администрација на единечна орална доза на две формулации на BISOPROLOL 10mg филм обложени таблети кај здрави доброволци.

4.1.1 Тип на студијата

Клиничка студија фаза I, моно-центрична, рандомизирана, отворена, двојно-вкрстена, со администрација на единечна орална доза на BISOPROLOL 10 mg на гладно.

4.1.2 Место на изведување на студијата

Институт за Претклиничка и Клиничка Фармакологија со Токсикологија, Медицински Факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј“ Скопје.

4.1.3 Испитувана група

20 здрави машки неинституционализирани доброволци, регрутирани од дата базата на доброволци соодветни за клинички студии од Институтот за Претклиничка и Клиничка Фармакологија со Токсикологија.

4.1.4 Критериуми за вклучување и невклучување во студијата

Критериуми за вклучување

- Машки доброволци на возраст меѓу 18-55 години, бела раса;
- БМИ (Body Mass Index) во границите од 18.5 до 30 kg/m²;
- Нормален клинички наод на физикален преглед и биохемиски резултати;
- Непушачи;
- Способни да комуницираат и да соработуваат со Истражувачот и неговиот тим;
- Потпишана Информациона согласност пред учеството во студијата.

Критериуми за невклучување

- Историја на злоупотреба на алкохол или наркотици во периодот на последната година;
- Моментален наод на клинички сигнификантна болест, посебно тешка форма на периферна артериска оклузивна болест или тешка форма на Raynaud синдром, нетретиран феохромоцитом, метаболна ацидоза;
- Било каква клинички сигнификантна болест четири недели пред дозирањето;
- Клинички сигнификантна историја или присуство на било каква гастроинтестинална патологија на пр. хронична дијареа, повраќање, хепатална или бубрежна болест или друга состојба која може да влијае на апсорпцијата, дистрибуцијата, метаболизмот или екскрецијата на испитуваниот лек;
- Клинички сигнификантни отстапувања:
 - во медицинската историја, посебно хронична срцева слабост (вклучувајќи и семејна историја), хипотензија, ренална или хепатална инсуфициенција, бронхијална астма или тешка хронична обструктивна белодробна болест, дијабетес
 - при физикалниот преглед
 - на резултатите на ЕКГ
 - на хематолошките и биохемиските анализи;

- Позитивен котинински тест;
- Позитивен алкохолен тест;
- Позитивен скрининг за наркотици;
- Позитивен тест за HBsAg, anti-HCV и anti-HIV-1/HIV-2;
- Систоличен крвен притисок во мирување понизок од 110 mmHg и повисок од 140 mmHg и/или дијастоличен крвен притисок понизок од 70 mmHg или повисок од 90 mmHg при скрининг посетата и во било кој период на администрација на лекот;
- Срцева фреквенција во седечка положба: помалку од 55 или повеќе од 100 удари во минути при скрининг посетата и во било кој период на администрација на лекот;
- Вредности на хемоглобин пониски од 14.0 g/dl и на хематокрит под 40 %;
- Употреба на било кои лекови за кои е познато дека го индуцираат или инхибираат хепаталниот метаболизам на лекот (на пр. индуктори: барбитурати, карбамазепин, фенитоин, гликокортикоиди, омепразол или инхибитори: антидепресиви (SSRI), циметидин, дилтиазем, макролиди, имидазоли, невролептици, верапамил, флуорокинолони, антихистаминици) во период 4 недели пред првата администрација на лекот;
- Употреба на витамини или хербални лекови две недели пред почетокот на студијата;
- Употреба на некој ОТЦ или лек на рецепт четири недели пред почетокот на студијата;
- Депо инјекција или имплантирање на некој лек во период три месеци пред администрацијата на испитуваниот лек;
- Лица со позната пречувствителност на испитуваниот лек или некој сличен лек, како и појава на тешка алергиска реакција (на пр. Ангиоедем) на некој лек;
- Учество во други клинички студии во период од два месеци пред почетокот на оваа студија;
- Донација или губиток на повеќе од 450 mL крв во период од два месеца или донација на плазма или тромбоцити во период од две недели пред почетокот на студијата;
- Потешкотии да се голтне испитуваниот лек;
- Неспособност или неволност за соработка и следење на одредбите на протоколот за студијата;
- Било која причина, која според медицинскиот ко-истражувач може да го спречи доброволецот од учество во студијата.

4.1.5 Дизајн на студијата (Клиничка процедура)

Согласно претходно генерираната шема за рандомизација, по 10 часовно гладување, доброволците примаат единечна орална доза на BISOPROLOL 10mg од Тест формулацијата (Бисопролол, Реплек Фарм) и од Референтната формулација (Concor[®] Merck Serono) со 240 ml вода, со период на испирање “wash out“ од 7 дена меѓу администрацијата на Тест и Референтната формулација.

За време на студијата, од доброволците се земаат 24 примероци на крв во следниве временски интервали од секој период: Ден 1 и Ден 7: 0* (*пред дозирање), 0.333 h, 0.667 h, 1.0 h, 1.333 h, 1.667 h, 2.0 h, 2.333 h, 2.667 h, 3.0 h, 3.333 h, 3.667 h, 4.0 h, 4.5 h, 5.0 h, 6.0 h, 8.0 h, 10.0 h, 12.0 h, 16.0 h, 24.0 h, 36.0 h,

48.0 h и 72.0 часа по дозирање, со директна венепункција или преку интравенска канила од вените на надлактицата.

Примероците на крв се собираат во K2 EDTA вакутајнери и се центрифугираат на 3000 вртежи во минута, на температура од + 4 °C најмалку 10 минути. Обезбедената плазма се дели во полипропиленски епрувети на два дела. Првиот дел кој содржи 1,5 ml плазма, а остатокот од плазмата, но не помалку од 0,5 ml, е во вториот дел. Епруветите се означени со код кој одговара на студијата, број кој одговара на доброволецот, на периодот од студијата, времето на земањето на примерокот, на анализот и на делот од плазмата, но не го открива идентитетот на формулацијата. Епруветите со плазмата се затвораат и чуваат замрзнати (во клиничките и биоаналитичките простории) на температура од $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Во временски период од 60 минути од почетокот на центрифугирањето, смрзнатите примероците се поставуваат на сув мраз. Смрзнатите примероци на плазма поставени на доволни количини сув мраз со дата логер се доставуваат во две посебни испораки до биоаналитичките простории во Comac Medical Ltd. South Side Business Centre 38, Maystor Aleksii Rilets Str., 5th fl. Res. Distr. Manastirski Livadi - West 1618 Sofia, Bulgaria.

Со цел да се одредат фармакокинетските параметри како услов за докажување на биоеквивалентноста, се одредува концентрацијата на BISOPROLOL во плазмата со валидирана аналитичка метода со користење на HPLC (high performance liquid chromatographic method) метода со тандем мас спектрометриска детекција (HPLC-MS/MS).

Долната граница за квантификација (Lower Limit of Quantification - LLOQ) за Bisoprolol е дефинирана на $0.092 \mu\text{g/l}$.

Горната граница за квантификација (Upper limit of quantification - ULOQ) за Bisoprolol е дефинирана на $46.251 \mu\text{g/l}$.

4.1.6 Испитувани параметри

- Фармакокинетски параметри:
 - ➔ Примарни параметри: AUC (0-t), AUC (0-inf) и C_{max}
 - ➔ Секундарни параметри: T_{max}
- Параметри за безбедносниот профил на лековите:
 - ➔ Појава на несакани ефекти (честота и тежина)

4.1.7 Статистичка анализа

За компаративната студија на биорасположливост со администрација на единечна орална доза на две формулации на BISOPROLOL 10mg филм обложени таблети кај здрави доброволци, по одредување на профилите плазматски концентрации/ време со користење на софтверот SAS[®] programming codes, ќе бидат одредени примарните и секундарните фармакокинетски параметри.

За сите фармакокинетски параметри, ќе се пресметаат дескриптивни статистички податоци: средна вредност, стандардна девијација, коефициент на варијација и опсег (минимална и максимална вредност). Параметрите ќе бидат одредени врз основа на односот на индивидуалните профили плазматски концентрации/време со користење на модел-независен пристап.

Статистичката анализа ќе биде изведена на log-трансформирани вредности за AUC(0-inf), AUC(0-t) и C_{max} со анализа на варијансата (ANOVA) со компјутерски програм SAS[®] Version 9 / GLM procedure.

Информациите добиени од ANOVA ќе се користат за пресметка на коресподентните 90% “confidence“ интервали за AUC(0-inf), AUC(0-t) и C_{max} на Тест формулацијата како однос на коресподентните вредности на Референтната формулација со користење на параметриски методи со log-трансформација на податоците.

За T_{max} ќе се користи дескриптивна статистика на нетрасформирани вредности.

4.2 СТУДИЈА II

Компаративна студија на биорасположливост со администрација на единечна орална доза на две формулации на CLARITHROMYCIN 500 mg филм обложени таблети кај здрави доброволци.

4.2.1 Тип на студијата

Клиничка студија фаза I, моно-центрична, рандомизирана, отворена, двојно-вкрстена, со администрација на единечна орална доза на CLARITHROMYCIN 500 mg на гладно.

4.2.2 Место на изведување на студијата

Институт за Претклиничка и Клиничка фармакологија со Токсикологија, Медицински Факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј“ Скопје

4.2.3 Испитувана група

24 здрави машки неинституционализирани доброволци, регрутирани од дата базата на доброволци соодветни за клинички студии од Институтот за Претклиничка и Клиничка Фармакологија со Токсикологија.

4.2.4 Критериуми за вклучување и невклучување во студијата

Критериуми за вклучување

- Машки доброволци на возраст меѓу 18-55 години; бела раса;
- БМИ (Body Mass Index) во границите од 18 до 28 kg/m²;
- Нормален клинички наод на физикален преглед и биохемиски резултати;
- Непушачи;
- Способни да комуцираат и да соработуваат со Истражувачот и неговиот тим;
- Потпишана Информирана согласност пред учеството во студијата.

Критериуми за невклучување

- Историја на злоупотреба на алкохол или наркотици во периодот на последната година;
- Моментален наод на клинички сигнификантна болест; посебно гастроинтестинална, црнодробна или бубрежна болест или некои други состојби кои може да влијаат на биорасположливоста на лекот;
- Историја на клинички сигнификантна болест; посебно гастроинтестинална, црнодробна или бубрежна болест или хируршка интервенција кои може да влијаат на биорасположливоста на лекот;
- Клинички сигнификантни отстапувања при физикалниот преглед и отстапувања на резултатите на ЕКГ или на хематолошките и биохемиските анализи;
- Позитивен котинински тест;
- Позитивен скрининг за наркотици;

- Позитивен скрининг за HBsAg, anti-HCV и anti-HIV-1/HIV-2;
- Систоличен крвен притисок во мирување под 110 mmHg и/или дијастоличен под 60 mmHg при скрининг посетата;
- Под 55 или над 110 удари во минути срцева фреквенција во седечка положба при скрининг посетата;
- Употреба на витамини или хербални лекови две недели пред почетокот на студијата;
- Употреба на некој ОТЦ или лек на рецепт четири недели пред почетокот на студијата;
- Лица со позната пречувствителност на испитуваниот лек или некој сличен лек, како и појава на тешка алергиска реакција (на пр. Ангиоедем) на некој лек;
- Учество во други клинички студии во период од два месеци пред почетокот на оваа студија;
- Донација или губиток на повеќе од 450 mL крв во период од два месеца или донација на плазма или тромбоцити во период од две недели пред почетокот на студијата;
- Неспособност или неволност за соработка и следење на одредбите на протоколот за студијата.

4.2.5 Дизајн на студијата (Клиничка процедура)

Согласно претходно генерираната шема за рандомизација, по 10 часовно гладување, доброволците примаат единечна орална доза на CLARITHROMYCIN 500mg од Тест формулацијата (CLARITHROMYCIN, Реплек Фарм) и од Референтната формулација (KLACID[®] forte, ABBOTT) со 240 ml вода, со период на испирање “wash out“ од 7 дена меѓу администрацијата на Тест лекот и Референтниот лек.

За време на студијата, од доброволците се земаат 16 примероци на крв во следниве временски интервали од секој период: Ден 1 и Ден 7: 0* (*пред дозирање), 0,33 h; 0,66 h; 1,0h; 1,5h; 2,0h; 2,5 h; 3,0 h; 3,5 h; 4,0 h; 5,0 h; 6,0 h; 8,0 h; 12,0 h; 24,0 h и 36,0 h часа по дозирање, со директна венепункција или преку интравенска канила од вените на надлактицата.

Примероците се собираат во хепаринизирана полипропиленска епрувета и се центрифугираат 10 минути. Обезбедената плазма се дели во полипропиленски епрувети кои се означени со кодиран број кој одговара на доброволецот, на периодот од студијата и времето на земањето на примерокот, но кој не го открива идентитетот на формулацијата. Епруветите со плазмата се затвораат и чуваат замрзнати на температура од $-18 \pm 4^{\circ}\text{C}$ до нивното анализирање.

Сите примероци се доставуваат во доволни количини сув мраз да се сочуваат смрзнати. Смрзнатите примероци на плазма со дата логер се доставуваат во две посебни испораки до аналитичките простории во TDM & Clinical Pharmacology, Alexander University Hospital, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia, Bulgaria.

Со цел да се одредат фармакокинетските параметри како услов за докажување на биеквивалентноста, се одредува нивото на Clarithromycin и на 14-OH-Clarithromycin во плазмата со интересен стандардизиран метод по течно/течна екстракција со methyl t-butyl ether на на тандем мас спектрометар.

Долната граница за квантификација (Lower Limit of Quantification - LLOQ) на CLARITHROMYCIN е дефинирана на 1.078 µg/l, и 0.358 µg/l за 14-OH-CLARITHROMYCIN).

Горната граница за квантификација (Upper limit of quantification – ULOQ) на CLARITHROMYCIN е дефинирана на 1725 µg/l и 572.5 µg/l за 14-OH-CLARITHROMYCIN.

4.2.6 Испитувани параметри

- Фармакокинетски параметри:
 - ➔ Примарни параметри: AUC (0-t), AUC (0-inf) и C_{max}
 - ➔ Секундарни параметри: T_{max}
- Параметри за безбедносниот профил на лековите:
 - ➔ Појава на несакани ефекти (честота и тежина)

4.2.7 Статистичка анализа

За компаративната студија на биорасположливост со администрација на единечна орална доза на две формулации на CLARITHROMYCIN 500 mg филм обложени таблети кај здрави доброволци, по одредување на профилите плазматски концентрации/ време со користење на софтверот KINETICA™ 4.2 (Innaphase corporation, USA), ќе се пресметаат фармакокинетските параметри AUC(0-inf), AUC(0-t) и C_{max}.

За сите фармакокинетски параметри, ќе се пресметаат дескриптивни статистички податоци: средна вредност, медиана, минимална, максимална вредност и стандардна девијација. Односот меѓу пресметаните медиани со кореспондирачки нивоа на дистрибуција од 25-75% за секој фармакокинетски параметар на Тест и Референтната формулација се претставени со Box-Whisker графикони.

За утврдување на биоеквивалентноста ќе се изведес статистичка споредба на фармакокинетските варијабли за AUC и C_{max} со анализа на варијансата (ANOVA) со компјутерски програм EquivTest 2.0 (Statistical Solutions).

Информациите добиени од ANOVA ќе се користат за пресметка на коресподентните 90% “confidence“ интервали и 90% Westlake симетрични интервали за AUC(0-inf), AUC(0-t) и C_{max} на Тест формулацијата како однос на коресподентните вредности на Референтната формулација со користење на параметриски и непараметриски методи со log-трансформација на податоците. Истите “confidence“ интервали ќе бидат пресметани и со параметриски Schuirmann-ов тест и непараметриски тест на Hodges-Lehmann и Mann-Whitney.

За анализа на T_{max} ќе се користи непараметриски Wilcoxon-Mached Pairs тест.

4.3 СТУДИЈА III

Студија за компаративна евалуација на безбедноста и ефикасноста при примената на генеричкиот лек Clarithromycin (Кларицин) и на генеричкиот лек Фромилид (генеричка замена: генерички/генерички лек).

4.3.1 Тип на студијата

Клиничка студија фаза IV, пост-маркетиншка, проспективна, рандомизирана, отворена, контролирана, мултицентрична.

4.3.2 Место на изведување на студијата

Здравствени установи за примарна и специјалистичко-консултативна здравствена заштита на територијата на Скопје

4.3.3 Испитувана група

Неинституционализирани 40 пациенти од обата пола, на возраст од 18 до 70 години со акутен синуситис, поделени во две групи од по 20 пациенти.

4.3.4 Критериуми за вклучување и невклучување во студијата

Критериуми за вклучување

- Пациенти со акутен синуситис, потврден врз основа на клиничката слика, физикалниот, риноскопскиот и микробиолошкиот наод
- Пациенти од обата пола на возраст од 18 до 70 години
- Потпишана Информирана согласност за учество во студијата

Критериуми за невклучување

- Позната пречувствителност кон кларитромицин, азитромицин, еритромицин или други макролидни антибиотици
- Истовремена употреба на кларитромицин и следниве лекови: астемизол, цисаприд, пимозид и терфенадин, затоа што може да доведе до продолжување на QT-интервалот и срцева аритмија, вклучувајќи и вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација, како и torsades de pointes
- Пациенти со историја за продолжување на QT-интервалот или вентрикуларна срцева аритмија, вклучувајќи и torsades de pointes
- Пациенти кои применуваат HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици), поради ризик од рабдомиолиза. Лекувањето со овие лекови треба да се прекине во текот на лекувањето со кларитромицин
- Пациенти со хипокалемија (ризик од продолжен QT-интервал)
- Сериозно нарушување на бубрежната функција (креатинин клиренс под 40 ml/min)
- Сериозно нарушување на хепаталната функција
- Бременост
- Доење

4.3.5 Дизајн на студијата (Клиничка процедура)

Студијата е отворена и контролирана, кај пациенти со акутен синуситис. По првиот преглед, сите пациенти вклучени во студијата (кои ги исполнуваат инклузионите критериуми) се поделени во две групи во согласност со претходно подготвена рандомизациска листа.

Едната група е третирана со филм обложени таблети Кларицин 500 mg, двапати дневно во период од седум дена, а втората група е третирана со филм обложени таблети Фромилид 500 mg со ист терапевтски режим: двапати дневно во период од седум дена. Пациентите се идентификувани според нивните иницијали и бројот од рандомизациската листа.

Првото испитување се спроведува за време на првата посета (пред почеток на третманот). Евалуацијата на присутните симптоми и физикалниот наод се спроведува седум дена по третманот со испитуваните лекови (втора посета) и 7 дена по престанок со земање на терапијата (трета посета).

Временската рамка со испитуваните параметри за одредување на ефикасноста и безбедноста на применуваните лекови во студијата е прикажана на Табела 2.

Табела 2

ИСПИТУВАЊА	Посета 1 Ден 1	Посета 2 Ден 8 7 дена по примената на терапијата	Посета 3 Ден 15 7 дена по завршување на терапијата
Анамнестички податоци за субјективните симптоми на болеста	X	X	X
▪ Општа состојба	X	X	X
▪ Телесна температура	X	X	X
▪ Назална секреција	X	X	X
▪ Кашлање	X	X	X
▪ Главоболка	X	X	X
▪ Слабост	X	X	X
▪ Болка на притисок на максиларните синуси	X	X	X
Физикален преглед	X	X	X
Фронтална риноскопија	X		X
Микробиолошки преглед	X	X	X
Лабораториски анализи	X		X
Несакани ефекти		X	X

4.3.6 Испитувани параметри

- **Параметри за проценка на терапевската ефикасност на испитуваниот лек**
 - Субјективни параметри:
 - ✓ Општа состојба
 - ✓ Телесна температура
 - ✓ Назална секреција
 - ✓ Кашлање
 - ✓ Главоболка
 - ✓ Слабост
 - ✓ Болка на притисок на максиларните синуси
 - Објективни параметри:
 - ✓ Физикален преглед
 - ✓ Наод на фронтална риноскопија
 - ✓ Микробиолошки преглед на материјал земен од нос
 - ✓ Лабораториски анализи
- **Параметри за проценка на безбедноста на испитуваниот лек**
 - ✓ појава на несакани ефекти (честота и тежина)
 - ✓ наод од хематолошки и биохемиски анализи
 - ✓ неопходност да се прекине со терапијата

4.3.7 Статистичка анализа

Анализата на податоците ќе биде изведена во статистички програм Statistica 7.1 со примена на следните методи:

- Во анализата на сериите со атрибутивни белези (општа состојба, покачена температура, назален секрет, кашлање, главоболка, слабост, болка во максиларни синуси, наод на предна риноскопија, микробиолошки наод во брис од нос, лабораториски наод) одредувани се проценти на структура (%);
- Разликите кај сериите со атрибутивни белези во релацијата: пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата анализирани се со Cochran Q test (Q/p);
- Разликите кај сериите со атрибутивни белези во релацијата: пред почеток на третманот & по 7 дена терапија; пред почеток на третманот & 7 дена по завршување на терапијата; по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата; анализирани се со McNemar's test (p);
- Разликите кај сериите со атрибутивни белези во однос на третманот со Кларидин и Фромилид тестирани се со примена на Pearson Chi-square тест (p), Fisher's Exact Test (p);
- Сигнификантноста е одредувана за $p < 0,05$.
- Податоците се табеларно и графички прикажани.

4.4 СТУДИЈА IV

4.4.1 Тип на студијата

Фармако-епидемиолошка, отворена, опсервациска студија за одредување на познавањето на концептот генеричка замена и ставот на здравствените работници кон генеричката замена (оригинален/генерички лек; генерички/генерички лек)

4.4.2 Место на изведување на студијата

Здравствени установи за примарна, специјалистичко-консултативна и болничка здравствена заштита и Здравствени установи - аптеки и болнички аптеки на територијата на Република Македонија.

4.4.3 Испитувана група

Во студијата ќе бидат вклучени вкупно 100 лекари од различни области: избрани лекари од примарна здравствена заштита, лекари специјалисти од разни области на медицината кои се вработени во здравствени установи од специјалистичко-консултативна и болничка здравствена заштита и 50 фармацевти вработени во аптеки и болнички аптеки на територијата на Скопје.

4.4.4 Критериуми за вклучување и невклучување во студијата

Критериуми за вклучување

Здравствени работници кои се вклучени во процесот на препорачување/ преписување/ издавање на лекови за третман на различни здравствени состојби и кои сакаат да учествуваат во истражувањето.

Критериуми за невклучување

N/A

4.4.5 Дизајн на студијата

Студијата има за цел да го одреди познавањето на концептот генеричка замена и ставот на здравствените работници кон генеричката замена (оригинален/генерички лек; генерички/генерички лек). За таа цел, избраните 150 здравствени работници во периодот мај-декември 2017 ќе го пополнат Образец Прашалник кој содржи сет на 26/25 прашања за генеричката замена кои се систематизирани по категории: познавање, навики, влијание и лична процена на здравствениот работник.

4.4.6 Испитувани параметри

- ✓ Познавање на концептот генеричка замена
- ✓ Примена на концептот генеричка замена

4.4.7 Статистичка анализа

Анализата на податоците ќе биде изведена во статистички програм Statistica 7.1 for Windows и SPSS Statistics 23.0 со примена на следните методи: Анализата на податоците изведена е во статистички програми

- Во анализата на сериите со атрибутивни белези (одговори на поставените прашања за лекари/фармацевти) одредувани се проценти на структура (%);
- Разликите во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите кај сериите со атрибутивни белези тестирали се со примена на Pearson Chi-square тест /Monte Carlo Sig. (p), Fisher's Exact Test /Monte Carlo Sig. (p);
- Разликите помеѓу одговорите на поставените прашања во групата на лекари и групата на фармацевти тестирана е со примена на Chi-Square Test / Monte Carlo Sig. за еден примерок (p).
- Сигнификантноста е одредувана за $p < 0,05$.
- Податоците се табеларно и графички прикажани

5 РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

5.1 СТУДИЈА I

5.1.1 Податоци за плазматски концентрации/време

5.1.1.1 Табела 1 /1 Сумарен приказ на фармакокинетски концентрации ($\mu\text{g/L}$) / третман/период

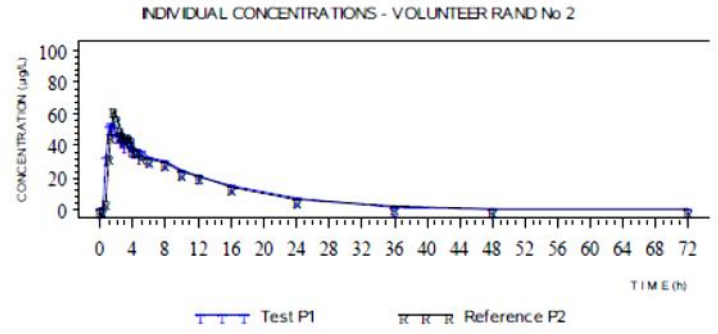
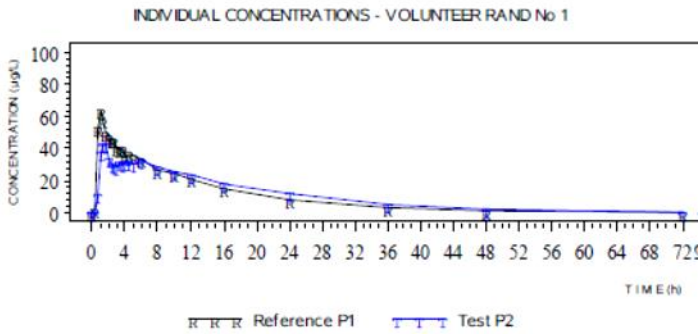
		Време на земање примерок на крв (часови) / почеток до точка 12												
Третман	Период	Сумарна статистика	00:00	00:20	00:40	01:00	01:20	01:40	02:00	02:20	02:40	03:00	03:20	03:40
Тест	1	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Minimum	0,00	0.552	12.193	27.569	30.728	38.513	38.360	37.026	34.759	32.565	31.248	30.931
		Mean	0,00	3.502	35.452	54.271	53.672	57.226	52.863	49.503	47.913	46.090	44.614	43.741
		Maximum	0,00	12.503	66.180	87.610	78.674	70.033	76.975	62.407	63.529	60.767	59.569	56.856
		Std Dev	0,00	4.065	19.836	18.889	15.127	9.989	12.500	9.580	9.395	9.561	8.599	8.780
		CV(%)	0,00	116.074	55.952	34.805	28.184	17.456	23.646	19.353	19.608	20.745	19.274	20.073
Тест	2	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Minimum	0,00	0.205	7.938	33.008	42.737	40.991	33.128	30.654	29.721	29.204	29.631	27.717
		Mean	0,00	7.915	38.120	48.939	51.394	51.583	46.789	43.319	42.553	43.157	41.629	40.883
		Maximum	0,00	28.865	74.408	75.983	73.342	75.309	73.160	66.825	67.340	61.670	58.509	57.992
		Std Dev	0,00	11.116	22.428	14.178	8.976	12.799	14.883	10.890	11.402	10.839	9.938	10.730
		CV(%)	0,00	140.444	58.836	28.970	17.466	24.812	31.809	25.139	26.794	25.114	23.872	26.246
Референтен	1	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Minimum	0,00	0.097	3.225	13.016	25.995	38.975	38.652	36.622	34.791	32.822	31.198	28.956
		Mean	0,00	4.980	30.298	48.613	49.239	53.231	50.927	47.339	46.708	44.432	42.062	39.881
		Maximum	0,00	34.930	59.157	73.046	76.726	81.149	74.906	70.131	66.521	60.341	59.554	53.570
		Std Dev	0,00	10.637	18.125	18.979	15.860	14.701	11.386	11.203	10.789	9.358	9.485	8.246
		CV(%)	0,00	213.583	59.824	39.042	32.211	27.618	22.358	23.665	23.100	21.061	22.549	20.676
Референтен	2	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Minimum	0,00	0.000	5.575	33.278	34.977	34.026	39.115	37.422	37.424	38.159	35.020	35.169
		Mean	0,00	2.458	36.625	56.549	54.256	55.796	54.063	49.595	48.701	46.676	45.074	44.675
		Maximum	0,00	11.032	67.574	88.802	84.269	76.912	70.275	57.618	59.304	54.630	57.893	57.662
		Std Dev	0,00	3.596	21.297	17.297	13.311	12.311	9.948	6.503	7.083	5.490	6.796	6.717
		CV(%)	0,00	146.316	58.147	30.588	24.533	22.063	18.400	13.113	14.545	11.761	15.077	15.035

Табела 1/2 Сумарен приказ на фармакокинетските концентрации ($\mu\text{g/L}$)/ третман/период

		Време на земање примерок на крв (часови) / точка 13 до крајна точка 24												
Третман	Период	Сумарна статистика	04:00	04:30	05:00	06:00	08:00	10:00	12:00	16:00	24:00	36:00	48:00	72:00
Тест	1	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Minimum	30.337	28.084	29.754	28.866	26.604	23.203	18.320	13.009	6.933	1.861	0.583	0.093
		Mean	41.556	39.772	39.467	36.168	32.678	27.889	23.098	16.694	9.435	3.916	1.620	0.372
		Maximum	54.387	51.731	51.581	44.464	42.112	33.985	28.180	22.086	13.396	6.107	2.871	0.761
		Std Dev	7.784	7.613	7.165	5.171	5.046	4.321	3.707	2.645	2.172	1.442	0.752	0.212
		CV(%)	18.732	19.143	18.154	14.297	15.442	15.492	16.050	15.844	23.017	36.820	46.419	56.942
Тест	2	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Minimum	25.910	25.441	23.217	22.538	19.961	16.745	13.878	9.960	5.594	2.153	0.787	0.119
		Mean	39.541	37.822	36.451	34.511	30.128	25.526	21.169	15.091	8.733	3.353	1.261	0.281
		Maximum	58.578	52.913	50.693	44.371	39.017	33.819	28.655	19.094	12.277	5.579	2.122	0.485
		Std Dev	10.512	9.097	8.331	7.289	6.527	5.881	4.877	3.341	2.220	1.005	0.471	0.127
		CV(%)	26.586	24.052	22.854	21.122	21.664	23.039	23.037	22.137	25.425	29.976	37.324	45.321
Референтен	1	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Minimum	27.155	24.696	22.750	20.654	17.474	13.982	10.983	7.559	3.954	1.427	0.605	0.106
		Mean	38.901	37.452	35.944	33.102	28.956	24.035	19.562	13.468	7.334	2.916	1.122	0.224
		Maximum	52.304	49.993	49.655	42.571	37.996	31.112	25.829	16.926	9.735	4.224	1.742	0.406
		Std Dev	8.142	7.610	7.855	6.818	6.624	5.311	4.617	3.045	1.880	0.935	0.375	0.100
		CV(%)	20.931	20.319	21.852	20.598	22.874	22.097	23.600	22.606	25.639	32.070	33.442	44.492
Референтен	2	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Minimum	32.948	32.309	28.960	27.863	25.341	20.482	16.173	12.087	6.518	2.499	0.907	0.171
		Mean	42.563	40.978	40.489	37.898	33.947	27.824	23.102	16.775	9.938	4.163	1.722	0.411
		Maximum	53.319	55.080	53.550	50.667	41.805	34.619	28.380	22.288	14.999	6.539	2.858	0.623
		Std Dev	6.779	6.789	7.628	6.672	5.384	4.584	3.858	2.833	2.538	1.261	0.572	0.154
		CV(%)	15.927	16.567	18.840	17.606	15.861	16.473	16.700	16.886	25.539	30.285	33.247	37.438

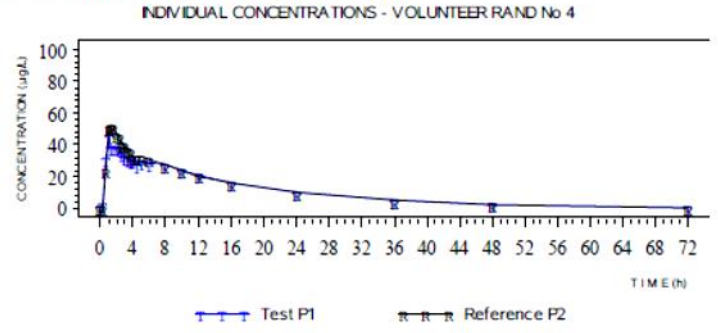
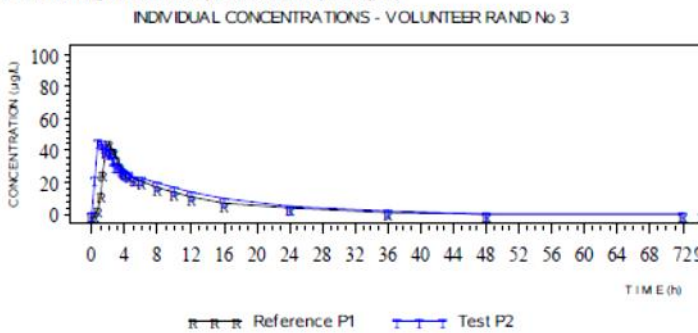
5.1.1.2 За секој субјект претставен е графички приказ на кривите за концентрациите во плазмата/ време за Тест и Референтната формулација, како и графички приказ на кривите од средната вредност на обете формулации во тек на целиот период во линеарните и логаритамски скали.

5.1.1.2.1 Графички приказ на кривите на концентрацијата на Тест и Референтната формулација во плазмата во функција на време за 20 субјекти од студијата



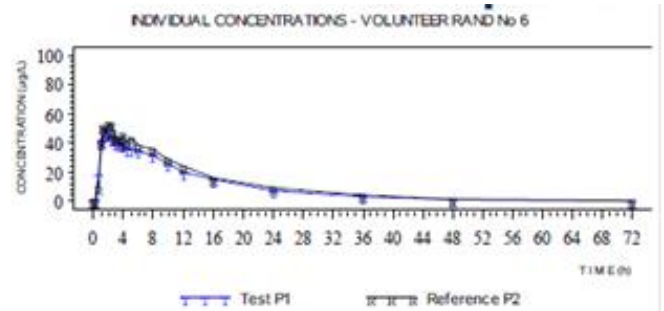
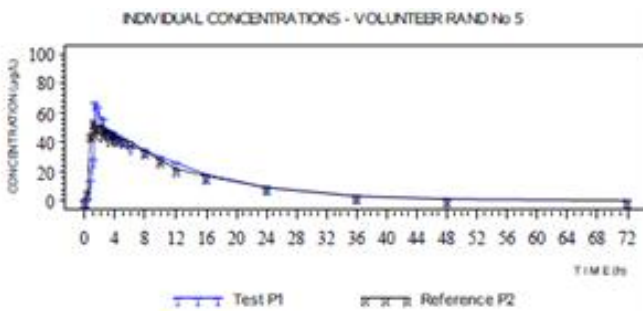
LEGEND:
T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEX FARM DOOEL Skopje)
R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

LEGEND:
T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEX FARM DOOEL Skopje)
R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)



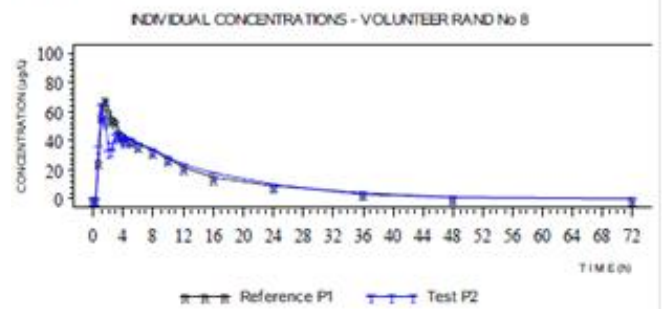
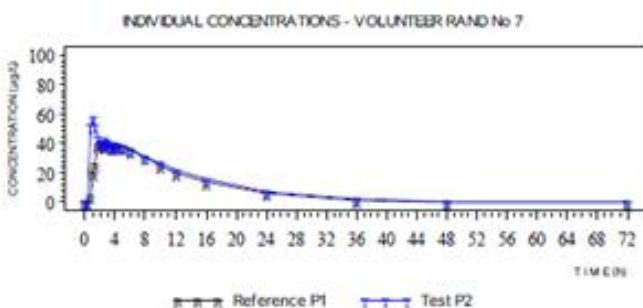
LEGEND:
T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEX FARM DOOEL Skopje)
R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

LEGEND:
T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEX FARM DOOEL Skopje)
R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

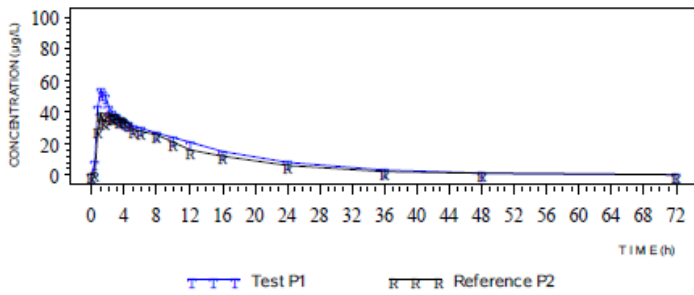


LEGEND:
T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEX FARM DOOEL Skopje)
R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

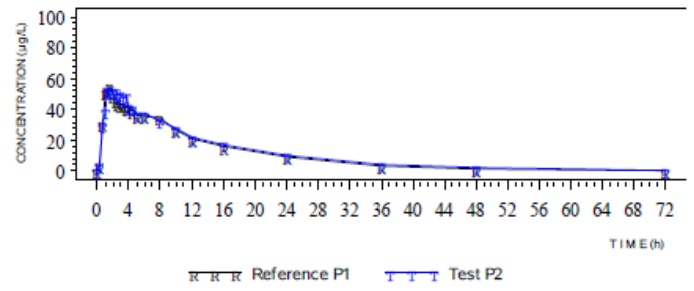
LEGEND:
T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEX FARM DOOEL Skopje)
R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)



INDIVIDUAL CONCENTRATIONS - VOLUNTEER RAND No 9



INDIVIDUAL CONCENTRATIONS - VOLUNTEER RAND No 10



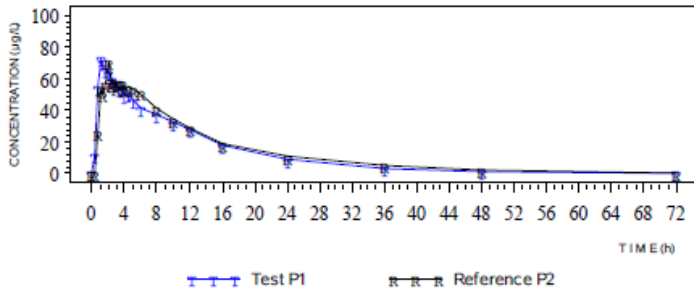
LEGEND:

T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEX FARM DOOEL Slojje)
R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

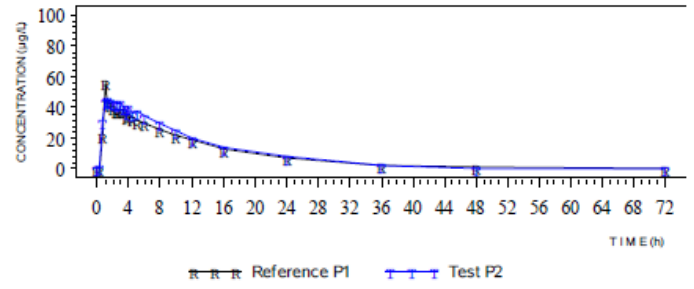
LEGEND:

T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEX FARM DOOEL Slojje)
R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

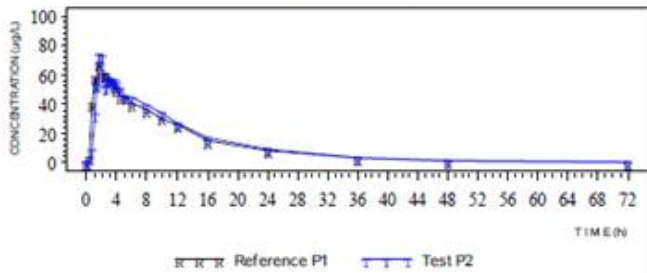
INDIVIDUAL CONCENTRATIONS - VOLUNTEER RAND No 11



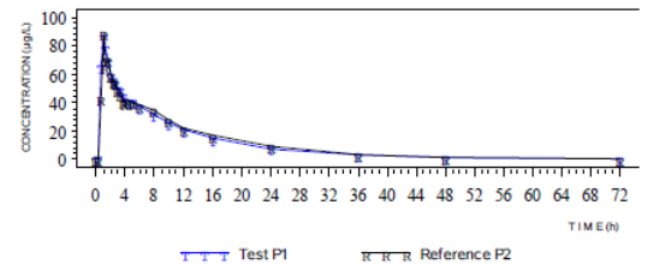
INDIVIDUAL CONCENTRATIONS - VOLUNTEER RAND No 12



INDIVIDUAL CONCENTRATIONS - VOLUNTEER RAND No 13



INDIVIDUAL CONCENTRATIONS - VOLUNTEER RAND No 14



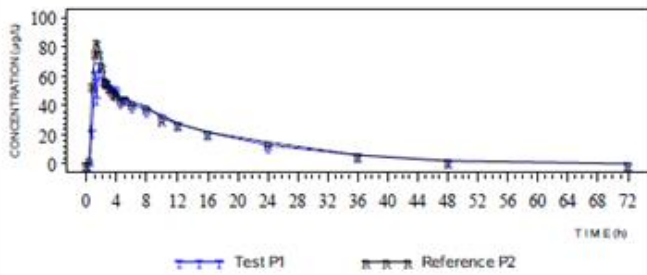
LEGEND:

T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEX FARM DOOEL Slojje)
R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

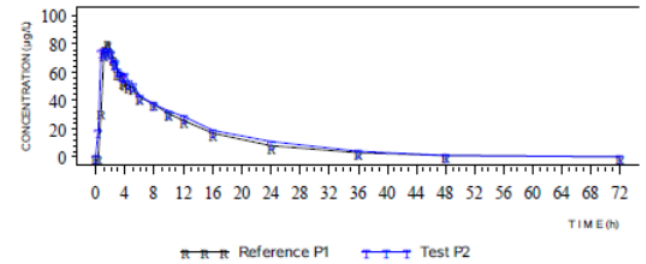
LEGEND:

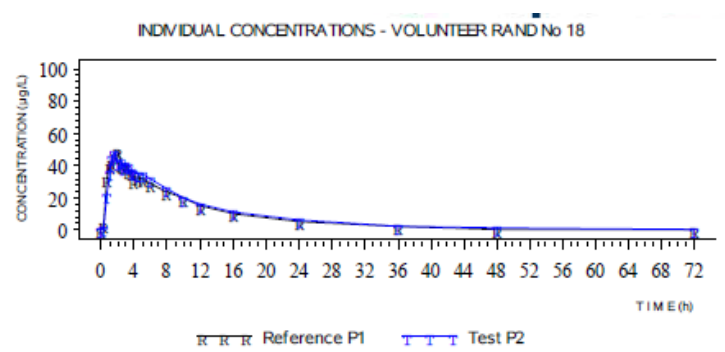
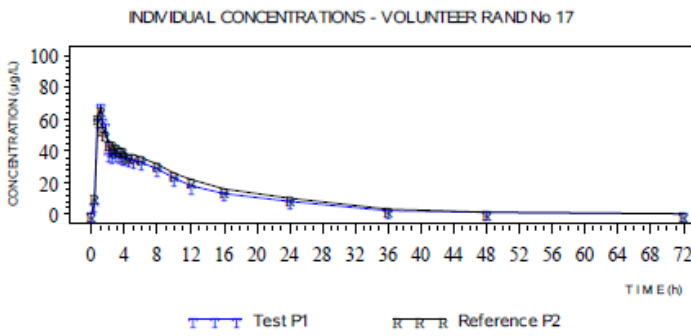
T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEX FARM DOOEL Slojje)
R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

INDIVIDUAL CONCENTRATIONS - VOLUNTEER RAND No 15



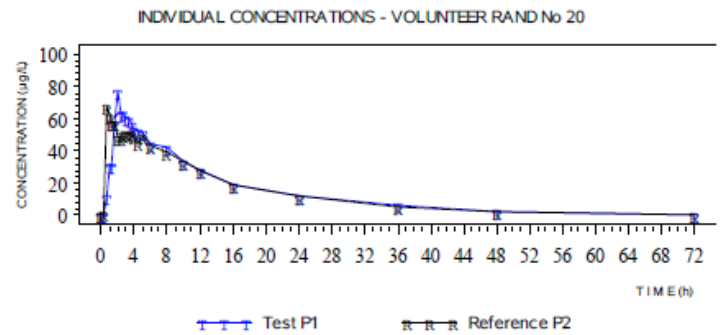
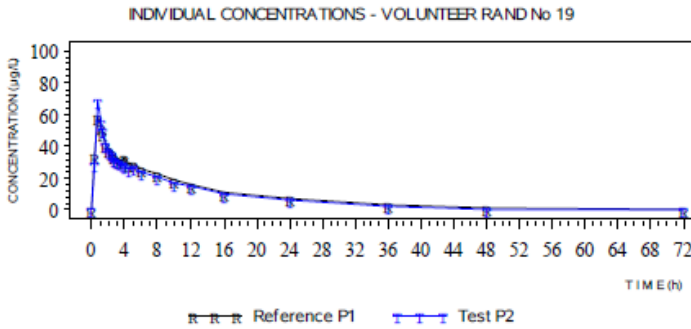
INDIVIDUAL CONCENTRATIONS - VOLUNTEER RAND No 16



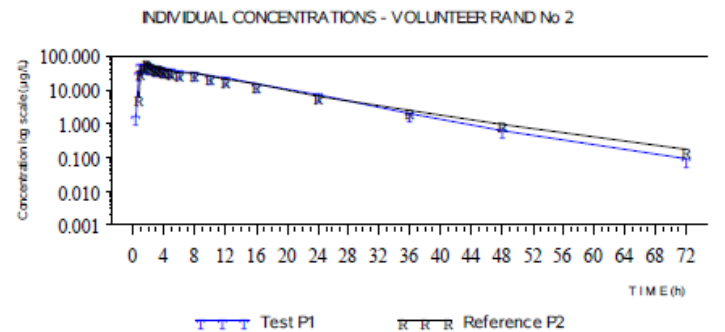
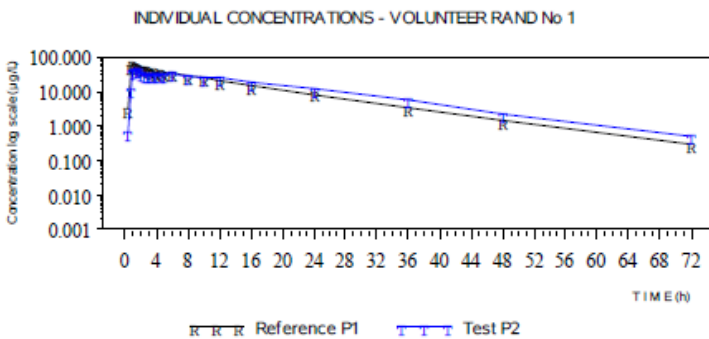


LEGEND:
 T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEK FARM DOOEL Slogje)
 R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

LEGEND:
 T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEK FARM DOOEL Slogje)
 R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

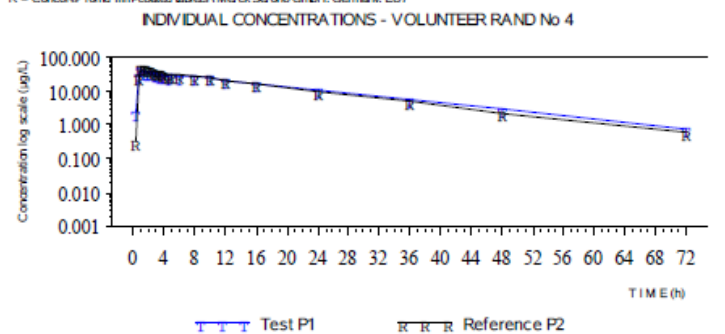
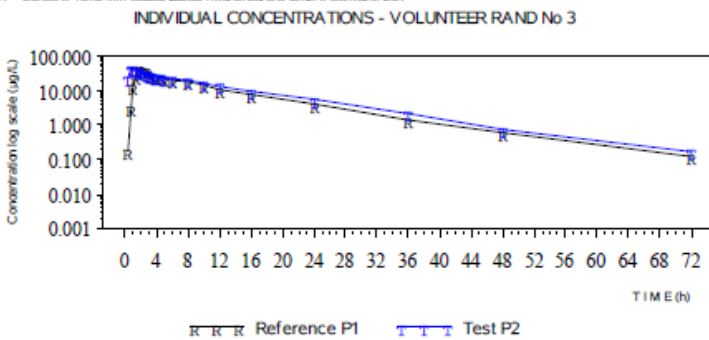


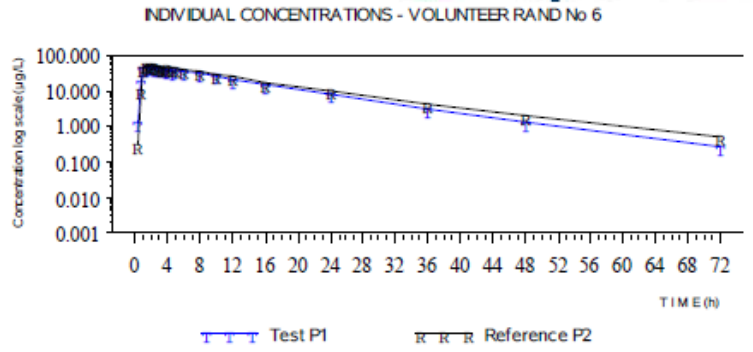
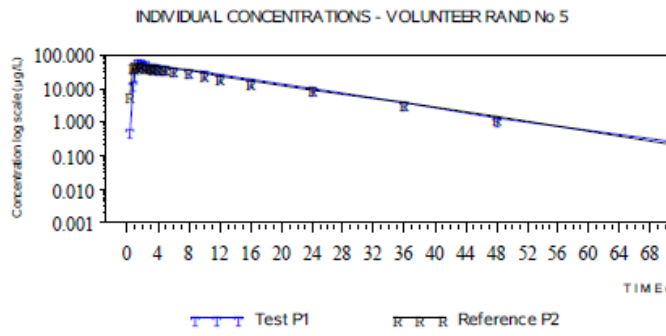
5.1.1.2.2 Графички приказ на линеарните и логаритамските криви на средната вредност на концентрацијата во плазмата за Тест и Референтната формулација во функција на време за 20 субјекти од студијата



LEGEND:
 T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEK FARM DOOEL Slogje)
 R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

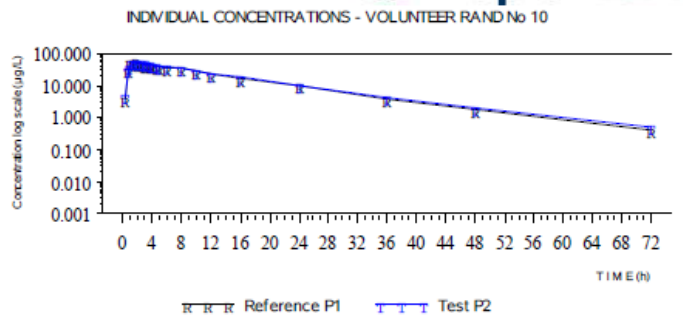
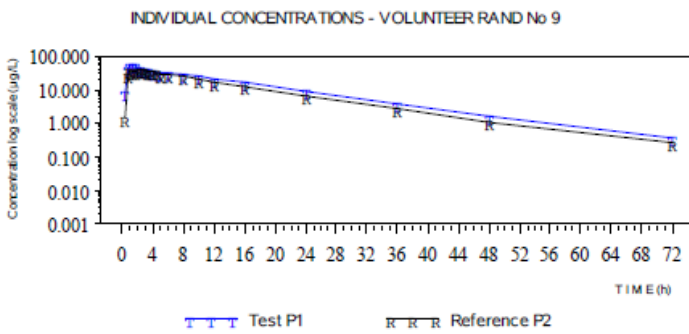
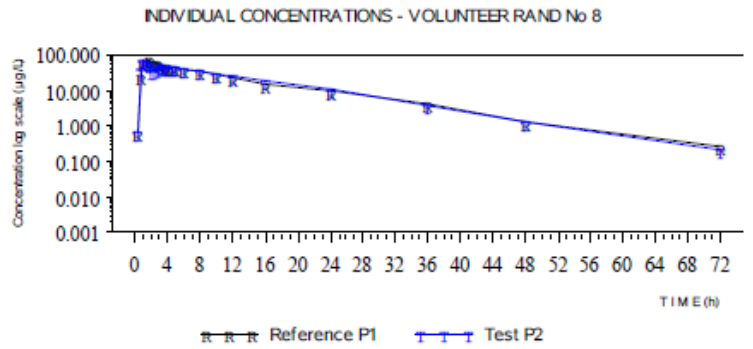
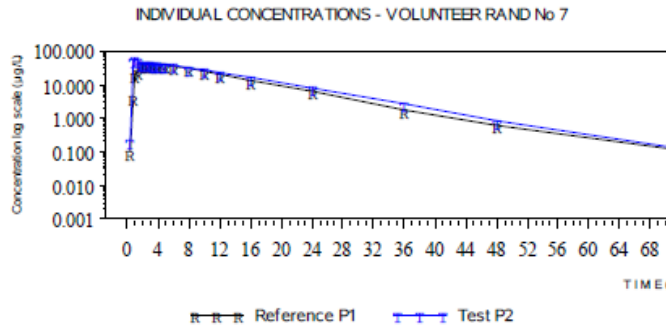
LEGEND:
 T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEK FARM DOOEL Slogje)
 R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)





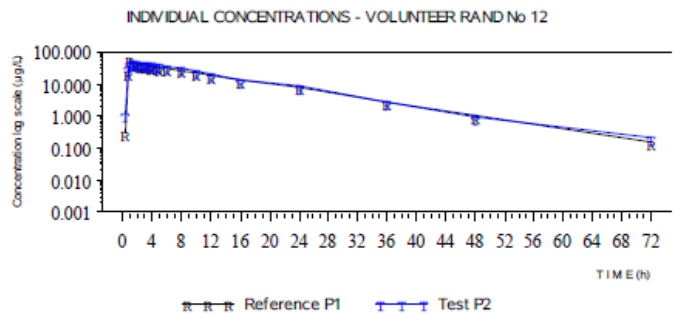
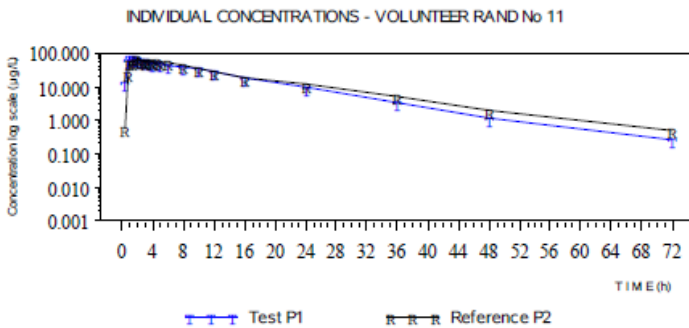
LEGEND:
 T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEK FARM DOOEL Slojje)
 R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

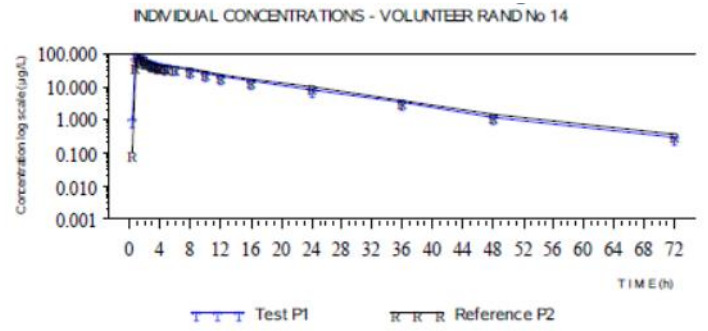
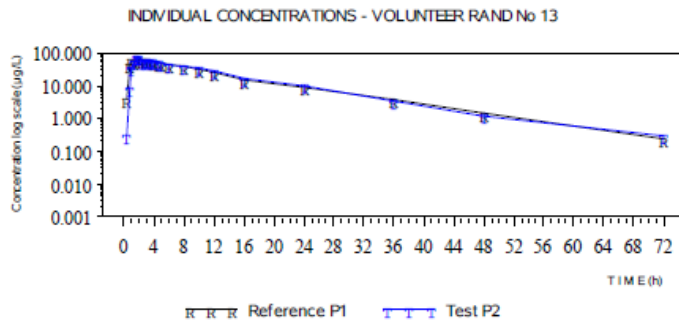
LEGEND:
 T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEK FARM DOOEL Slojje)
 R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)



LEGEND:
 T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEK FARM DOOEL Slojje)
 R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

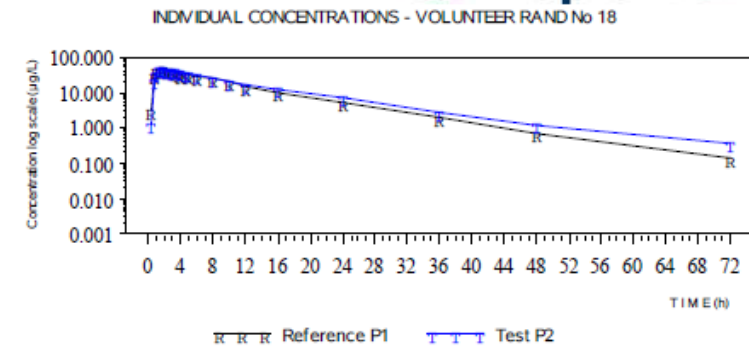
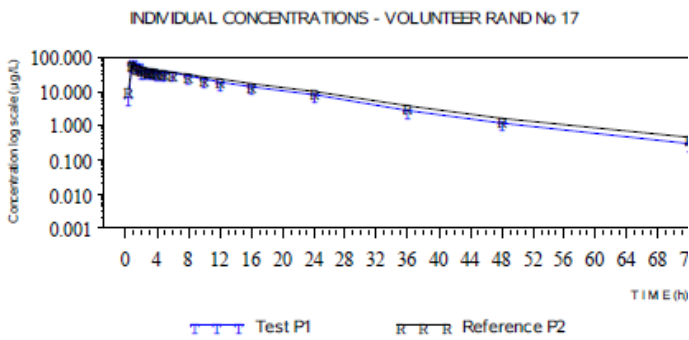
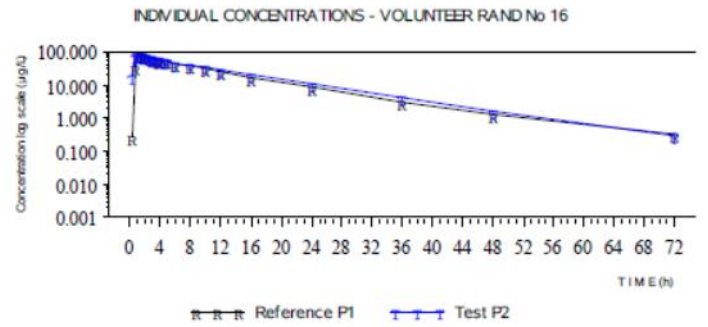
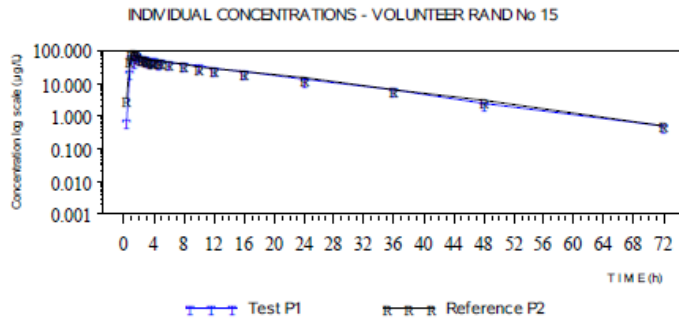
LEGEND:
 T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEK FARM DOOEL Slojje)
 R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)





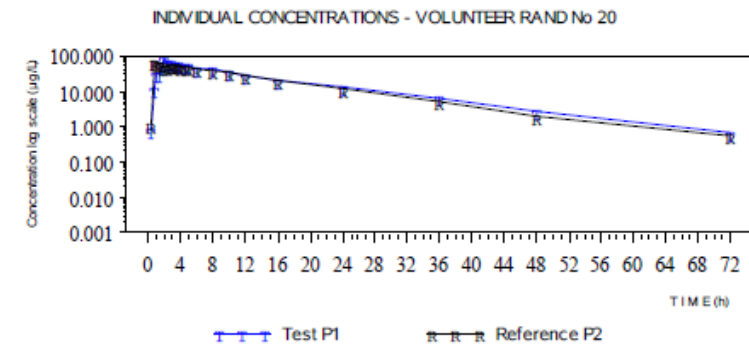
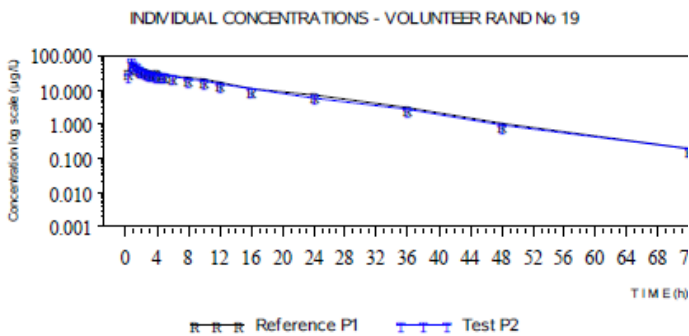
LEGEND:
 T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEK FARM DOOEL Slojje)
 R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

LEGEND:
 T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEK FARM DOOEL Slojje)
 R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)



LEGEND:
 T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEK FARM DOOEL Slojje)
 R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)

LEGEND:
 T = Bisoprolol 10mg film-coated tablets (REPLEK FARM DOOEL Slojje)
 R = Concor® 10mg film-coated tablets (Merck Serono GmbH, Germany, EU)



5.1.2 Фармакокинетски параметри : AUC(0-t) , AUC(0-inf), Cmax и Tmax

Табела 2 Фармакокинетски параметри за Тест формулацијата (Период 1)

Рандом Број	Секвенца	Третман	Период	AUC0-t (µg.h/L)	AUC0-inf (µg.h/L)	Cmax (µg/L)	Tmax (h)
2	TR	Тест	1	630.264	631.311	54.449	1.333
4	TR	Тест	1	707.001	720.882	45.184	1.000
5	TR	Тест	1	763.281	766.287	66.576	1.333
6	TR	Тест	1	654.930	658.829	49.228	1.667
9	TR	Тест	1	666.415	671.610	54.468	1.000
11	TR	Тест	1	840.215	843.532	72.099	1.000
14	TR	Тест	1	738.619	742.922	87.610	1.000
15	TR	Тест	1	924.460	931.216	68.341	1.667
17	TR	Тест	1	637.680	642.171	69.128	1.000
20	TR	Тест	1	932.703	944.322	76.975	2.000
Сумарна статистика							
N				10	10	10	10
Minimum				630.264	631.311	45.184	1.000
Mean				722.810	731.902	67.459	1.167
Maximum				932.703	944.322	87.610	2.000
Arithmetic mean				749.557	755.308	64.406	1.300
Std Dev				114.059	115.663	13.316	0.367
Geometric mean				742.098	747.697	63.151	
CV(%)				15.217	15.313	20.675	28.218

Табела 2а Фармакокинетски параметри за Тест формулација (Период 2)

Рандом Број	Секвенца	Третман	Период	AUC0-t (µg.h/L)	AUC0-inf (µg.h/L)	Cmax (µg/L)	Tmax (h)
1	RT	Тест	2	727.213	734.367	42.737	1.333
3	RT	Тест	2	478.961	481.299	46.209	0.667
7	RT	Тест	2	669.005	670.372	58.374	1.000
8	RT	Тест	2	759.274	761.932	64.393	1.000
10	RT	Тест	2	759.490	767.365	52.691	1.333
12	RT	Тест	2	644.316	646.948	45.315	1.333
13	RT	Тест	2	803.666	807.627	73.792	1.667
16	RT	Тест	2	916.904	920.911	75.983	1.000
18	RT	Тест	2	574.118	579.998	48.396	1.667
19	RT	Тест	2	523.014	525.676	68.805	0.667
Сумарна статистика							
Minimum				478.961	481.299	42.737	0.667
Mean				698.109	702.370	55.533	1.167
Maximum				916.904	920.911	75.983	1.667
Arithmetic mean				685.596	689.650	57.670	1.167
Std Dev				134.826	135.475	12.395	0.360
Geometric mean				673.337	677.330	56.490	
CV(%)				19.665	19.644	21.493	30.861

Табела 3 Фармакокинетски параметри за Референтна формулација (Период 1)

Рандом Број	Секвенца	Третман	Период	AUC0-t (µg.h/L)	AUC0-inf (µg.h/L)	Cmax (µg/L)	Tmax (h)
1	RT	Референтен	1	680.114	684.328	64.189	1.000
3	RT	Референтен	1	384.291	386.105	45.382	2.000
7	RT	Референтен	1	572.008	573.281	41.841	2.000
8	RT	Референтен	1	760.514	764.018	68.766	1.667
10	RT	Референтен	1	728.455	734.740	55.468	1.667
12	RT	Референтен	1	591.588	593.392	56.541	1.000
13	RT	Референтен	1	786.915	790.048	68.142	1.667
16	RT	Референтен	1	830.382	835.441	81.149	1.667
18	RT	Референтен	1	512.203	514.160	49.064	2.000
19	RT	Референтен	1	561.685	564.052	59.157	0.667
Сумарна статистика							
N				10	10	10	10
Minimum				384.291	386.105	41.841	0.667
Mean				635.851	638.860	57.849	1.667
Maximum				830.382	835.441	81.149	2.000
Arithmetic mean				640.815	643.957	58.970	1.533
Std Dev				140.079	141.251	11.989	0.477
Geometric mean				625.794	628.768	57.879	
CV(%)				21.859	21.935	20.330	31.083

Табела 3а Фармакокинетски параметри за Референтна формулација (Период 2)

Рандом Број	Секвенца	Третман	Период	AUC0-t (µg.h/L)	AUC0-inf (µg.h/L)	Cmax (µg/L)	Tmax (h)
2	TR	Референтен	2	624.508	626.762	62.508	1.667
4	TR	Референтен	2	708.199	718.951	51.956	1.333
5	TR	Референтен	2	742.633	745.064	53.736	1.000
6	TR	Референтен	2	749.598	757.666	53.360	2.000
9	TR	Референтен	2	545.375	549.398	39.434	1.000
11	TR	Референтен	2	913.917	921.148	70.275	2.000
14	TR	Референтен	2	775.088	780.623	88.802	1.000
15	TR	Референтен	2	997.442	1004.827	84.269	1.333
17	TR	Референтен	2	735.036	742.189	66.404	1.000
20	TR	Референтен	2	898.222	906.528	67.574	0.667
Сумарна статистика							
N				10	10	10	10
Minimum				545.375	549.398	39.434	0.667
Mean				746.116	751.365	64.456	1.167
Maximum				997.442	1004.827	88.802	2.000
Arithmetic mean				769.002	775.316	63.832	1.300
Std Dev				136.109	137.354	15.103	0.457
Geometric mean				758.024	764.208	62.198	
CV(%)				17.699	17.716	23.661	35.136

5.1.3 Анализа на фармакокинетски параметри

5.1.3.1 Анализата на резултатите за сите фармакокинетски параметри поединечно се наведени во Табела 4, 5, 6, 7 и Табела 8.

Табела 4 Анализа на вредности за AUC0-t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)

Рандом Број	Период	AUC0-t Тест Третман (Т)	Период	AUC0-t Референтен Третман (R)	Однос AUC0-t (T/R)	Разлика AUC0-t (T-R)	lnAUC0-t Тест Третман (Т)	lnAUC0-t Референтен Третман (R)	Разлика lnAUC0-t (T-R)
1	2	727.21	1	680.11	1.07	47.10	6.59	6.52	0.07
2	1	630.26	2	624.51	1.01	5.76	6.45	6.44	0.01
3	2	478.96	1	384.29	1.25	94.67	6.17	5.95	0.22
4	1	707.00	2	708.20	1.00	-1.20	6.56	6.56	-0.00
5	1	763.28	2	742.63	1.03	20.65	6.64	6.61	0.03
6	1	654.93	2	749.60	0.87	-94.67	6.48	6.62	-0.14
7	2	669.01	1	572.01	1.17	97.00	6.51	6.35	0.16
8	2	759.27	1	760.51	1.00	-1.24	6.63	6.63	-0.00
9	1	666.42	2	545.38	1.22	121.04	6.50	6.30	0.20
10	2	759.49	1	728.45	1.04	31.04	6.63	6.59	0.04
11	1	840.21	2	913.92	0.92	-73.70	6.73	6.82	-0.08
12	2	644.32	1	591.59	1.09	52.73	6.47	6.38	0.09
13	2	803.67	1	786.92	1.02	16.75	6.69	6.67	0.02
14	1	738.62	2	775.09	0.95	-36.47	6.60	6.65	-0.05
15	1	924.46	2	997.44	0.93	-72.98	6.83	6.91	-0.08
16	2	916.90	1	830.38	1.10	86.52	6.82	6.72	0.10
17	1	637.68	2	735.04	0.87	-97.36	6.46	6.60	-0.14
18	2	574.12	1	512.20	1.12	61.92	6.35	6.24	0.11
19	2	523.01	1	561.68	0.93	-38.67	6.26	6.33	-0.07
20	1	932.70	2	898.22	1.04	34.48	6.84	6.80	0.04
Сумарна статистика									
Minimum		478.96		384.29	0.87	-97.36	6.17	5.95	-0.14
Median		717.11		731.75	1.02	18.70	6.58	6.60	0.02
Maximum		932.70		997.44	1.25	121.04	6.84	6.91	0.22
Arithmetic mean		717.58		704.91	1.03	12.67	6.56	6.53	0.03
Std Dev		125.90		149.65	0.11	65.31	0.18	0.23	0.10
CV(%)		17.54		21.23	10.29		2.74	3.47	
Geometric mean		706.88		688.74					

Табела 5 Анализа на вредности за AUC(0-inf) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)

Рандом Број	Период	AUC0-inf Тест Третман (Т)	Период	AUC0-inf Референтен Третман (R)	Однос AUC0-inf (Т/R)	Разлика AUC0-inf (Т-R)	lnAUC0-inf Тест Третман (Т)	lnAUC0-inf Референтен Третман (R)	Разлика lnAUC0-inf (Т-R)
1	2	734.37	1	684.33	1.07	50.04	6.60	6.53	0.07
2	1	631.31	2	626.76	1.01	4.55	6.45	6.44	0.01
3	2	481.30	1	386.10	1.25	95.19	6.18	5.96	0.22
4	1	720.88	2	718.95	1.00	1.93	6.58	6.58	0.00
5	1	766.29	2	745.06	1.03	21.22	6.64	6.61	0.03
6	1	658.83	2	757.67	0.87	-98.84	6.49	6.63	-0.14
7	2	670.37	1	573.28	1.17	97.09	6.51	6.35	0.16
8	2	761.93	1	764.02	1.00	-2.09	6.64	6.64	-0.00
9	1	671.61	2	549.40	1.22	122.21	6.51	6.31	0.20
10	2	767.37	1	734.74	1.04	32.63	6.64	6.60	0.04
11	1	843.53	2	921.15	0.92	-77.62	6.74	6.83	-0.09
12	2	646.95	1	593.39	1.09	53.56	6.47	6.39	0.09
13	2	807.63	1	790.05	1.02	17.58	6.69	6.67	0.02
14	1	742.92	2	780.62	0.95	-37.70	6.61	6.66	-0.05
15	1	931.22	2	1004.83	0.93	-73.61	6.84	6.91	-0.08
16	2	920.91	1	835.44	1.10	85.47	6.83	6.73	0.10
17	1	642.17	2	742.19	0.87	-100.02	6.46	6.61	-0.14
18	2	580.00	1	514.16	1.13	65.84	6.36	6.24	0.12
19	2	525.68	1	564.05	0.93	-38.38	6.26	6.34	-0.07
20	1	944.32	2	906.53	1.04	37.79	6.85	6.81	0.04
Сумарна статистика									
Minimum		481.30		386.10	0.87	-100.02	6.18	5.96	-0.14
Median		727.62		738.46	1.03	19.40	6.59	6.60	0.03
Maximum		944.32		1004.83	1.25	122.21	6.85	6.91	0.22
Arithmetic mean		722.48		709.64	1.03	12.84	6.57	6.54	0.03
Std Dev		127.14		151.42	0.11	66.70	0.18	0.23	0.10
CV(%)		17.60		21.34	10.40				
Geometric mean		711.64		693.19					

Табела 6 Анализа на вредности за Стах ($\mu\text{g/L}$)

Рандом Број	Период	Стах Тест Третман (Т)	Период	Стах Референтен Третман (R)	Однос Стах (Т/R)	Разлика Стах (Т-R)	lnСтах Тест Третман (Т)	lnСтах Референтен Третман (R)	Разлика lnСтах (Т-R)
1	2	42.74	1	64.19	0.67	-21.45	3.76	4.16	-0.41
2	1	54.45	2	62.51	0.87	-8.06	4.00	4.14	-0.14
3	2	46.21	1	45.38	1.02	0.83	3.83	3.82	0.02
4	1	45.18	2	51.96	0.87	-6.77	3.81	3.95	-0.14
5	1	66.58	2	53.74	1.24	12.84	4.20	3.98	0.21
6	1	49.23	2	53.36	0.92	-4.13	3.90	3.98	-0.08
7	2	58.37	1	41.84	1.40	16.53	4.07	3.73	0.33
8	2	64.39	1	68.77	0.94	-4.37	4.17	4.23	-0.07
9	1	54.47	2	39.43	1.38	15.03	4.00	3.67	0.32
10	2	52.69	1	55.47	0.95	-2.78	3.96	4.02	-0.05
11	1	72.10	2	70.28	1.03	1.82	4.28	4.25	0.03
12	2	45.32	1	56.54	0.80	-11.23	3.81	4.03	-0.22
13	2	73.79	1	68.14	1.08	5.65	4.30	4.22	0.08
14	1	87.61	2	88.80	0.99	-1.19	4.47	4.49	-0.01
15	1	68.34	2	84.27	0.81	-15.93	4.22	4.43	-0.21
16	2	75.98	1	81.15	0.94	-5.17	4.33	4.40	-0.07
17	1	69.13	2	66.40	1.04	2.72	4.24	4.20	0.04
18	2	48.40	1	49.06	0.99	-0.67	3.88	3.89	-0.01
19	2	68.81	1	59.16	1.16	9.65	4.23	4.08	0.15
20	1	76.98	2	67.57	1.14	9.40	4.34	4.21	0.13
Сумарна статистика									
Minimum		42.74		39.43	0.67	-21.45	3.76	3.67	-0.41
Median		61.38		60.83	0.99	-0.93	4.12	4.11	-0.01
Maximum		87.61		88.80	1.40	16.53	4.47	4.49	0.33
Arithmetic mean		61.04		61.40	1.01	-0.36	4.09	4.09	-0.00
Std Dev		12.99		13.50	0.18	10.03	0.21	0.22	0.18
CV(%)		21.28		21.99	18.28		5.24	5.41	
Geometric mean		59.73		60.00					

Табела 7 Анализа на вредности за Tmax (h)

Рандом Број	Период	Tmax Тест Третман (T)	Период	Tmax Референтен Третман (R)	Однос Tmax (T/R)	Разлика Tmax (T-R)
1	2	1.33	1	1.00	1.33	0.33
2	1	1.33	2	1.67	0.80	-0.33
3	2	0.67	1	2.00	0.33	-1.33
4	1	1.00	2	1.33	0.75	-0.33
5	1	1.33	2	1.00	1.33	0.33
6	1	1.67	2	2.00	0.83	-0.33
7	2	1.00	1	2.00	0.50	-1.00
8	2	1.00	1	1.67	0.60	-0.67
9	1	1.00	2	1.00	1.00	0.00
10	2	1.33	1	1.67	0.80	-0.33
11	1	1.00	2	2.00	0.50	-1.00
12	2	1.33	1	1.00	1.33	0.33
13	2	1.67	1	1.67	1.00	0.00
14	1	1.00	2	1.00	1.00	0.00
15	1	1.67	2	1.33	0.25	0.33
16	2	1.00	1	1.67	0.60	-0.67
17	1	1.00	2	1.00	1.00	0.00
18	2	1.67	1	2.00	0.83	-0.33
19	2	0.67	1	0.67	1.00	0.00
20	1	2.00	2	0.67	3.00	1.33
Сумарна статистика						
Minimum		0.67		0.67	0.33	-1.33
Median		1.17		1.50	0.92	-0.17
Maximum		2.00		2.00	3.00	1.33
Arithmetic mean		1.23		1.42	0.99	-0.18
Std Dev		0.36		0.47	0.56	0.60
CV(%)		29.21		33.17	56.08	

Табела 8 Фармакокинетски параметри сумарно претставени по третман и период

PK Фармакокинетски параметар	Третман	Период 1 Mean ± Std Dev	Период 2 Mean ± Std Dev	Тотал Mean ± Std Dev
AUC0-t (µg.h/L)	Тест	749.56 ± 114.06	685.6 ± 134.83	717.58 ± 125.9
	Референтен	640.82 ± 140.08	769 ± 136.11	704.91 ± 149.65
Ln AUC0-t	Тест	6.61 ± 0.15	6.51 ± 0.2	6.56 ± 0.18
	Референтен	6.44 ± 0.24	6.63 ± 0.18	6.53 ± 0.23
AUC0-inf (µg.h/L)	Тест	755.31 ± 115.66	689.65 ± 135.47	722.48 ± 127.14
	Референтен	643.96 ± 141.25	775.32 ± 137.35	709.64 ± 151.42
Ln AUC0-inf	Тест	6.62 ± 0.15	6.52 ± 0.2	6.57 ± 0.18
	Референтен	6.44 ± 0.24	6.64 ± 0.18	6.54 ± 0.23
Cmax (µg/L)	Тест	64.41 ± 13.32	57.67 ± 12.4	61.04 ± 12.99
	Референтен	58.97 ± 11.99	63.83 ± 15.1	61.4 ± 13.5
Ln Cmax	Тест	4.15 ± 0.21	4.03 ± 0.21	4.09 ± 0.21
	Референтен	4.06 ± 0.2	4.13 ± 0.24	4.09 ± 0.22
Tmax (h)	Тест	1.3 ± 0.37	1.17 ± 0.36	1.23 ± 0.36
	Референтен	1.53 ± 0.48	1.3 ± 0.46	1.42 ± 0.47

AUC варијаблите покажуваат дека вредностите за AUC (0-t) на bisoprolol изнесуваат 717.58±125.90 µg.h/L за Тест формулацијата и 704.91±149.65 µg.h/L за Референтната формулација. Вредностите за AUC(0-inf) на bisoprolol за Тест формулацијата изнесуваат 722.48±127.14 µg.h/L, а за Референтната формулација изнесуваат 709.64±151.42 µg.h/L .

Средната вредност на максималната плазматска концентрација на Тест формулацијата Бисопролол изнесува 61.04±12.99 µg/L, а на Референтната формулација Concor®[40] изнесува 61.40±13.50 µg/L.

Максималната плазматска концентрација на bisoprolol се постигнува за околу 1.23±0.36 часа кај тест формулацијата и за околу 1.42±0.47 часа кај Референтната формулација.

Резултатите за фармакокинетските параметри добиени по администрација на два лека кои содржат bisoprolol во единечна доза од 10 mg (БисопрололL, таблети 10 mg и Concor® таблети 10 mg), одговараат на литературните фармакокинетски податоци добиени по единечна орална администрација на bisoprolol 10 mg.

Табела 9 Фармакокинетски параметри по третмани (нетрансформирани податоци

Параметар	Тест формулација			Референтна формулација		
	Arithmetic mean	Std Dev	CV(%)	Arithmetic mean	Std Dev	CV(%)
AUC _{0-t} (µg.h/L)	717,58	125,90	17,54	704,91	149,65	21,23
C _{max} (µg/L)	61,04	12,99	21,28	61,40	13,50	21,99
AUC _{0-inf} (µg.h/L)	722,48	127,14	17,60	709,64	151,42	21,34
AUC _{ex} (%)	0,67	0,41	61,42	0,64	0,32	49,17
t _{max} (h)	1,23	0,36	29,21	1,42	0,47	33,17
t _{max} (h)*	1,17	0,50		1,50	0,83	

* Median and interquartile range are calculated.

Табела 10 Пропорции, 90% Confidence Interval (CI) и коефициент на варијација (CV(%)) за за AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} и C_{max}

Параметар	AUC _{0-t} (µg.h/L)	AUC _{0-inf} (µg.h/L)	C _{max} (µg/L)
Ratio (point estimate) (%)	102,63	102,66	99,55
90% Geometric CI (%)	(99.03 / 106.37)	(99.02 / 106.44)	(92.65 / 106.95)
Интер-индивидуален CV(%)	18,45	18,47	17,62
Интра-индивидуален CV(%)	6,52	6,59	13,14

5.1.4

Евалуација на биоеквивалентност

Примарната цел на оваа студија беше да се одреди бирасположливоста на Тест формулацијата Бисопролол 10mg филм обложени таблети и на Референтната формулација Concor® 10mg филм-обложени таблети. За оваа цел беше одреден фармакокинетскиот профил на bisoprolol по администрација на секоја од двете формулации.

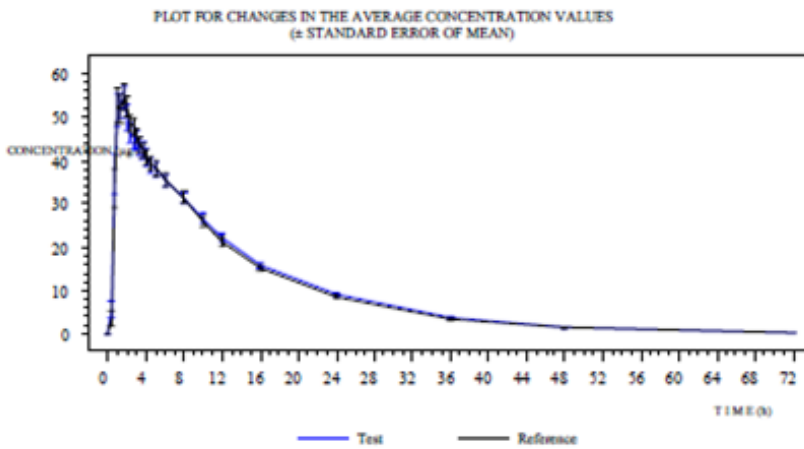
Интра-индивидуалниот коефициент на варијација за AUC_{0-t} и C_{max} е 6.52% и 13.14% респективно. “Point estimator”на односите на 90% геометриски конфиденс интервал на Тест и Референтната формулација се 102.63% (99.03% / 106.37%) за AUC_{0-t} и 99.55% (92.65% / 106.95%) за C_{max}.

90% |Confidence interval”за примарните фармакокинетски параметри AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} и C_{max} е целосно во рамките на биоеквивалентниот интервал (80% - 125%).

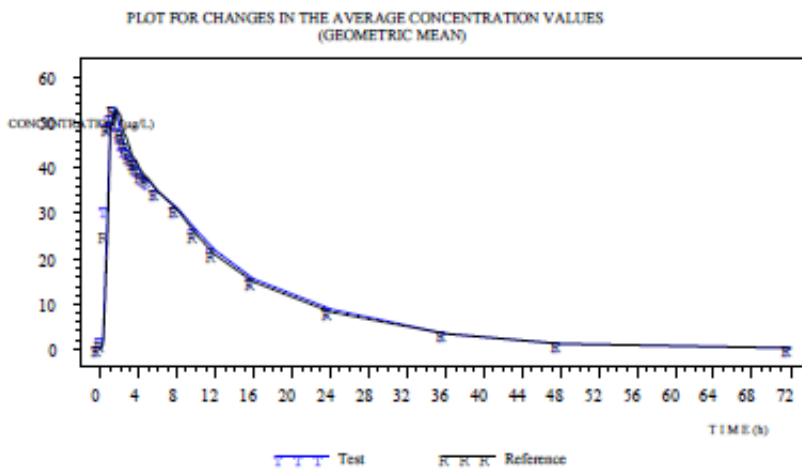
Оттука, може да се заклучи дека Бисопролол, Реплек Фарм –Тест формулација е биоеквивалентна на Референтниот лек Concor® по орална администрација на единечна доза од 10 mg на гладно.

Графикон 1 Линерна површина за просечните вредности на концентрацијата (\pm SEM)

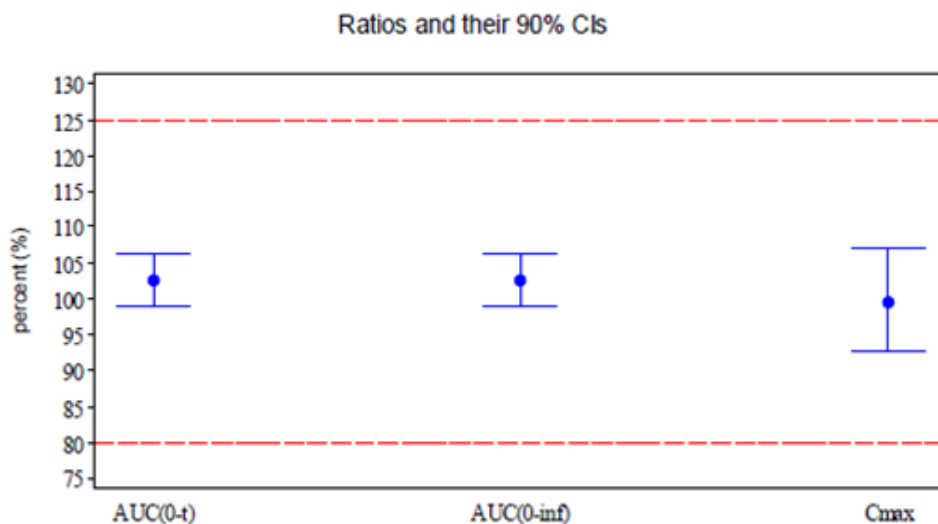
Figure I Linear plot for average concentration values (\pm SEM)



Графикон 2 Линерна површина за геометриски средни вредности
Figure II Linear plot for geometric means



Графикон 3 Пропорции на фармакокинетските параметри и нивните 90% “Confidence Interval” - CIs



5.1.5 Евалуација на безбедност

За сите доброволци вклучени во студијата (20) беше спроведена анализа на безбедноста од примената на лековите.

Анализата покажа дека третманите имаа добра подносливост. Лекот беше добро толериран во сите случаи без специфични несакани дејства.

За време на студијата немапе смртен исход и никакви сериозни несакани случувања.

Од аспект на кардиоаскуларна безбедност, кардиоваскуларните податоци, крвниот притисок, пулсот и ЕКГ параметрите не покажаа клинички сигнификантни промени.

Клиничките лабораториски и хематолошки параметри проверени на почетокот и крајот на студијата беа во рамките на нормалните вредности.

5.1.5.1 Несакани случувања (AEs)

Индивидуални клинички сигнификантни абнормалности	Опис	Тежина на несаканото случување	Веројатност за поврзаност со администрацијата на лекот
Кусо резиме на несаканите случувања	7 доброволци 11 несакани случувања		
Манифестација на несаканите случувања	sinus bradycardia	умерена	веројатна
Анализа на несаканите случувања	Ниту еден од доброволците со манифестирани Aes не е исклучен од студија		
Набројување на несакани случувања по доброволец	7 несакани случувања по прием на Тест формулација 4 по прием на Референтна формулација		
Смрт, други сериозни несакани случувања и други сигнификантни несакани случувања	Ништо за пријавување		

5.1.5.2 Индивидуални, клинички сигнификантни абнормалности

Никакви биолошки абнормалности со клиничка сигнификантност не се случија по администрација на испитуваните лекови.

5.1.7 Дискусија и целосен заклучок

Дискусија за методологијата:

Целта на студијата беше да се евалуира и спореди релативната биорасположливост, а со тоа и биоеквивалентноста на Тест формулацијата Бисопролол филм таблети 10 mg во однос на Референтната формулација Concor® филм таблети 10 mg, по единечна администрација на 10 mg од соодветната формулација на гладно. Студијата беше изведена во целост во согласност со протоколот. Сите фармакокинетски проценки и процената на безбедноста беа изведени во согласност со протоколот.

Дискусија за фармакокинетиката:

Од 20-те доброволци вклучени во студијата, 20 беа анализирани и вклучени во фармакокинетската и статистичката анализа за bisoprolol.

По администрација на 10 mg bisoprolol како Бисопролол Тест формулација и како Concor® Референтна формулација, средната вредност на концентрацијата во плазмата во функција на време на bisoprolol покажува ист фармакокинетски профил со разлики меѓу двете формулации во рамките на дефинираниот интервал.

Средната вредност на максималната плазматска концентрација на Тест формулацијата Бисопролол изнесува $61.04 \pm 12.99 \mu\text{g/L}$, а на Референтната формулација Concor® изнесува $61.40 \pm 13.50 \mu\text{g/L}$.

Максималната плазматска концентрација на bisoprolol се постигнува за околу 1.23 ± 0.36 часа кај тест формулацијата и за околу 1.42 ± 0.47 часа кај Референтната формулација.

AUC варијаблите покажуваат дека вредностите за AUC (0-t) на bisoprolol изнесуваат $717.58 \pm 125.90 \mu\text{g.h/L}$ за Тест формулацијата и $704.91 \pm 149.65 \mu\text{g.h/L}$ за Референтната формулација. Вредностите за AUC(0-inf) на bisoprolol за Тест формулацијата изнесуваат $722.48 \pm 127.14 \mu\text{g.h/L}$, а за Референтната формулација изнесуваат $709.64 \pm 151.42 \mu\text{g.h/L}$.

Како заклучок, примарната цел на оваа студија беше да се одреди бирасположливоста на Тест формулацијата Бисопролол 10 mg филм обложени таблети и на Референтната формулација Concor® 10mg филм-обложени таблети. За оваа цел беше одреден фармакокинетскиот профил на bisoprolol по администрација на секоја од двете формулации.

Интра-индивидуалниот коефициент на варијација за AUC0-t и Cmax е 6.52% и 13.14% респективно. Поинт естиматорот на односите на 90% геометриски конфиденс интервал на Тест и Референтната формулација се 102.63% (99.03% / 106.37%) за AUC0-t и 99.55% (92.65% / 106.95%) за Cmax[41], [42].

90% конфиденс интервалот за примарните фармакокинетски параметри AUC0-t, AUC0-inf и Cmax е целосно во рамките на биоеквивалентниот интервал (80% - 125%).

Оттука, може да се заклучи дека Бисопролол, Реплек Фарм – Тест формулација е биоеквивалентна на Референтниот лек - Concor®, Merck Serono, по орална администрација на единечна доза од 10 mg на гладно

Дискусија за безбедноста:

Безбедносниот профил на тест и референтниот третман се следеше преку следниве параметри: несакани случувања и реакции пријавени во тек на студијата, вредности на виталните знаци и лабораториски параметри кај сите 20 субјекти.

Во текот на студијата немаше смртен исход ниту сериозен несакан настан, а беа пријавени 11 несакани реакции кај вкупно 7 доброволци.

Несаканите реакции беа категоризирани како веројатно поврзани со земањето на лекот и со умерена тежина од типот на sinus bradycardia. Истите беа пријавени од 4 доброволци кои го примиле Референтниот и од 7 кои го примиле Тест лекот.

Од аспект на кардиоваскуларна безбедност, кардиоваскуларните податоци, податоците за крвниот притисок, пулсот и параметрите на ЕКГ, не покажаа клинички сигнификантни промени за сите субјекти.

Во однос на безбедноста на лекот поврана со лабораториските вредности, проценката на хематолошките и биохемиските параметри не покажаа клинички сигнификантни абнормалности на крајот на студијата

Како заклучок, обата лека имаа слични безбедносни профили по администрација на единечна доза на гладно.

5.2 СТУДИЈА II

5.2.1 Податоци за плазматски концентрации/време

5.2.1.1 Индивидуалните концентрации во плазмата за CLARITHROMYCIN и 14-OH-CLARITHROMYCIN се претставени во Табелите 5, 5а, 6 и 6а.

Табела 5 Концентрации во плазмата на CLARITHROMYCIN кај здрави доброволци (n=24) по еднакратна примена на 1 таблета CLARITHROMYCIN (REPLEKFARM) 500 mg
M – примерок што недостасува; LOQ - <1.078µg/L

време(h)	Концентрација во плазмата (µg/L)															
	0	0,33	0,66	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	5	6	8	12	24	36
I	0	56,85	529,17	965,25	1349,78	1352,33	1275,07	1233,22	1152,37	1098,41	930,41	828,22	715,81	368,7	67,7	15,34
II	0	21,02	999,21	1727,88	2181,96	1853,66	1843,6	1557,77	1449,57	1394,91	1269,2	1254,42	865,17	491,1	82,54	11,12
III	0	408,97	966,97	1149,53	1132,54	1119,57	1066,43	1087,44	1062,3	932,81	859,2	753,37	551,25	346,92	61,18	14,03
IV	0	195,2	1400,13	1980,36	1956,18	1837,69	1865,98	1803,82	1598,84	1523	1297,71	961,25	837,02	551,09	129,04	28,06
V	0	43,81	484,63	1298,87	1.391,0	1482,71	1449,68	1448,78	1357,92	1277,9	1207,73	1096,9	848,92	425,1	70,49	11,37
VI	0	431,94	1354,84	1268,18	1522,69	1535,95	1371,75	1351,83	1313,62	1239,93	1044,08	796,72	669,93	310,95	34,48	4,08
VII	0	301,01	1459,79	1462,57	1758,21	1764,95	1506,66	1382,54	1214,95	1124,28	1019,67	800,91	602,76	295,84	49,15	7,07
VIII	0	366,18	1223,71	1280,97	1390,53	1373,15	1415,72	1444,75	1416,01	1320,18	1157,25	1067,95	813,98	441,2	96,99	22,29
IX	0	269,19	1154,26	1421,81	1327,63	1222,87	1067,52	948,48	803,51	739,06	661,32	602,73	499,89	248,35	49,12	10,13
X	0	154,96	1114,17	1763,1	1703,43	1.629,0	1568,66	1417,84	1217,84	1185,18	1034,75	897,63	664,28	340,48	52,93	9,89
XI	0	420,92	1185,58	1179,94	1157,57	1096,35	1190,41	1087,37	984,57	898,46	862,44	749,34	585,6	373,86	56,49	9,19
XII	0	471,76	1384,43	1602,56	1519,72	1611,92	1643,52	1521,57	1434,98	1294,86	1171,16	1087,16	883,85	544,11	165,44	29,57
XIII	0	374,11	1252,25	2089,08	2439,06	2128,11	2239,13	2034,48	1982,51	1818,06	1635,14	1363,76	1058,18	516,56	85,85	11,01
XIV	0	725,58	1085,73	1048,84	1055,4	1055,69	1013,56	974,6	986,54	973,22	984,34	1090,22	1051,68	758,99	138,89	15,26
XV	0	386,75	1628,76	2141,25	2224,16	1917,87	1973,49	1804,19	1668,83	1509,13	1348,85	1188,21	960,77	605,27	191,35	54,68
XVI	0	576,01	1867,82	1935,59	1878,56	1667,63	1536,89	1350,57	1247,92	1134,76	996,03	950,08	774,99	538,6	151,31	36,35
XVII	0	81,7	264,38	275,84	416,66	511,67	503,85	516,81	492,25	490,38	484,48	503,67	506,62	495,71	249,24	40,24
XVIII	0	455,63	1859,91	1938,73	2101,12	2019,32	1995,85	1927,87	1696,94	1659,93	1505,14	1401,76	1021,12	655,3	194,33	48,61
XIX	0	381,61	871,74	859,76	896,88	1285,53	1535,21	1400,74	1299,41	1204,08	1033,34	912,87	740,98	404,58	46,22	7,48
XX	0	622,78	1160,75	1228,1	1370,82	1465,02	1416,5	1394,46	1342,11	1187,79	1034,21	912,26	867,22	530,74	112,14	40,64
XXI	0	8,93	513,4	1019,3	1270,04	1372,63	1377,91	1327,05	1222,36	1135,33	987,84	919,66	658,33	393,33	57,44	8,13
XXII	0	2,30	56,65	217,15	399,94	723,86	697,98	665,43	655,82	663,52	625,13	677,62	584,86	358,14	85,3	20,92
XXIII	0	460,42	1626,73	1615,24	1443,74	1453,01	1350,75	1.204,0	1164,49	1017,9	945,23	684,57	495,79	208,94	30,45	7,36
XXIV	0	247,07	1088,25	1698,63	1834,43	1747,12	1716,36	1724,92	1574,44	1491,72	1324,27	1112,72	924,42	542,32	94,43	27,03

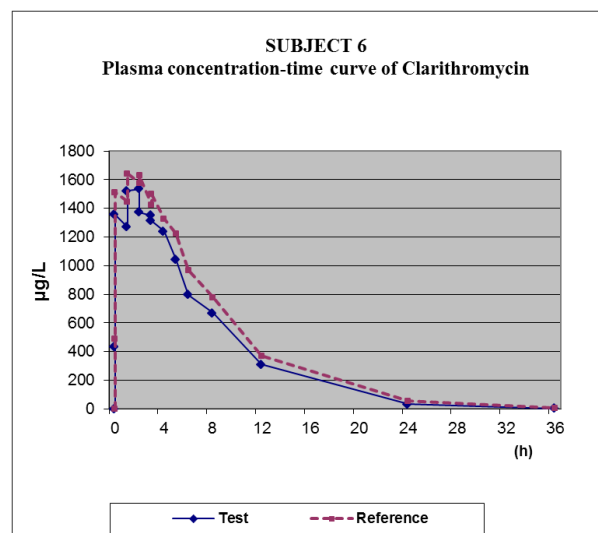
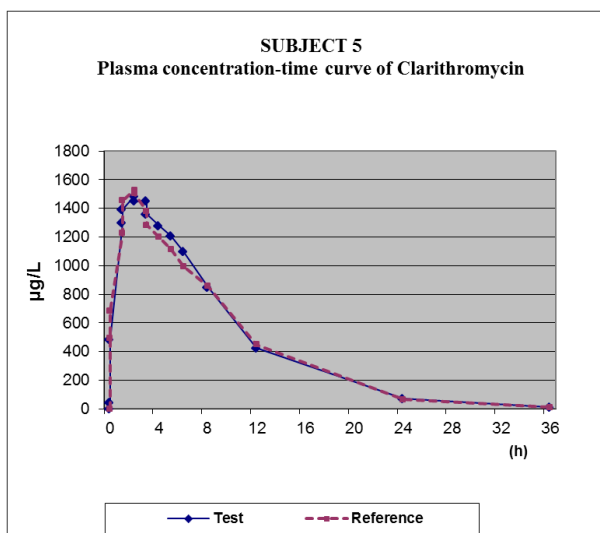
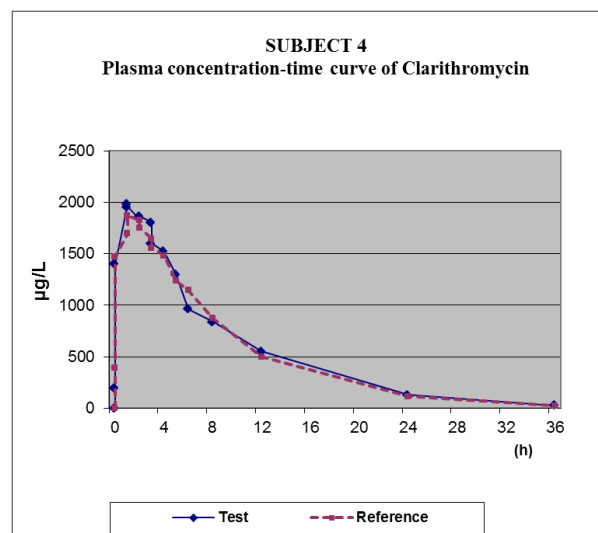
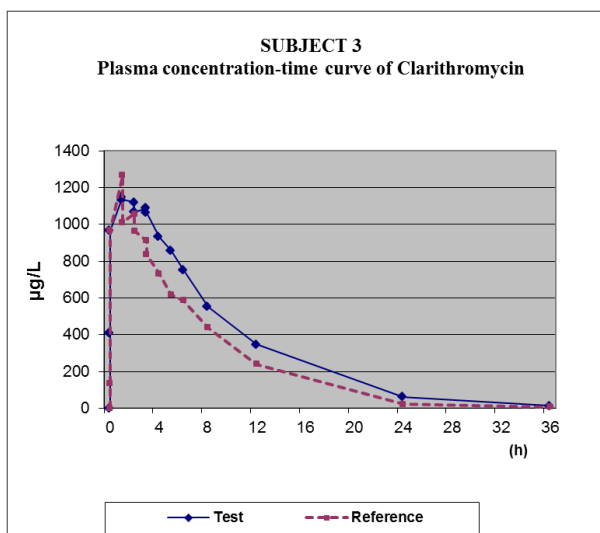
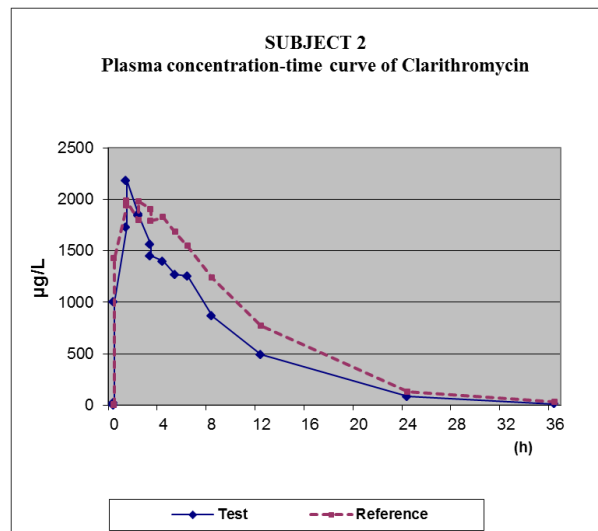
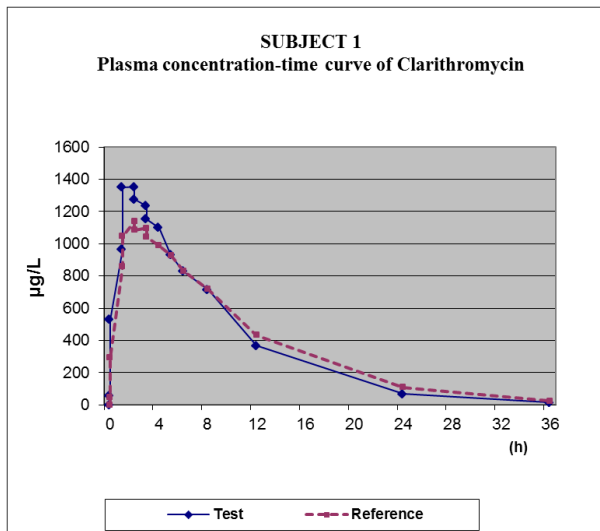
Табела 5а Концентрации во плазмата на CLARITHROMYCIN-ОН кај здрави доброволци (n=24) по еднократна употреба на 1 таблета CLARITHROMYCIN (REPLEKFARM) 500 mg

време (h)	Концентрација во плазмата (µg/L)															
	0	0,33	0,66	1,00	1,50	2,00	2,50	3,00	3,50	4,00	5,00	6,00	8,00	12,00	24,00	36,00
I	0	12,14	175,43	325,61	447,73	466,53	484,22	469,19	468,34	449,46	362,22	379,50	353,82	219,51	38,32	9,41
II	0	4,90	384,70	642,74	813,65	650,15	569,99	555,48	565,73	564,83	535,83	543,59	451,73	284,24	79,06	21,60
III	0	176,03	503,21	577,50	545,80	527,92	537,17	536,34	564,44	531,46	508,90	460,42	178,29	241,36	70,58	25,04
IV	0	34,88	344,35	511,99	511,43	514,67	545,23	524,94	492,75	506,05	466,45	213,10	351,55	272,41	93,03	34,70
V	0	10,41	217,35	559,28	640,25	635,90	628,38	634,41	628,63	607,24	599,09	572,70	471,44	292,41	77,32	25,91
VI	0	227,60	932,59	809,68	994,85	1.005,60	1.020,55	897,06	880,83	939,25	897,37	643,44	599,02	348,38	73,31	14,01
VII	0	153,75	937,19	821,29	926,20	949,21	840,64	830,89	596,04	514,59	525,27	471,79	381,08	246,79	58,33	17,33
VIII	0	147,98	453,00	430,62	445,13	442,61	469,47	503,08	505,43	496,30	485,56	471,16	396,03	270,16	99,78	39,69
IX	0	175,02	1.203,62	1.274,67	1.293,11	1.154,31	981,61	872,48	641,17	656,51	602,72	519,52	431,39	177,02	68,19	26,23
X	0	77,65	564,95	852,92	980,01	924,76	883,46	838,77	638,89	823,88	658,17	630,40	473,82	332,12	102,52	48,08
XI	0	131,28	348,87	502,23	509,23	446,35	507,82	522,00	348,34	301,97	425,77	435,98	370,15	287,39	61,84	19,77
XII	0	70,85	313,47	322,30	335,51	356,70	398,35	332,29	328,99	296,41	283,92	258,22	204,81	87,47	40,95	15,64
XIII	0	83,86	351,66	570,22	647,63	627,25	700,92	706,77	667,10	638,95	658,19	572,11	531,53	347,84	113,90	29,64
XIV	0	239,08	417,90	439,65	481,54	506,68	521,25	493,21	500,58	498,42	526,56	496,80	481,20	400,63	136,10	42,71
XV	0	123,39	627,01	904,60	895,89	806,50	821,58	740,89	666,73	700,09	654,60	585,68	496,23	376,56	169,21	73,14
XVI	0	181,61	789,57	892,43	866,09	813,29	808,69	739,56	724,85	633,88	655,53	627,97	517,60	377,84	137,73	70,07
XVII	0	28,40	136,02	150,84	240,00	297,37	306,55	316,10	286,63	299,38	308,53	287,21	279,35	256,20	175,93	53,52
XVIII	0	81,63	427,29	536,78	580,35	588,32	580,49	565,40	517,42	537,38	503,36	488,16	372,78	285,27	99,01	38,97
XIX	0	108,30	337,45	357,27	386,26	521,15	657,30	653,78	626,02	627,44	588,60	536,34	485,80	336,29	66,15	14,40
XX	0	204,68	542,29	557,20	585,34	627,54	597,92	596,49	618,32	579,47	557,84	484,22	470,90	333,81	99,73	46,82
XXI	0	3,01	207,75	543,69	656,93	835,55	845,44	796,05	734,18	656,01	641,63	650,55	508,99	362,15	96,04	26,13
XXII	0	0,00	41,74	152,91	263,75	457,87	467,94	472,28	452,63	487,00	457,12	444,40	404,82	323,22	122,87	62,73
XXIII	0	196,96	905,17	823,57	769,69	791,13	776,45	653,43	647,88	603,34	590,55	496,67	396,25	224,81	53,22	21,95
XXIV	0	73,00	400,02	620,37	627,42	595,51	635,62	599,98	568,89	545,43	521,91	462,06	402,77	263,81	73,66	29,49

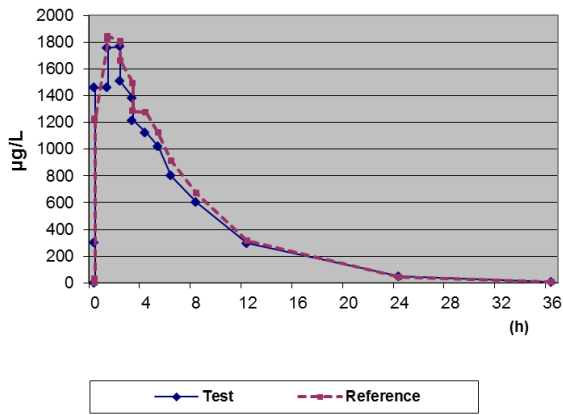
М примерок што недостасува; -LOQ - <0.358 µg/

5.2.1.2 За секој субјект претставен е графички приказ на кривите за концентрациите во плазмата/ време за Тест и Референтната формулација, како и графички приказ на кривите од средната вредност на обете формулации во тек на целиот период во линеарните и логаритамски скали.

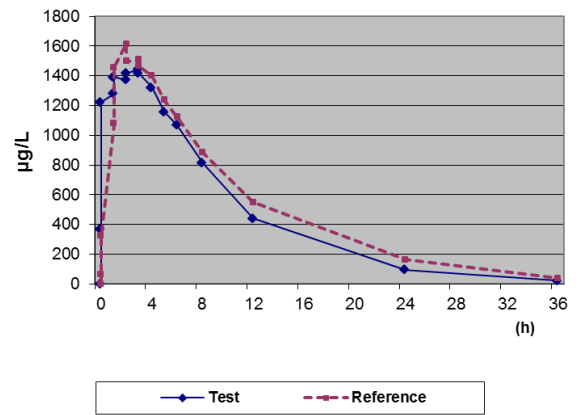
5.2.1.2.1 Графички приказ на кривите на концентрацијата на Тест и Референтната формулација во плазмата во функција на време за 24 субјекти од студијата



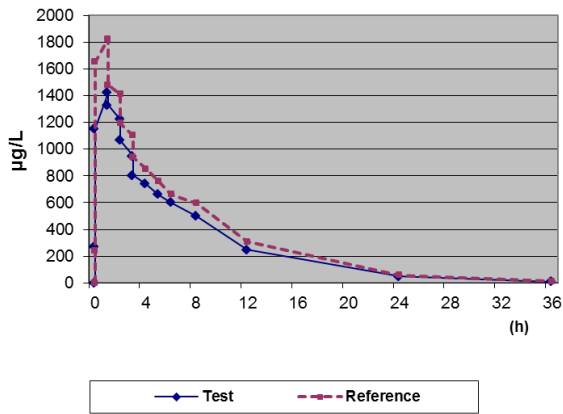
SUBJECT 7
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



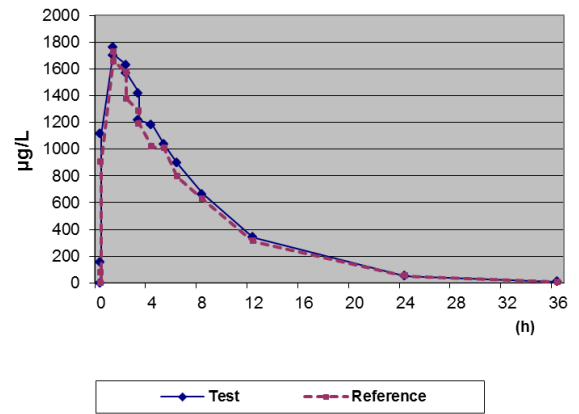
SUBJECT 8
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



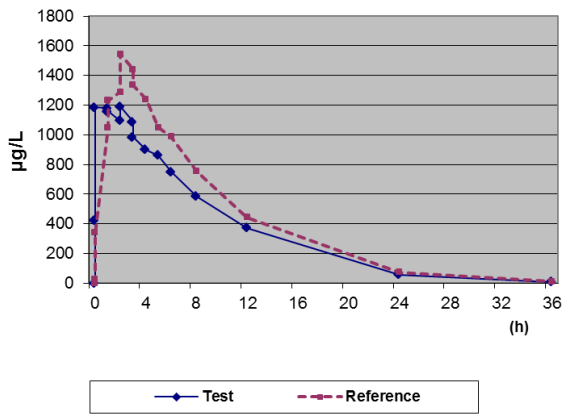
SUBJECT 9
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



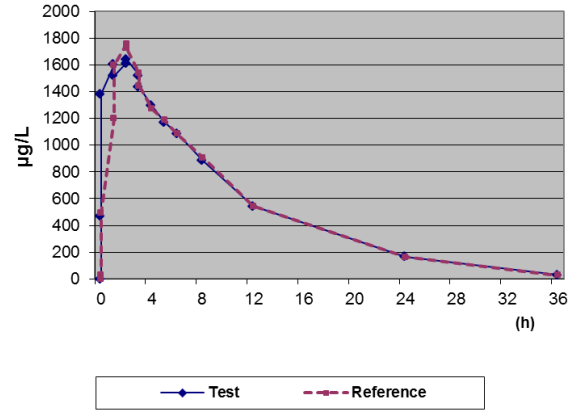
SUBJECT 10
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



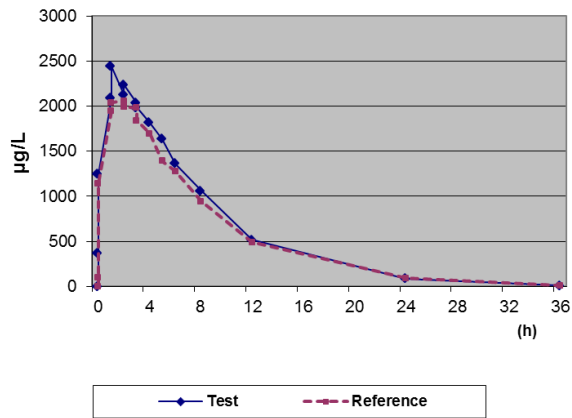
SUBJECT 11
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



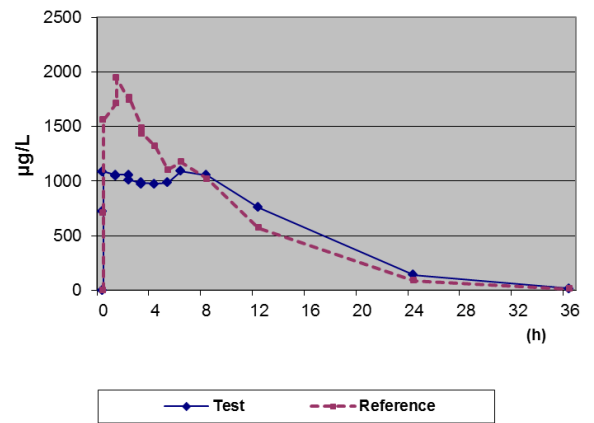
SUBJECT 12
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



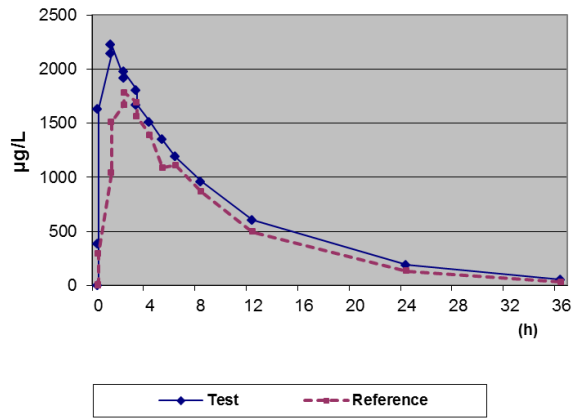
SUBJECT 13
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



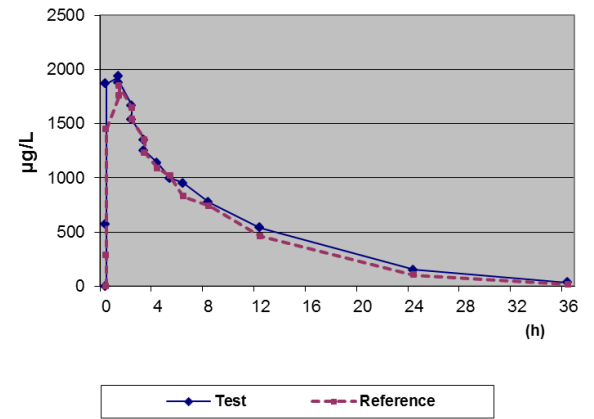
SUBJECT 14
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



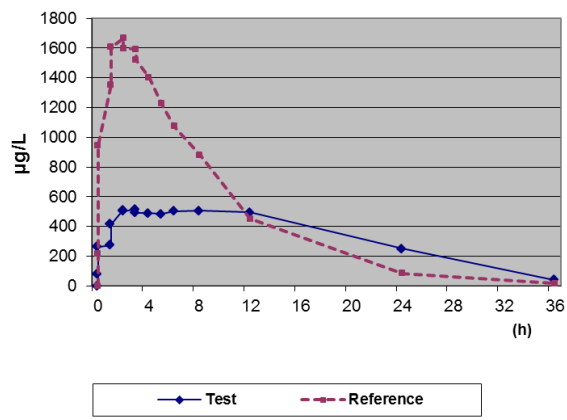
SUBJECT 15
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



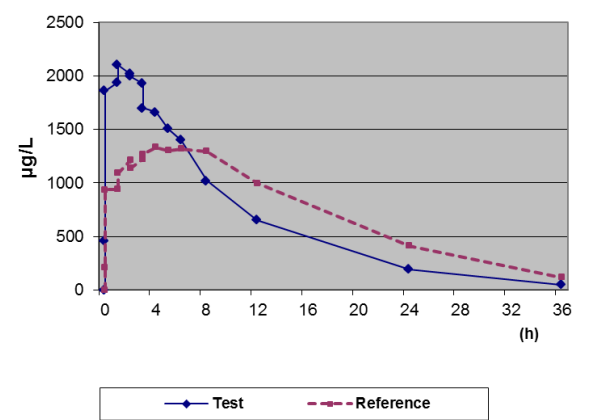
SUBJECT 16
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



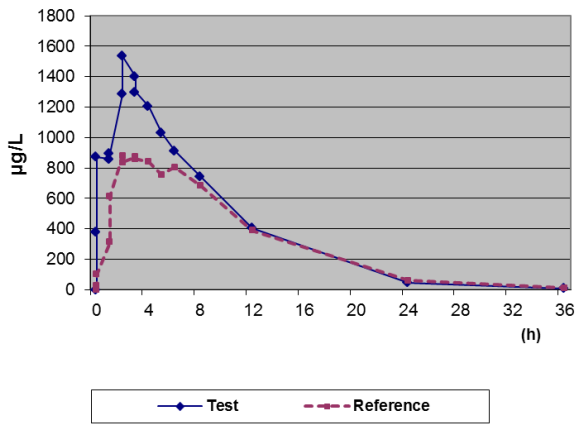
SUBJECT 17
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



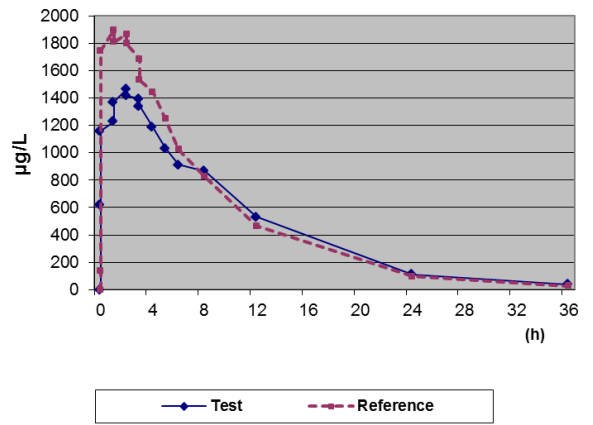
SUBJECT 18
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



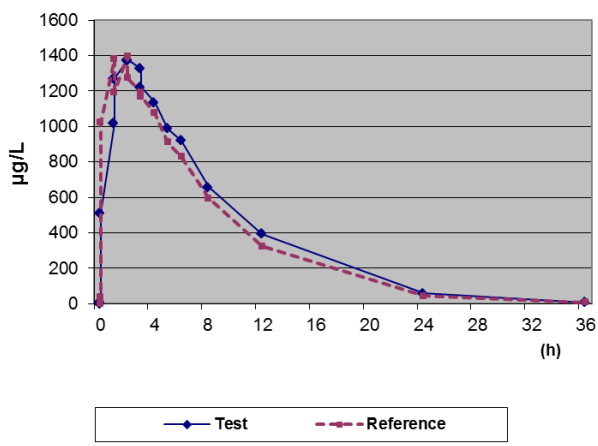
SUBJECT 19
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



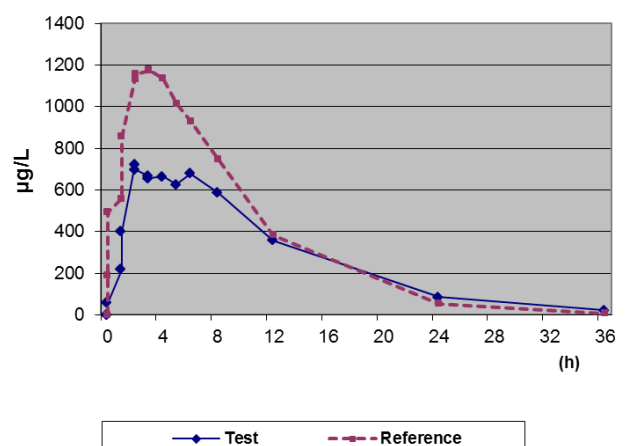
SUBJECT 20
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



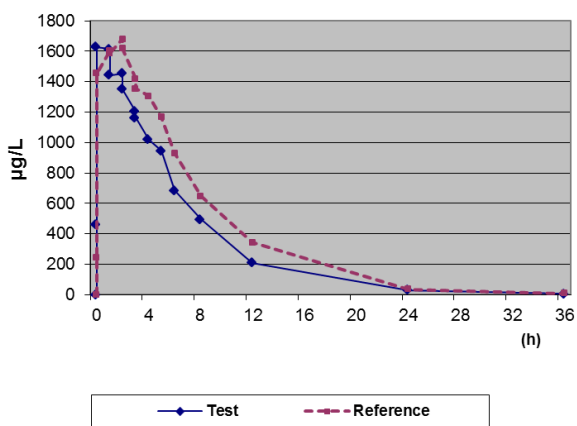
SUBJECT 21
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



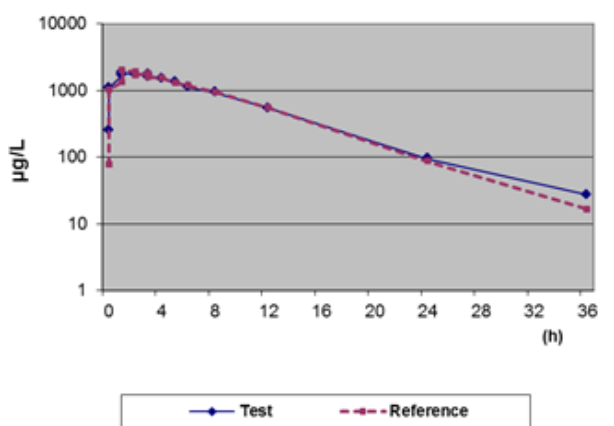
SUBJECT 22
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



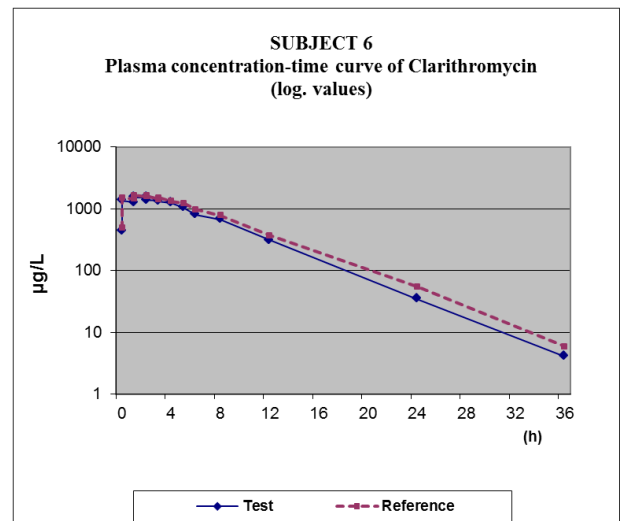
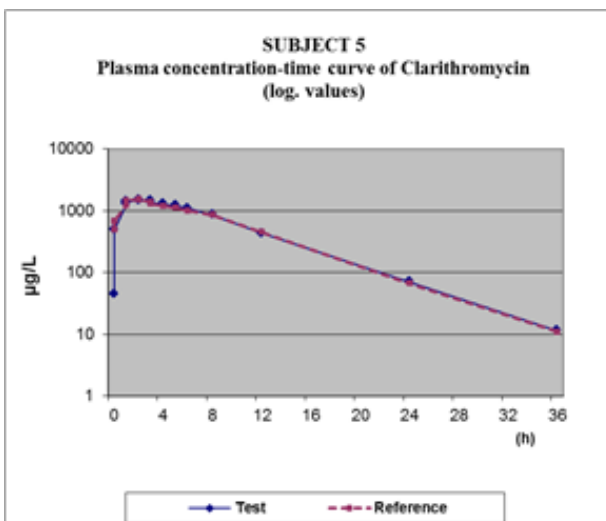
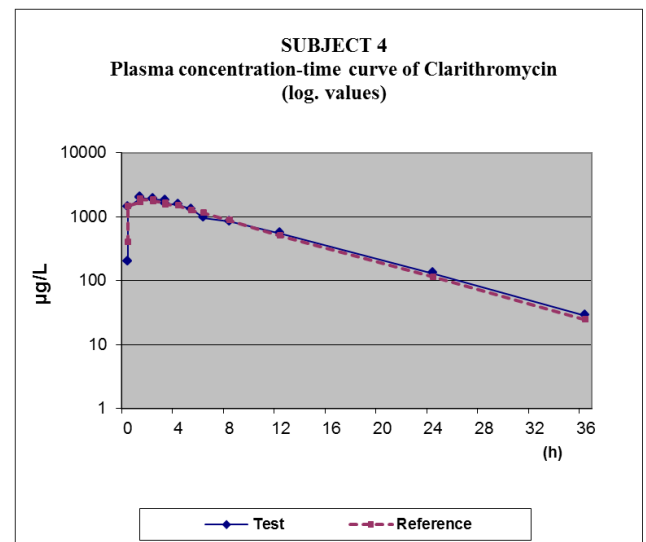
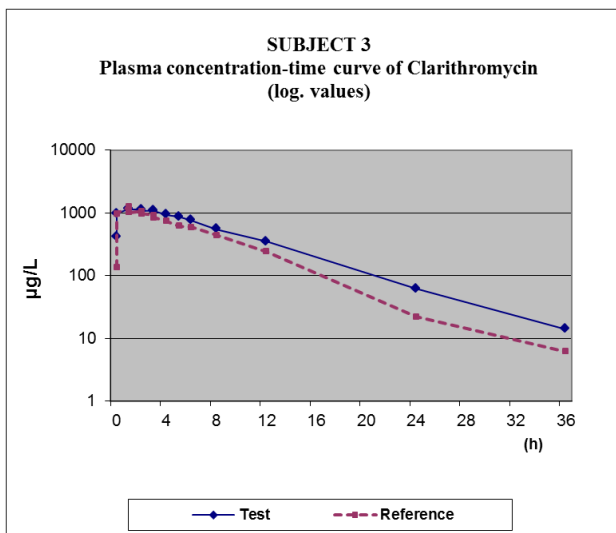
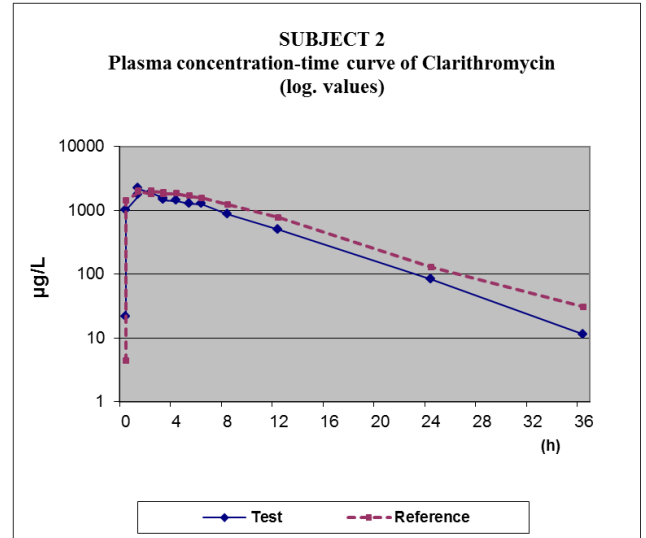
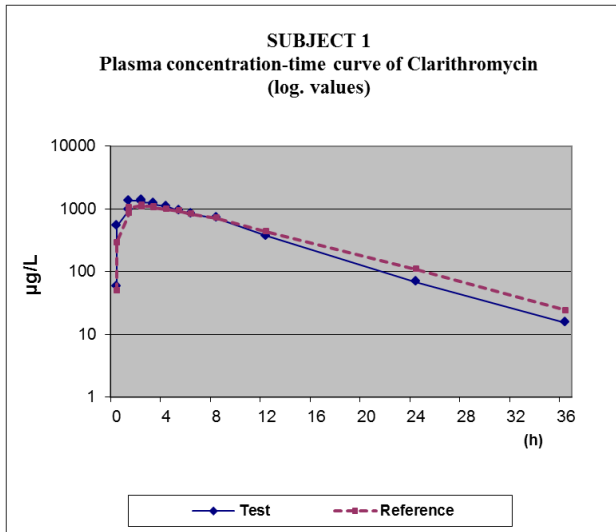
SUBJECT 23
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin



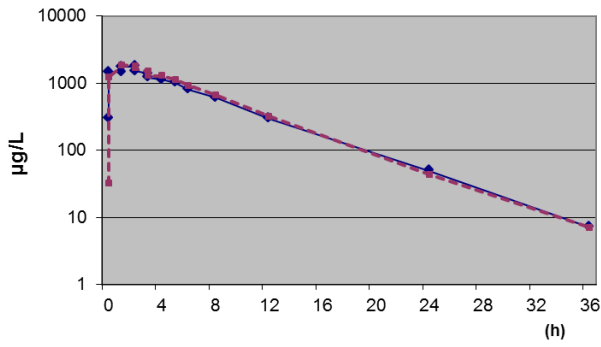
SUBJECT 24
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



5.2.1.2.2 Графички приказ на линеарните и логаритамските криви на средната вредност на концентрацијата во плазмата за Тест и Референтната формулација во функција на време за 24 субјекти од студијата

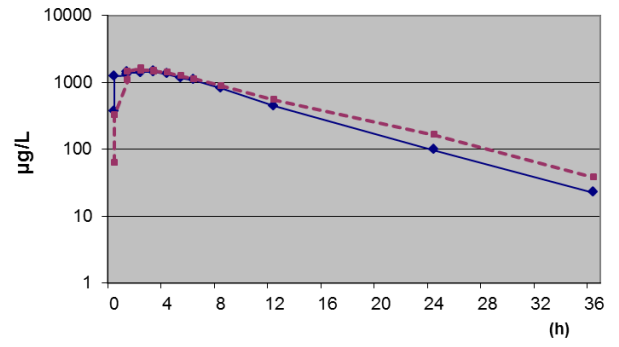


SUBJECT 7
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



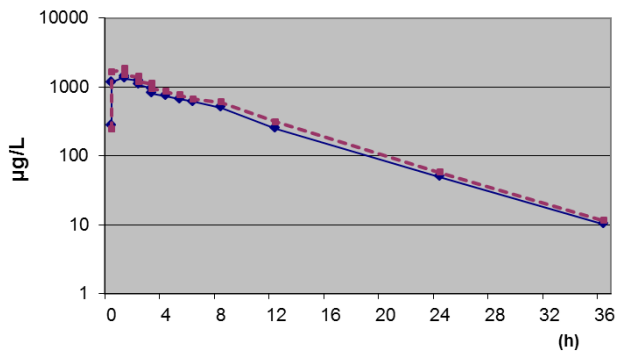
—◆— Test - - - □ - - - Reference

SUBJECT 8
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



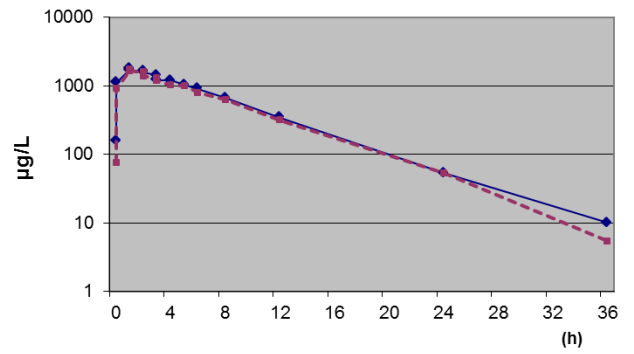
—◆— Test - - - □ - - - Reference

SUBJECT 9
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



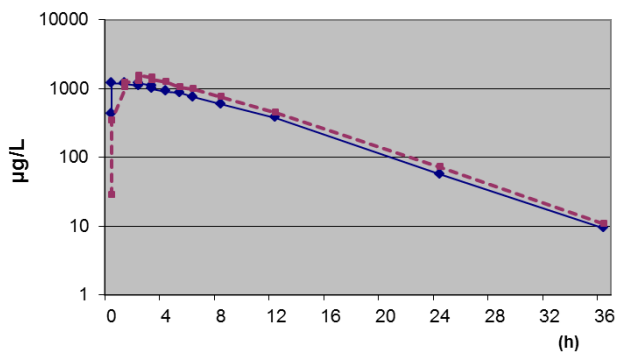
—◆— Test - - - □ - - - Reference

SUBJECT 10
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



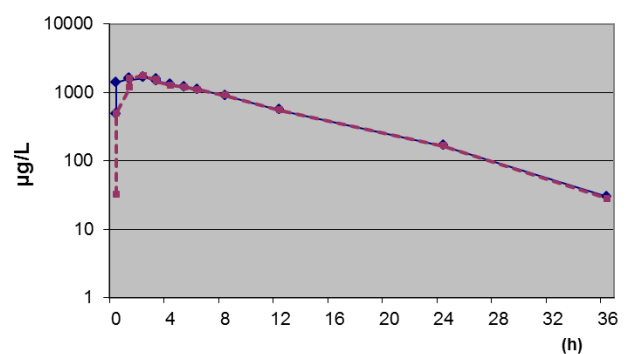
—◆— Test - - - □ - - - Reference

SUBJECT 11
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



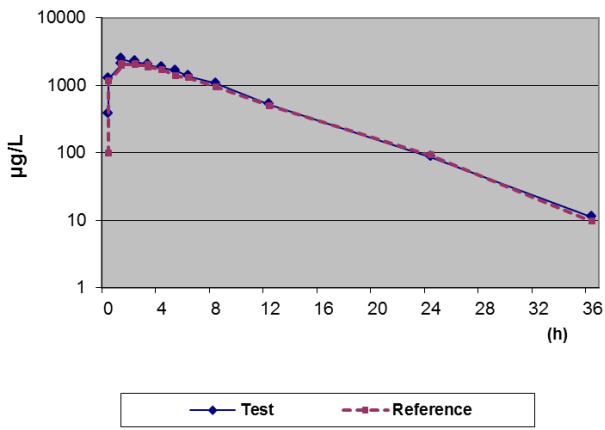
—◆— Test - - - □ - - - Reference

SUBJECT 12
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)

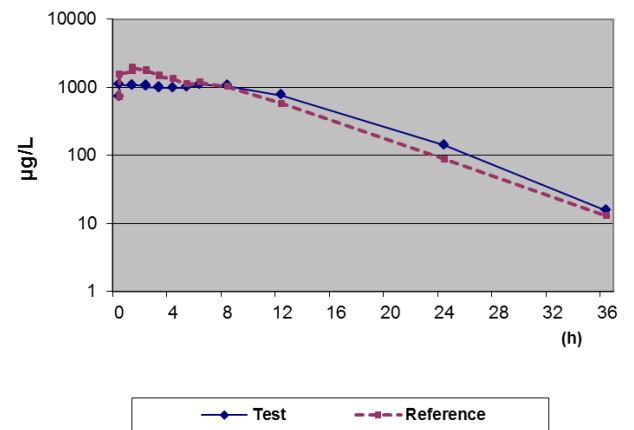


—◆— Test - - - □ - - - Reference

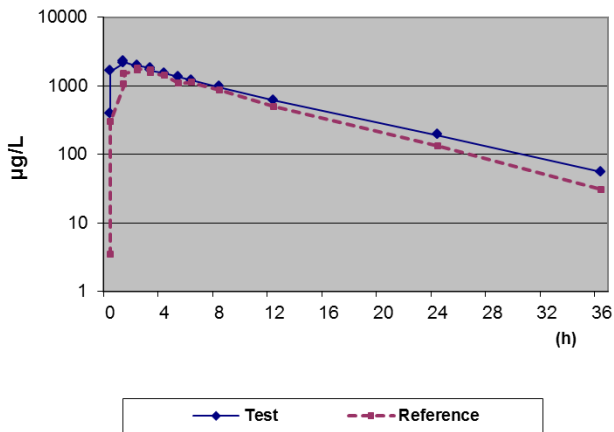
SUBJECT 13
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



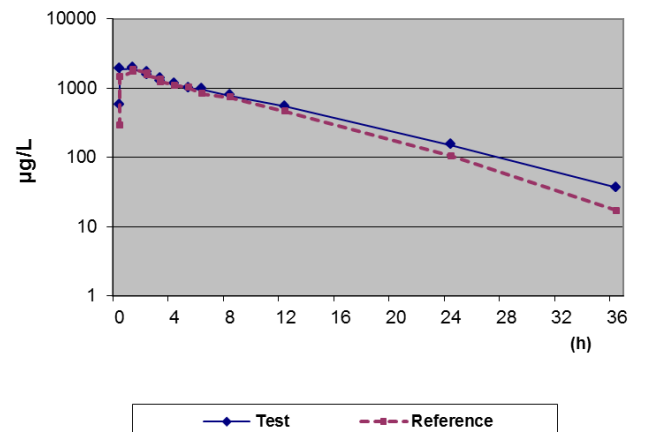
SUBJECT 14
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



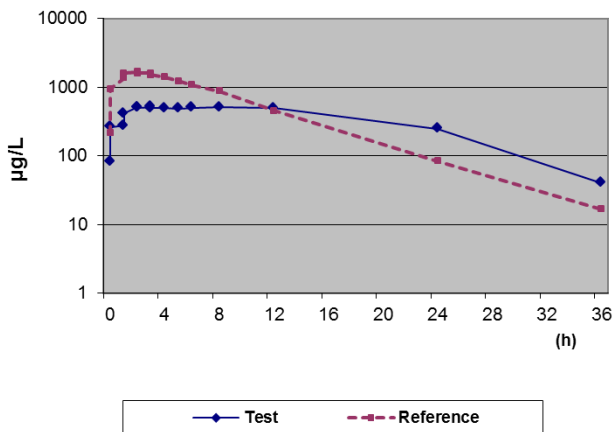
SUBJECT 15
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



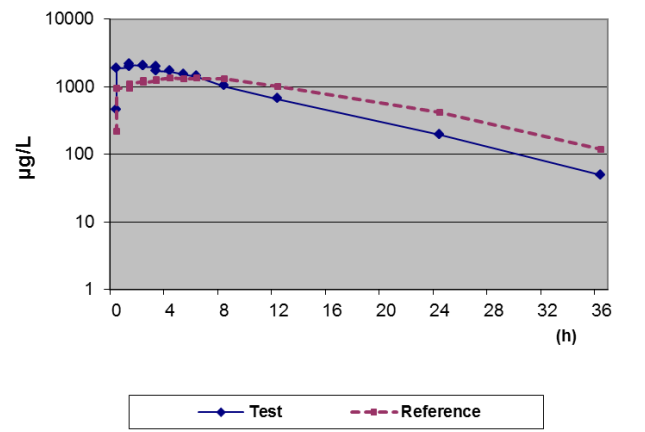
SUBJECT 16
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



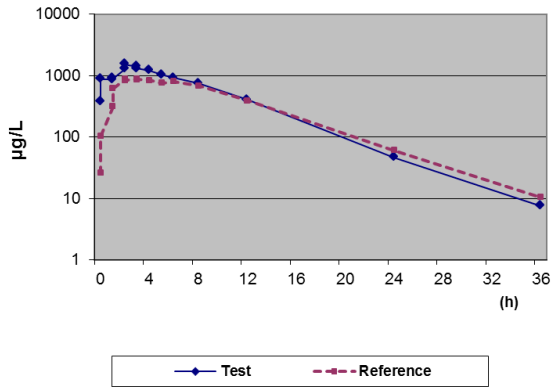
SUBJECT 17
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



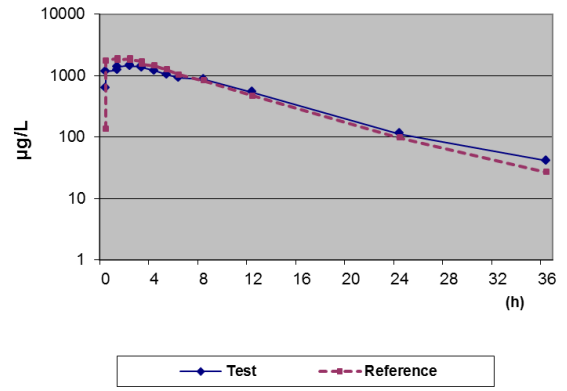
SUBJECT 18
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



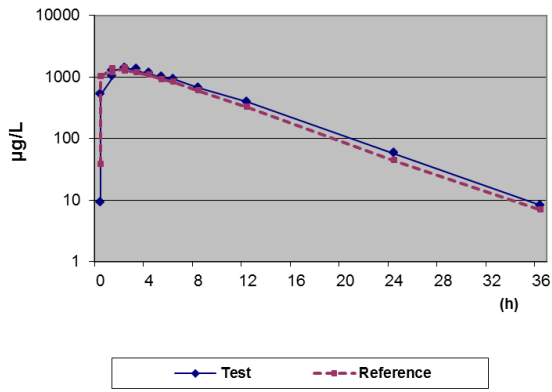
SUBJECT 19
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



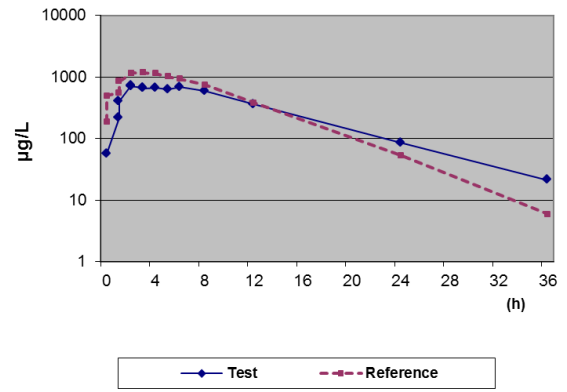
SUBJECT 20
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



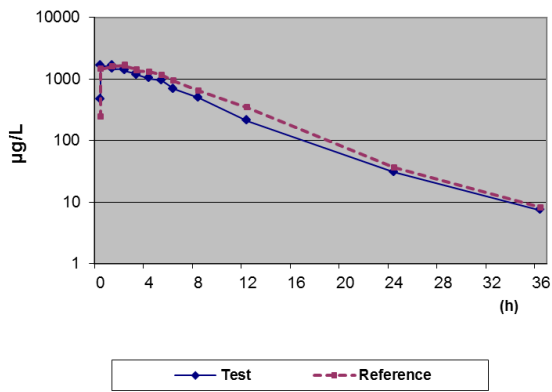
SUBJECT 21
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



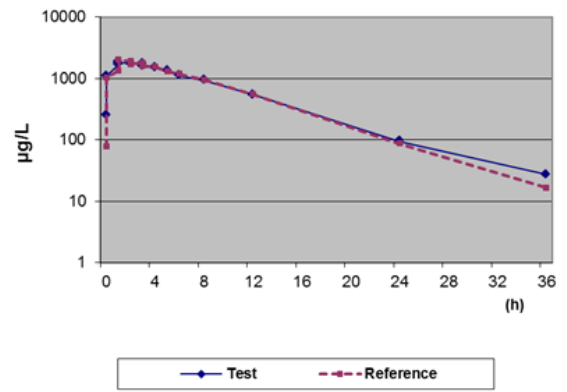
SUBJECT 22
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



SUBJECT 23
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



SUBJECT 24
Plasma concentration-time curve of Clarithromycin
(log. values)



5.2.2 Фармакокинетски параметри : AUC(0-inf), AUC(0-t) , C_{max} и T_{max}

5.2.2.1 Пресметаните варијабли за AUC за CLARITHROMYCIN и 14-OH-CLARITHROMYCIN се претставени во Табела 7, 7а, 8 и 8а.

Табела 7а Површина под крива на концентрацијата на лекот во функција на време AUC(0-inf) на **Clarithromycin** кај здрави субјекти по орална примена на 500 mg CLARITHROMYCIN (T) или KLACID[®] forte (R)

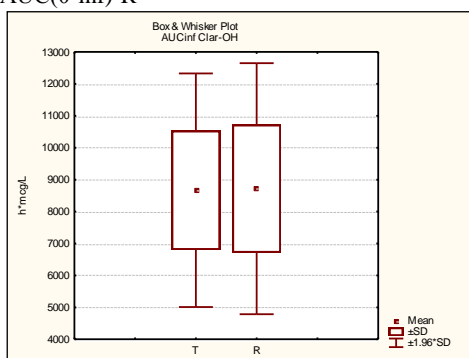
Доброволец	AUC (24-inf)	AUC (0-inf)	%	AUC (24-inf)	AUC (0-inf)	%	T/R
	h. µg/L	h. µg/L		h. µg/L	h. µg/L		
	T			R			
1	71.5856	5677.73	1.26081	204.119	5710.36	3.57453	0.994286
2	201.116	8302.41	2.42238	637.702	10248.7	6.22226	0.810094
3	265.213	6855.51	3.86861	191.622	6186.96	3.09719	1.108058
4	404.129	7495.4	5.39169	216.597	7414.34	2.92132	1.010933
5	249.188	8529.62	2.92144	153.044	8489.22	1.8028	1.004759
6	104.841	10786.6	0.971954	188.864	12397.7	1.52338	0.870048
7	155.489	8137.75	1.91071	155.883	7411.32	2.10331	1.098016
8	496.7	8170.54	6.07915	794.795	9113.03	8.72152	0.896578
9	329.625	9131.9	3.6096	386.145	9147.11	4.22149	0.998337
10	554.114	10744.4	5.15724	210.611	9608.91	2.19183	1.118171
11	185.76	6907.3	2.68932	185.424	6585.78	2.81553	1.04882
12	218.072	4056.01	5.37651	198.732	4865.21	4.08475	0.833676
13	290.678	9874.43	2.94374	304.408	11620.9	2.6195	0.849713
14	457.955	9905.58	4.6232	292.123	11165.8	2.61622	0.887136
15	1072.53	12438.5	8.62264	623.746	8100.14	7.70044	1.535591
16	940.348	12034.5	7.81374	320.232	11482.4	2.7889	1.048082
17	1068.32	8020.43	13.32	465.23	8937.72	5.20524	0.897369
18	476.113	8486.63	5.61016	1208.16	10395.6	11.6218	0.816368
19	109.728	8205.59	1.33724	166.5	7478.92	2.22626	1.097162
20	572.229	9515.24	6.01382	527.232	8857.41	5.95244	1.074269
21	238.605	9859.66	2.42001	188.305	8472.83	2.22246	1.16368
22	948.08	8985.66	10.551	179.138	10933.6	1.63842	0.821839
23	200.561	7974.5	2.51503	264.485	8133.07	3.25197	0.980503
24	313.991	7952.13	3.94851	179.887	6473.79	2.77869	1.228358
Mean	413.54	8668.67	4.64	343.46	8717.951	3.91	1.01
Median	302.33	8394.52	3.91	213.60	8673.32	2.87	1.00
Minimum	71.59	4056.01	0.97	153.04	4865.21	1.52	0.81
Maximum	1072.5	12438.5	13.3	1208.2	12397.7	11.6	1.54
S.D.	305.56	1866.22	3.03	255.76	2005.71	2.51	0.16

AUC(24 - inf) – од времето на земање на последниот примерок (24 h) до бесконечност

AUC(0-inf) – од време 0 до бесконечност

% - однос AUC(24 - inf)/AUC(0-inf) во проценти

T/R – однос на AUC(0-inf)-T и AUC(0-inf)-R



Табела 7а Површина под крива на концентрацијата на лекот во функција на време AUC(0-inf) кај здрави субјекти по орална примена на 500 mg на Clarithromycin-OH за CLARITHROMYCIN (T) или KLACID® forte (R)

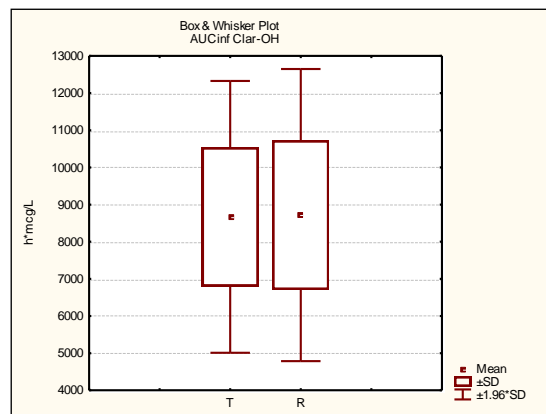
Доброволец	AUC (24-inf) h. µg/L	AUC (0-inf) h. µg/L		AUC (24-inf) h. µg/L	AUC (0-inf) h. µg/L		
	T		%	R		%	T/R
1	71.5856	5677.73	1.26081	204.119	5710.36	3.57453	0.994286
2	201.116	8302.41	2.42238	637.702	10248.7	6.22226	0.810094
3	265.213	6855.51	3.86861	191.622	6186.96	3.09719	1.108058
4	404.129	7495.4	5.39169	216.597	7414.34	2.92132	1.010933
5	249.188	8529.62	2.92144	153.044	8489.22	1.8028	1.004759
6	104.841	10786.6	0.971954	188.864	12397.7	1.52338	0.870048
7	155.489	8137.75	1.91071	155.883	7411.32	2.10331	1.098016
8	496.7	8170.54	6.07915	794.795	9113.03	8.72152	0.896578
9	329.625	9131.9	3.6096	386.145	9147.11	4.22149	0.998337
10	554.114	10744.4	5.15724	210.611	9608.91	2.19183	1.118171
11	185.76	6907.3	2.68932	185.424	6585.78	2.81553	1.04882
12	218.072	4056.01	5.37651	198.732	4865.21	4.08475	0.833676
13	290.678	9874.43	2.94374	304.408	11620.9	2.6195	0.849713
14	457.955	9905.58	4.6232	292.123	11165.8	2.61622	0.887136
15	1072.53	12438.5	8.62264	623.746	8100.14	7.70044	1.535591
16	940.348	12034.5	7.81374	320.232	11482.4	2.7889	1.048082
17	1068.32	8020.43	13.32	465.23	8937.72	5.20524	0.897369
18	476.113	8486.63	5.61016	1208.16	10395.6	11.6218	0.816368
19	109.728	8205.59	1.33724	166.5	7478.92	2.22626	1.097162
20	572.229	9515.24	6.01382	527.232	8857.41	5.95244	1.074269
21	238.605	9859.66	2.42001	188.305	8472.83	2.22246	1.16368
22	948.08	8985.66	10.551	179.138	10933.6	1.63842	0.821839
23	200.561	7974.5	2.51503	264.485	8133.07	3.25197	0.980503
24	313.991	7952.13	3.94851	179.887	6473.79	2.77869	1.228358
Mean	413.54	8668.67	4.64	343.46	8717.951	3.91	1.01
Median	302.33	8394.52	3.91	213.60	8673.32	2.87	1.00
Minimum	71.59	4056.01	0.97	153.04	4865.21	1.52	0.81
Maximum	1072.5	12438.5	13.3	1208.2	12397.7	11.6	1.54
S.D.	305.56	1866.22	3.03	255.76	2005.71	2.51	0.16

AUC(24 - inf) – од времето на земање на последниот примерок (24 h) до бесконечност

AUC(0-inf) – од време 0 до бесконечност

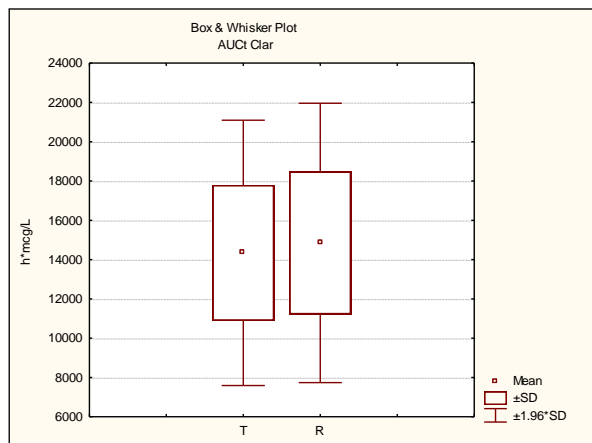
% - однос AUC(24 - inf)/AUC(0-inf) во проценти

T/R – однос на AUC(0-inf)-T и AUC(0-inf)-R



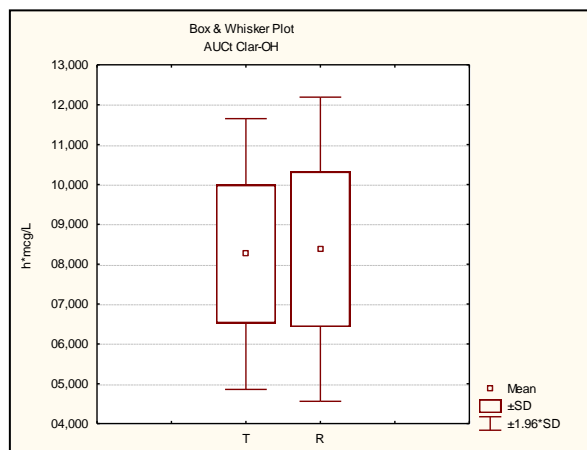
Табела 8 Површина под крива на концентрацијата на лекот во функција на време - AUC (0-t) на **Clarithromycin** кај здрави субјекти по орална примена на 500 mg CLARITHROMYCIN (T) или KLACID® FORTE (R)

Доброволец	AUC (0-t)	AUC (0-t)	T/R
	(h.µg/L)	(h.µg/L)	
	T	R	
1	12135.7	12535.8	0.968083
2	16362.2	21623.7	0.756679
3	11028	8320.27	1.325438
4	17618.6	17075.5	1.031806
5	14143.6	14118.1	1.001806
6	12053.1	14027	0.859279
7	12300	13080.6	0.940324
8	14908.9	16843.3	0.885153
9	9579.37	11327.9	0.845644
10	12949.9	11985.2	1.080491
11	11241.4	13371.6	0.840692
12	17370.2	16941	1.025335
13	19251	17754.8	1.08427
14	16630.3	17164	0.968906
15	20275.9	16068	1.261881
16	16732.1	14727.4	1.13612
17	11247.7	15386.6	0.731006
18	21420.2	24649.7	0.868984
19	12485.3	10018.4	1.246237
20	15578.7	16436.6	0.947806
21	12203.4	11287.8	1.081114
22	9083.8	11637.6	0.780556
23	10529.3	12999.6	0.809971
24	17070.3	16962.9	1.006331
Mean	14341.62	14847.64	0.98
Median	13546.75	14422.75	0.97
Minimum	9083.8	8320.27	0.73
Maximum	21420.2	24649.70	1.33
S.D.	3444.94	3627.72	0.16



Табела 8а Површина под крива на концентрацијата на лекот во функција на време – AUC(0-t) на Clarithromycin-OH кај здрави субјекти по орална примена на 500 mg CLARITHROMYCIN (T) или KLACID® FORTE (R)

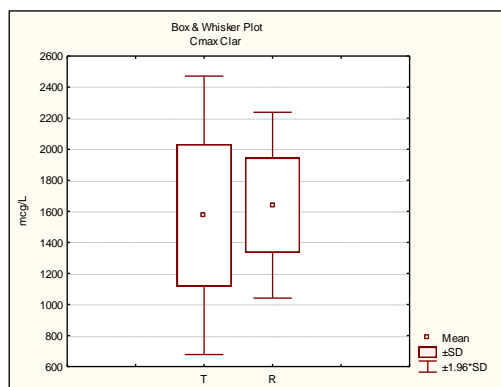
Доброволец	AUC (0-t)	AUC (0-t)	T/R
	(h.µg/L)	(h.µg/L)	
	T	R	
1	5606.14	5506.24	1.018143
2	8101.29	9611.02	0.842917
3	6590.29	5995.34	1.099235
4	7091.27	7197.74	0.985208
5	8280.44	8336.18	0.993313
6	10681.8	12208.8	0.874926
7	7982.26	7255.44	1.100176
8	7673.84	8318.24	0.922532
9	8802.28	8760.97	1.004715
10	10190.3	9398.3	1.084271
11	6721.54	6400.36	1.050182
12	3837.94	4666.48	0.822449
13	9583.76	11316.5	0.846884
14	9447.63	10873.7	0.868851
15	11366	7476.39	1.520252
16	11094.2	11162.1	0.993917
17	6952.11	8472.49	0.820551
18	8010.52	9187.41	0.871902
19	8095.86	7312.42	1.107138
20	8943.01	8330.18	1.073567
21	9621.06	8284.53	1.161328
22	8037.58	10754.5	0.747369
23	7773.94	7868.59	0.987971
24	7638.14	6293.91	1.213576
Mean	8255.13	8374.49	1.00
Median	8066.72	8324.21	0.99
Minimum	3837.94	4666.48	0.75
Maximum	11366.0	12208.8	1.52
S.D.	1733.10	1946.46	0.16



5.2.2.2 Пресметаните вредности на максималната концентрација- C_{max} -на CLARITHROMYCIN и 14-ОН-CLARITHROMYCIN за Тест и Референтната формулација се претставени во Табела 9 и 9а.

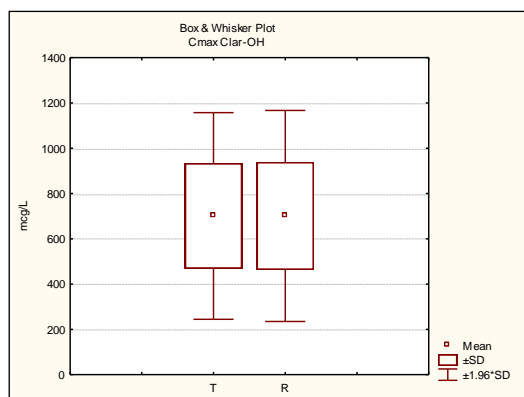
Табела 9 Максимална концентрација во плазмата на Clarithromycin кај здрави доброволци по орална употреба на of 500 mg CLARITHROMYCIN (Т) или KLACID[®] FORTE (R).

Доброволец	C_{max}	C_{max}	T/R
	($\mu\text{g/L}$)	($\mu\text{g/L}$)	
	T	R	
1	1352.33	1137.81	1.188538
2	2181.96	1982.57	1.100571
3	1149.53	1265.44	0.908403
4	1980.36	1867.6	1.060377
5	1482.71	1525.9	0.971695
6	1535.95	1641.76	0.935551
7	1764.95	1840.36	0.959024
8	1444.75	1613.75	0.895275
9	1421.81	1824.45	0.779309
10	1763.1	1722.93	1.023315
11	1190.41	1543.53	0.771226
12	1643.52	1754.28	0.936863
13	2439.06	2057.59	1.185397
14	1090.22	1942.39	0.561278
15	2224.16	1781.96	1.248154
16	1935.59	1846.37	1.048322
17	516.81	1666.89	0.310044
18	2101.12	1332.87	1.576388
19	1535.21	876.69	1.751144
20	1465.02	1895.99	0.772694
21	1377.91	1394.86	0.987848
22	723.86	1176.87	0.615072
23	1626.73	1678.83	0.968966
24	1834.43	1980.88	0.926068
Mean	1576.08	1665.08	0.97
Median	1535.58	1700.88	0.96
Minimum	516.81	876.69	0.31
Maximum	2439.06	2057.59	1.75
S.D.	457.52	305.23	0.30



Табела 9а Максимална концентрација во плазмата на Clarithromycin-OH кај здрави доброволци по орална употреба на of 500 mg CLARITHROMYCIN (T) или KLACID® FORTE (R).

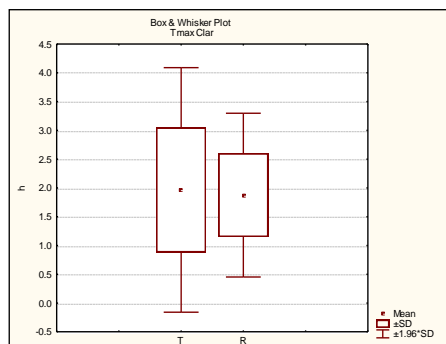
Доброволец	С _{max}	С _{max}	T/R
	(µg/L)	(µg/L)	
	T	R	
1	484.22	392.98	1.2321747
2	813.65	657.48	1.2375281
3	577.5	651.87	0.8859128
4	545.23	490.14	1.1123965
5	640.25	658.01	0.9730095
6	1020.55	1040.12	0.9811849
7	949.21	983.36	0.9652721
8	505.42	491.94	1.0274017
9	1293.11	1275.69	1.0136554
10	980.01	1041.46	0.9409963
11	522	520.57	1.002747
12	398.35	396.73	1.0040834
13	706.76	840.18	0.8412007
14	526.56	864.01	0.6094374
15	904.6	524.9	1.7233759
16	892.43	1002.14	0.8905243
17	316.1	628.85	0.5026636
18	588.32	429.49	1.3698107
19	657.3	479.67	1.3703171
20	627.54	657.92	0.9538242
21	845.44	773.88	1.0924691
22	487	823.21	0.5915866
23	905.16	657.03	1.377654
24	635.62	540.77	1.175398
Mean	700.93	700.93	1.04
Median	637.94	657.26	1.00
Minimum	316.10	392.98	0.50
Maximum	1293.11	1275.69	1.72
S.D.	232.78	237.79	0.27



5.2.2.3 Пресметаните вредности за времето потребно да се постигне максимална концентрација во плазмата – T_{max} за Clarithromycin и 14-OH-Clarithromycin за Тест и Референтната формулација се претставени во Табела 10 и 10а

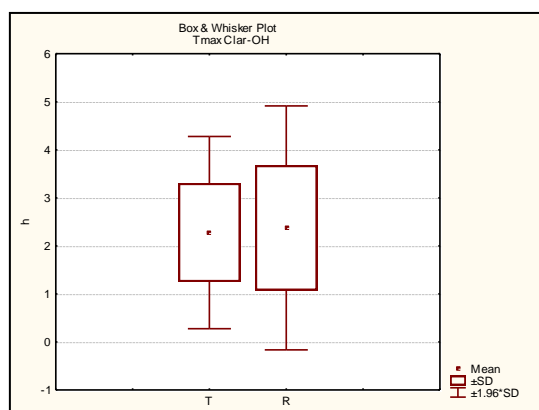
Табела 10 Време за постигнување на максимална концентрација во плазмата на Clarithromycin кај здрави доброволци по орална употреба на 500 mg CLARITHROMYCIN (T) или KLACID[®] FORTE (R).

Доброволци	T _{max} (h)		T-R
	T	R	
1	2	2	0
2	1.5	1.5	0
3	1	1	0
4	1	1.5	-0.5
5	2	2	0
6	2	1.5	0.5
7	2	1.5	0.5
8	3	2	1
9	1	1	0
10	1	1	0
11	2.5	2.5	0
12	2.5	2	0.5
13	1.5	2	-0.5
14	6	1.5	4.5
15	1.5	2.5	-1
16	1	1.5	-0.5
17	3	2	1
18	1.5	4	-2.5
19	2.5	2	0.5
20	2	1	1
21	2.5	2	0.5
22	2	3.5	-1.5
23	0.66	2	-1.34
24	1.5	1.5	0
Mean	1.97	1.88	0.09
Median	2.0	2.0	0
Minimum	0.66	1.0	-2.5
Maximum	6.0	4.0	4.5
S.D.	1.08	0.73	1.26



Табела 10а Време за постигнување на максимална концентрација во плазмата на Clarithromycin-OH кај здрави доброволци по орална употреба на 500 mg CLARITHROMYCIN (T) или KLACID® FORTE (R).

Доброволец	Tmax (h)		T-R
	T	R	
	T	R	T-R
1	2.5	2	0.5
2	1.5	3	-1.5
3	1	1	0
4	2.5	1.5	1
5	1.5	2	-0.5
6	2.5	1.5	1
7	2	1	1
8	3.5	2	1.5
9	1.5	1	0.5
10	1.5	1	0.5
11	3	2.5	0.5
12	2.5	2.5	0
13	3	3	0
14	5	2.5	2.5
15	1	2.5	-1.5
16	1	1	0
17	3	3.5	-0.5
18	2	5	-3
19	2.5	6	-3.5
20	2	1	1
21	2.5	2.5	0
22	4	4	0
23	0.66	2	-1.34
24	2.5	3	-0.5
Mean	2.28	2.38	-0.10
Median	2.5	2.25	0
Minimum	0.66	1.0	-3.5
Maximum	5.0	6.0	2.5
S.D.	1.02	1.30	1.34



5.2.3 Анализа на фармакокинетските параметри

5.2.3.1 Резултатите за сите фармакокинетски параметри се наведени во Табела 11, 11а, 12 и 12а.

Табела 11 Средна вредност на фармакокинетските параметри на CLARITHROMYCIN за Тест формулација CLARITHROMYCIN

Формулација	CLARITHROMYCIN® (ТЕСТ)					
	Бр.	Mean	Median	Min	Max	SD
AUC _{0-∞} (ng/ml.h)	24	14511,02	13617,05	9260,53	21862,7	3530,31
AUC _{0-t} (ng/ml.h)	24	14341,62	13546,75	9083,8	21420,2	3444,94
C _{max} (ng/ml)	24	1576,08	1535,58	516,81	2439,06	457,52
t _{max} (h)	24	1,97	2	0,66	6	1,08

Табела 11а Средна вредност на фармакокинетските параметри на CLARITHROMYCIN за Референтна формулација KLACID® FORTE

Формулација	KLACID® FORTE (РЕФЕРЕНТНА)					
	n	Mean	Median	Min	Max	SD
AUC _{0-∞} (ng/ml.h)	24	15018,58	14522,7	8359,19	26017,6	3821,91
AUC _{0-t} (ng/ml.h)	24	14847,64	14422,75	8320,27	24649,7	3627,72
C _{max} (ng/ml)	24	1665,08	1700,88	876,69	2057,59	305,23
t _{max} (h)	24	1,88	2	1	4	0,73

Табела 12 Средна вредност на фармакокинетските параметри на 14-ОН-CLARITHROMYCIN за Тест формулацијата CLARITHROMYCIN

Формулација	CLARITHROMYCIN (ТЕСТ)					
	Бр.	Mean	Median	Min	Max	SD
AUC _{0-∞} (ng/ml.h)	24	8668,67	8394,52	4056,01	12438,5	1866,22
AUC _{0-t} (ng/ml.h)	24	8255,13	8066,72	3837,94	11366	1733,1
C _{max} (ng/ml)	24	700,93	637,94	316,1	1293,11	232,78
t _{max} (h)	24	2,28	2,5	0,66	5	1,02

Табела 12а Средна вредност на фармакокинетските параметри на 14-ОН-CLARITHROMYCIN за Референтната формулација KLACID® FORTE

Формулација	KLACID® FORTE (РЕФЕРЕНТНА)					
	Бр.	Mean	Median	Min	Max	SD
AUC _{0-∞} (ng/ml.h)	24	8717,951	8673,32	4865,21	12397,7	2005,71
AUC _{0-t} (ng/ml.h)	24	8374,49	8324,21	4666,48	12208,8	1946,46
C _{max} (ng/ml)	24	700,93	657,26	392,98	1275,69	237,79
t _{max} (h)	24	2,38	2,25	1	6	1,3

5.2.3.2 Резултатите од анализата на примарните и секундарните фармакокинетски параметри за Clarithromycin и 14-ОН-Clarithromycin сумарно се претставени во Табела 13 и Табела 13а.

Табела 13 Примарни и секундарни фармакокинетски параметри за CLARITHROMYCIN (средна вредност \pm SD):

ПАРАМЕТАР	AUC(0- ∞) (h.ng/ml)	AUC(0-t) (h.ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)
ТЕСТ формулација	14511.02 \pm 3530.31	14341.62 \pm 3444.94	1576.08 \pm 457.52	1.97 \pm 1.08
РЕФЕРЕНТНА формулација	15018.58 \pm 3821.91	14847.64 \pm 3627.72	1665.08 \pm 305.23	1.88 \pm 0.73

Табела 13а Примарни и секундарни фармакокинетски параметри за 14-ОН-CLARITHROMYCIN (средна вредност \pm SD):

ПАРАМЕТАР	AUC(0- ∞) (h.ng/ml)	AUC(0-t) (h.ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)
ТЕСТ формулација	8668.67 \pm 1866.22	8255.13 \pm 1733.1	700.93 \pm 232.78	2.28 \pm 1.02
РЕФЕРЕНТНА формулација	8717.951 \pm 2005.1	8374.49 \pm 1946.46	700.93 \pm 237.79	2.38 \pm 1.3

Резултатите за фармакокинетските параметри добиени по администрација на два лека кои содржат CLARITHROMYCIN во единечна доза од 500 mg (CLARITHROMYCIN, таблети 500 mg и KLACID® forte, таблети 500 mg), одговараат на литературните фармакокинетски податоци добиени по единечна орална администрација на CLARITHROMYCIN 500 mg.

Табелите 7, 7а, 8 и 8а ги претставуваат резултатите од пресметувањето на површината под крива на концентрацијата на лекот во функција на време за CLARITHROMYCIN и 14-ОН-CLARITHROMYCIN.

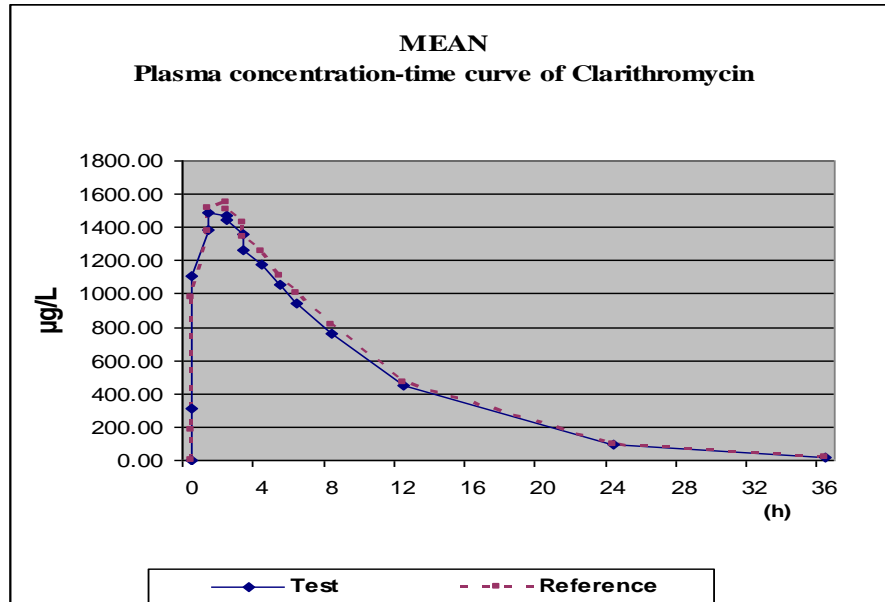
Врз основа на тоа што пресметаните делови на екстраполираните вредности за AUC меѓу последната точка на земање на примерок на крв (24:00 час) и бесконечност е 1.17% за Тест формулацијата и 1.14% за Референтната формулација, може да се заклучи дека последната временска точка за земање на крв е точно избрана.

Статистичката анализа покажува дека за AUC(0-inf) и AUC(0-t) нема сигнификантни интер-субјектни разлики меѓу испитаните доброволци ($p > 0.05$).

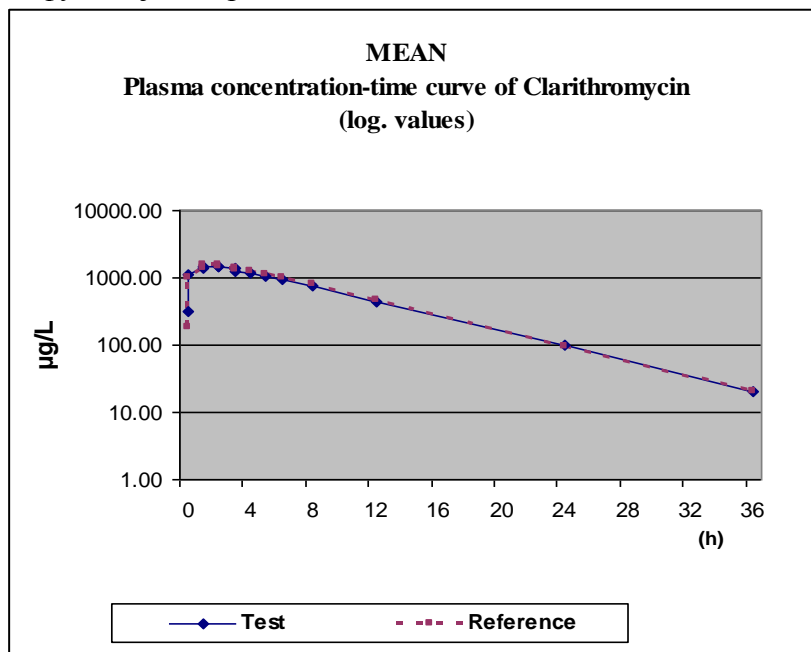
Резултатите за пресметаните максимални плазматски концентрации за CLARITHROMYCIN и 14-ОН-CLARITHROMYCIN се претставени во Табела 9 и Табела 9а. Истите покажуваат дека нема сигнификантни интер-субјектни разлики за овој параметар.

Средната вредност на концентрацијата на CLARITHROMYCIN постигната во плазмата во функција на време по администрација на 500 mg CLARITHROMYCIN како CLARITHROMYCIN (третман T = тест) и Референтна формулација KLACID® forte (третман R = Референтен) кај дваесет и четири здрави доброволци се прикажани како криви во линеарни и семи-логаритмски скали во Графикон 1 и 1a.

Графикон 1 Криви во линеарна скала на средната вредност на концентрацијата на CLARITHROMYCIN во плазмата во функција на време.

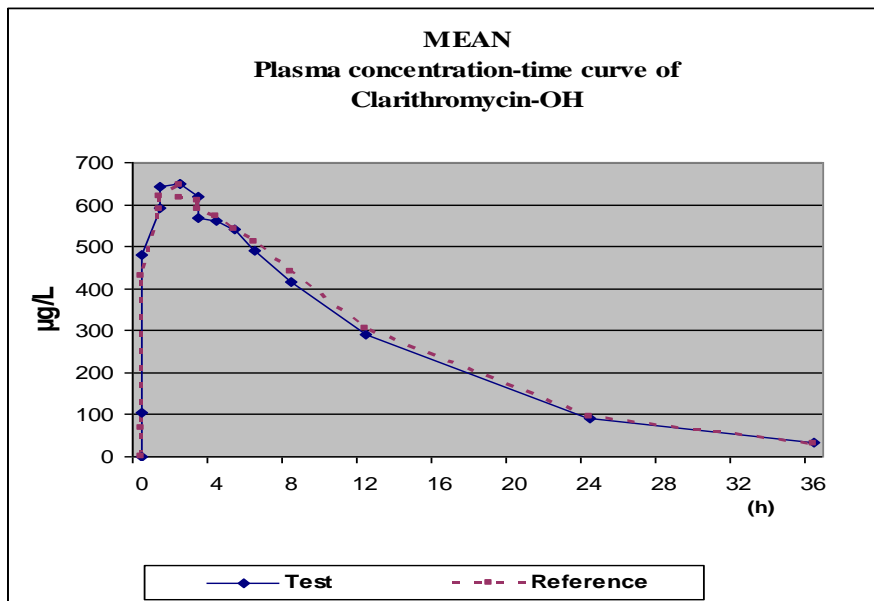


Графикон 1a Криви во семи-логаритамска скала на средна вредност на концентрацијата на CLARITHROMYCIN во плазмата во функција на време.

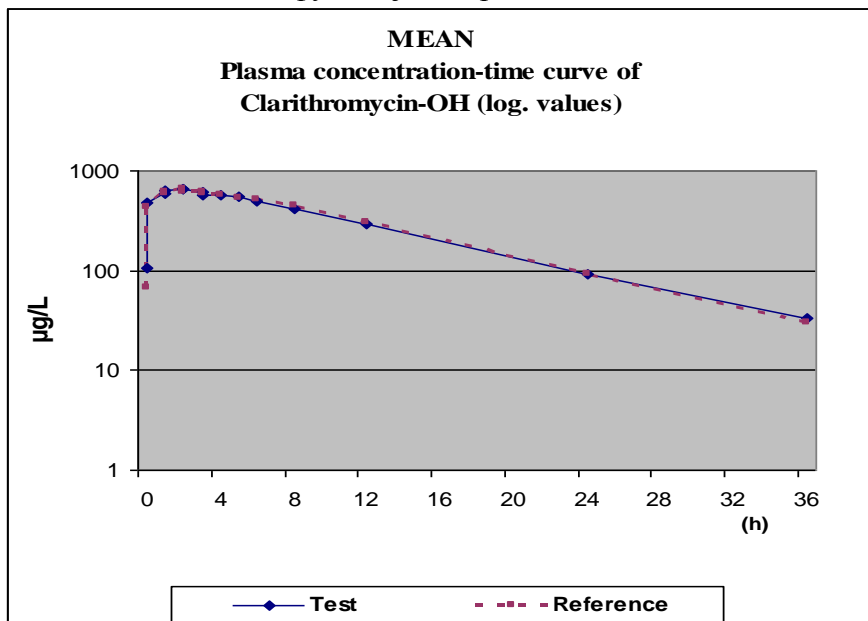


Средната вредност на концентрацијата на 14-ОН-CLARITHROMYCIN постигната во плазмата во функција на време по администрација на 500 mg CLARITHROMYCIN како CLARITHROMYCIN (третман Т = тест) и Референтна формулација KLACID® forte (третман R = Референтен) кај дваесет и четири здрави доброволци се прикажани како криви во линеарни и семи-логаритмски скали во Графикон 2 и 2а.

Графикон 2 Криви во линеарна скала на средната вредност на концентрацијата на 14-ОН-CLARITHROMYCIN во плазмата во функција на време



Графикон 2а Криви во семи-логаритамска скала на средна вредност на концентрацијата на 14-ОН-CLARITHROMYCIN во плазмата во функција на време.



5.2.4 Евалуација на биоеквивалентност

Релативната биорасположливост на Тест формулацијата во однос на Референтната формулација е одредена од индивидуалните нивоа на фармакокинетските параметри AUC(0-inf), AUC(0-t), Cmax и Tmax.

Статистичката споредба на фармакокинетските вариабли за AUC и Cmax е спроведена со анализа на варијансата (ANOVA) Врз основа на податоците добиени со ANOVA пресметан е коресподентниот 90% “Confidence interval“ за AUC(0-∞), AUC(0-t) и Cmax на Тестираната формулација како однос на коресподентната вредност на Референтната формулација со примена на параметриски и непаметриски методи со log-трансформација на податоците. “Confidence interval“ е пресметан и со примена на Schuirmann параметриски тест и непаметриските Hodges-Lehmann и Wilcoxon-Mann-Whitney тестови.

Резултатите од процената на биоеквивалентноста меѓу Тест и Референтната формулација се прикажани во Табела 14 и Табела 14а.

Табела 14 Биоеквивалентни вредности за CLARITHROMYCIN

Тест`	Параметар	Point estimator	90% Confidence interval	“P” or observed value	Within Equivalence Limits
Multivars/Subject-Classical Confidence Intarval	AUC(0-∞)	0.9677	0.9146-1.0240	/	Yes
	AUC(0-t)	0.9663	0.9132-1.0225		Yes
	Cmax	0.9306	0.8240-1.0510		Yes
Schuirmann’s permutation test	AUC(0-∞)	-1.7171-1.7171	/	5.7861-(-)7.7795	Yes
	AUC(0-t)	-1.7171-1.7171	/	5.7374-(-)7.8187	Yes
	Cmax	-1.7171-1.7171	/	2.1342-(-)4.1652	Yes
Hodges-Lehmann Interval	AUC(0-∞)	-0.2231-0.2231	/	-0.1019-0.0323	Yes
	AUC(0-t)	-0.2231-0.2231	/	-0.0970-0.0324	Yes
	Cmax	-0.2231-0.2231	/	-0.1456-0.0418	Yes
Wilcoxon-Mached Pairs Test	Tmax	/	/	0.918 (>0.05)	Yes

Табела 14а Биоеквивалентни вредности за 14-OH-CLARITHROMYCIN

Тест`	Параметар	Point estimator	90% Confidence interval	“P” or observed value	Within Equivalence Limits
Multivars/Subject-Classical Confidence Intarval	AUC(0-∞)	0.9963	0.9490-1.0458	/	Yes
	AUC(0-t)	0.9886	0.9403-1.0392		Yes
	Cmax	1.0005	0.9053-1.1056		Yes
Schuirmann’s permutation test	AUC(0-∞)	-1.7171-1.7171	/	7.7585-(-)8.0219	Yes
	AUC(0-t)	-1.7171-1.7171	/	7.2701-(-)8.0597	Yes
	Cmax	-1.7171-1.7171	/	3.8422-(-)3.8244	Yes
Hodges-Lehmann Interval	AUC(0-∞)	-0.2231-0.2231	/	-0.0551-0.0473	Yes
	AUC(0-t)	-0.2231-0.2231	/	-0.0644-0.0378	Yes
	Cmax	-0.2231-0.2231	/	-0.0674-0.1064	Yes
Wilcoxon-Mached Pairs Test	Tmax	/	/	0.948 (>0.05)	Yes

Со оглед на тоа што вредноста на “Point estimator” за AUC(0-∞), AUC(0-t) и Cmax во сите три применети тестови е блиску до 1.0 и 90% “Confidence interval“ е во рамките на 80-125%, може да се потврди дека двете формулации се биоеквивалентни во однос на постигнатите параметри за Clarithromycin и 14-OH-Clarithromycin.

5.2.5 Статистичка анализа и утврдување на биоеквивалентност на Тест верзус Референтниот третман

5.2.5.1 Резултатите од статистичката анализа на фармакокинетските параметри на CLARITHROMYCIN меѓу CLARITHROMYCIN Тест формулацијата и Референтната формулација KLACID® forte се претставени во Табела 15.

Табела 5

Test used for the statistical comparison	Tmax	AUC(0-inf)	AUC(0-t)	Cmax
Wilcoxon test	N.S.	-	-	-
ANOVA				
Treatment	-	N.S.	N.S.	N.S.
Subject		N.S.	N.S.	N.S.
Period		N.S.	N.S.	N.S.
Bioequivalence test	-			
90% standard confidence interval		0.9146–1.0240	0.913 –1.0225	0.824–1.051
Two one-sided T-tests (Schuirmann)		can conclude Equivalence	can conclude Equivalence	can conclude Equivalence

Резултатите покажуваат биоеквивалентност за параметрите Tmax, AUC(0-t), AUC(0-inf) и Cmax, за CLARITHROMYCIN.

5.2.5.2 Резултатите од статистичката анализа на фармакокинетските параметри на 14-OH-CLARITHROMYCIN меѓу CLARITHROMYCIN Тест формулацијата и Референтната формулација KLACID® forte се претставени во Табела 16.

Табела 16

Test used for the statistical comparison	Tmax	AUC(0-inf)	AUC(0-t)	Cmax
Wilcoxon test	N.S.	-	-	-
ANOVA				
Treatment	-	N.S.	N.S.	N.S.
Subject		N.S.	N.S.	N.S.
Period		N.S.	N.S.	N.S.
Bioequivalence test	-			
90% standard confidence interval		0.9491–1.0459	0.9404–1.0392	0.905–1.1057
Two one-sided T-tests (Schuirmann)		can conclude Equivalence	can conclude Equivalence	can conclude Equivalence

Резултатите покажуваат биоеквивалентност за параметрите Tmax, AUC(0-t), AUC(0-inf) и Cmax, за 14-OH-CLARITHROMYCIN.

5.2.6 Евалуација на безбедноста

Лекот беше добро толериран во сите случаи без специфични несакани дејства. Виталните знаци не покажаа никакви промени во тек на студијата. За време на студијата немапе никакви сериозни несакани случувања. Клиничките лабораториски и хематолошки параметри проверени на почетокот и крајот на студијата беа во рамките на нормалните вредности.

5.2.6.1 Несакани случувања (AEs)

Индивидуални клинички сигнификантни абнормалности	
Кусо резиме на несаканите случувања	Ништо за пријавување
Манифестација на несаканите случувања	Ништо за пријавување
Анализа на несаканите случувања	Ништо за пријавување
Набројување на несакани случувања по доброволец	Ништо за пријавување
Смрт, други сериозни несакани случувања и други сигнификантни несакани случувања	Ништо за пријавување

5.2.6.2 Индивидуални, клинички сигнификантни абнормалности

Никакви биолошки абнормалности со клиничка сигнификантност не се случија по администрација на испитуваните лекови.

5.2.7. Дискусија и целосен заклучок

Дискусија за методологијата:

Целта на студијата беше да се евалуира и спореди релативната биорасположливост, а со тоа и биоеквивалентноста на Тест формулацијата CLARITHROMYCIN филм таблети 500 mg во однос на Референтната формулација KLACID® forte филм таблети 500 mg, по единечна орална администрација на 500 mg од формулацијата на гладно. Студијата беше изведена во целост во согласност со протоколот. Сите фармакокинетски проценки и процената на безбедноста беа изведени во согласност со протоколот.

Дискусија за фармакокинетиката:

Од 24-те доброволци вклучени во студијата, 24 беа анализирани и вклучени во фармакокинетската и статистичката анализа за CLARITHROMYCIN и 14-OH-CLARITHROMYCIN.

По администрација на 500 mg CLARITHROMYCIN како CLARITHROMYCIN Тест формулација и како KLACID® forte Референтна формулација, средната вредност на концентрацијата во плазмата во функција на време на CLARITHROMYCIN и 14-OH-CLARITHROMYCIN претставува ист фармакокинетски профил со со разлики меѓу двете формулации во рамките на дефинираниот интервал.

Максималната концентрација во плазмата на CLARITHROMYCIN е биоеквивалентна меѓу CLARITHROMYCIN Тест формулацијата и KLACID® forte Референтната формулација (респективно 1576.08 ± 457.52 ng/ml и 1665.08 ± 305.23 ng/ml).

Максималната концентрација во плазмата на CLARITHROMYCIN се постигнува за околу 118 минути (1.97 часа) за Тест и 113 минути (1.88 часа) за Референтната формулација.

AUC параметрите покажуваат дека AUC_{0-t} на CLARITHROMYCIN се : 14341.62 ± 3444.94 ng.h/ml за CLARITHROMYCIN Тест формулацијата и 14847.64 ± 3627.72 ng.h/ml за Референтната формулација. AUC_{0-inf} на CLARITHROMYCIN за CLARITHROMYCIN Тест формулацијата е: 14511.02 ± 3530.31 ng.h/ml и 15018.58 ± 3821.91 ng.h/ml за Референтната формулација. Вредностите се биоеквивалентни по администрација на CLARITHROMYCIN Тест формулацијата и по администрација на KLACID® forte Референтната формулација.

Максималната концентрација во плазмата на 14-OH-CLARITHROMYCIN е биоеквивалентна меѓу CLARITHROMYCIN Тест формулацијата и KLACID® forte Референтната формулација (700.93 ± 232.78 ng/ml и 700.93 ± 237.79 ng/ml).

Максималната концентрација во плазмата на 14-OH-CLARITHROMYCIN се постигнува за околу 137 минути (2.28 часа) за Тест и 143 минути (2.38 часа) за Референтната формулација.

AUC покажуваат дека AUC(0-t) на 14-OH-CLARITHROMYCIN се: 8255.13 ± 1733.10 ng.h/ml и 8374.49 ± 1946.46 ng.h/ml за CLARITHROMYCIN Тест и Референтната формулација. AUC 0-inf на 14-OH-CLARITHROMYCIN за CLARITHROMYCIN Тест формулацијата се: 8668.67 ± 1866.22 ng.h/ml и за Референтната формулација 8717.951 ± 2005.71 ng.h/ml. Вредностите се биоеквивалентни по администрација на CLARITHROMYCIN Тест формулацијата и по администрација на KLACID® forte Референтната формулација.

Како заклучок, CLARITHROMYCIN Тест формулацијата дозирана на 500 mg, според фармакокинетските параметри (AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, C_{max} и T_{max}) е биоеквивалентна за CLARITHROMYCIN и 14-OH-CLARITHROMYCIN на Референтната формулација KLACID® forte, по единечна администрација на 500 mg CLARITHROMYCIN.

Максималната концентрација во плазмата и времето за постигнување на максимална концентрација во плазмата на CLARITHROMYCIN и 14-OH-CLARITHROMYCIN (C_{max} и T_{max}) се идентични меѓу двете формулации.

AUC параметрите на Тест формулацијата се биоеквивалентни на параметрите од Референтната формулација.

Дискусија за безбедноста:

Сите субјекти вклучени во оваа студија (24 субјекти) беа подложни на анализа за безбедност од примената на лекот.

Во текот на студијата немаше смртен исход, сериозен несакан настан ниту несакан настан. Анализата на безбедноста покажува дека третманите беа добро толерирани.

Од аспект на кардиоваскуларна безбедност, кардиоваскуларните податоци, податоците за крвниот притисок, пулсот и параметрите на ЕКГ, не покажаа клинички сигнификантни промени за сите субјекти.

Во однос на безбедноста на лекот поврана со лабораториските вредности, проценката на хематолошките и биохемиските параметри не покажаа клинички сигнификантни абнормалности на крајот на студијата.

3. СТУДИЈА Ш

Студија за компаративна евалуација на ефикасноста и безбедноста при примената на генеричкиот лек Clarithromycin (Кларицин) и на генеричкиот лек Фромилид (генеричка замена: генерички/генерички лек)

5.3.1. РЕЗУЛТАТИ ЗА СУБЈЕКТИВНИТЕ И ОБЈЕКТИВНИТЕ ПАРАМЕТРИ ПО ПРИМЕНА НА CLARITHROMYCIN (КЛАРИЦИН) - РЕПЛЕК ФАРМ

5.3.1.1. Општа состојба

Наодите за општата состојба на пациентите (пациенти со акутен синуситис, потврден врз основа на клиничката слика и физикалниот наод) во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=38,10$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот сите 20 (100,00%) пациенти имале акутен синуситис, по 7 дена терапија акутен синуситис имал 1 (5,00%) пациент а 7 дена по завршување на терапијата не се регистрирани пациенти со акутен синуситис (табела 1).

Табела 1. Општа состојба

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Општа состојба / пред почеток на третманот	20	0,00	100,00
Општа состојба / по 7 дена терапија	1	95,00	5,00
Општа состојба / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

По 7 дена терапија за $p<0,001$ ($p=0,0001$) /McNemar's test/ значајно е намален бројот на пациенти со акутен синуситис во однос на наодите пред почеток на третманот.

5.3.1.2 Покачена температура

Наодите за покачена температура кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=12,00$ и $p<0,01$ ($p=0,002$) се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот 6 (30,00%) пациенти имале покачена температура, по 7 дена терапија и 7 дена по завршување на терапијата не се регистрирани пациенти со покачена температура (табела 2).

Табела 2. Покачена температура

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Покачена температура / пред почеток на третманот	6	70,00	30,00
Покачена температура / по 7 дена терапија	0	100,00	0,00
Покачена температура / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.1.3 Назален секрет

Наодите за назален секрет кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=27,70$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот 20 (100,00%) пациенти имале назален секрет, по 7 дена терапија 13 (65,00%) пациенти имале назален секрет а 7 дена по завршување на терапијата 1 (5,00%) пациент имал назален секрет (табела 3).

Табела 3. Назален секрет

Variable	Sum	Percent	Percent
		0 s	1 s
Назален секрет / пред почеток на третманот	20	0,00	100,00
Назален секрет / по 7 дена терапија	13	35,00	65,00
Назален секрет / 7 дена по завршување на терапијата	1	95,00	5,00

По 7 дена терапија за $p < 0,05$ ($p = 0,02$) /McNemar's test/ значајно е намален бројот на пациенти со назален секрет во однос на наодите пред почеток на третманот.

На табела 3.1 прикажаните резултати се однесуваат на назален секрет по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата.

По 7 дена терапија 13(65,00%) пациенти имале назален секрет, од нив 7 дена по завршувањето на терапија сите 13(100,00%) пациенти немале назален секрет.

По 7 дена терапија 7(35,00%) пациенти немале назален секрет, од нив 7 дена по завршување на терапијата 1(14,29%) пациент имал назален секрет. а 6(85,71%) пациенти немале назален секрет.

Седум (7) дена по завршување на терапијата за $p < 0,01$ ($p = 0,003$) /McNemar's test/ значајно е намален бројот на пациенти со назален секрет во однос на наодите по 7 дена терапија.

Табела 3.1 Назален секрет /по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата

	Назален секрет / по 7 дена терапија		Назален секрет / 7 дена по завршување на терапијата		Вкупно
	Не	Да	Не	Да	
Count	6	1	6	1	7
Row Percent			85,71%	14,29%	
Count	13	0	13	0	13
Row Percent			100,00%	0,00%	
Count	19	1	19	1	20
	Вкупно				

5.3.1.4 Кашлање

Наодите за кашлање кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q = 2,00$ и $p > 0,05$ ($p = 0,37$) не се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот кај 1 (5,00%) пациент регистрирано е кашлање, по 7 дена терапија и 7 дена по завршување на терапијата кашлање не е регистрирано кај пациентите (табела 4).

Табела 4. Кашлање

Variable	Sum	Percent	Percent
		0 s	1 s
Кашлање / пред почеток на третманот	1	95,00	5,00
Кашлање / по 7 дена терапија	0	100,00	0,00
Кашлање / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.1.5 Главоболка

Наодите за главоболка кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=40,00$ и $p<0,001(p=0,000)$ се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот 20(100,00%) пациенти имале главоболка, по 7 дена терапија и 7 дена по завршување на терапијата не се регистрирани пациенти со главоболка (табела 5).

Табела 5. Главоболка

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Главоболка / пред почеток на третманот	20	0,00	100,00
Главоболка / по 7 дена терапија	0	100,00	0,00
Главоболка / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.1.6 Слабост

Наодите за слабост кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=26,00$ и $p<0,001(p=0,000)$ се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот кај 13(65,00%) пациенти регистрирана е слабост, по 7 дена терапија и 7 дена по завршување на терапијата не се регистрирани пациенти со слабост (табела 6).

Табела 6. Слабост

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Слабост / пред почеток на третманот	13	35,00	65,00
Слабост / по 7 дена терапија	0	100,00	0,00
Слабост / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.1.7 Болка во максиларни синуси

Наодите за болка во максиларни синуси кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=21,38$ и $p<0,001(p=0,000)$ се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот 15(75,00%) пациенти имале болка во максиларни синуси, по 7 дена терапија 6(30,00%) пациенти имале болка во максиларни синуси а 7 дена по завршување на терапијата болка во максиларни синуси не е регистрирана кај пациентите (табела 7).

Табела 7. Болка во максиларни синуси

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Болка во максиларни синуси / пред почеток на третманот	15	25,00	75,00
Болка во максиларни синуси / по 7 дена терапија	6	70,00	30,00
Болка во максиларни синуси / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

На табела 7.1 прикажаните резултати се однесуваат на болка во максиларни синуси по 7 дена терапија.

Пред почеток на терапијата 15(75,00%) пациенти имале болка во максиларни синуси, од нив по 7 дена терапија 10(66,67%) пациенти немале болка во максиларни синуси а 5(33,33%) пациенти имале болка во максиларни синуси.

Пред почеток на терапијата 5(25,00%) пациенти немале болка во максиларни синуси, од нив по 7 дена терапија 1(20,00%) пациент имал болка во максиларни синуси а 4(80,00%) пациенти немале болка во максиларни синуси.

По 7 дена терапија $p < 0,05$ ($p = 0,02$) /McNemar's test/ значајно е намален бројот на пациенти со болка во максиларни синуси во однос на наодите пред почеток на третманот.

Табела 7.1 Болка во максиларни синуси /пред почеток на третманот & по 7 дена терапија

	Болка во максиларни синуси / пред почеток на третманот	Болка во максиларни синуси / по 7 дена терапија		Вкупно
		Не	Да	
Count	Не	4	1	5
Row Percent		80,00%	20,00%	
Count	Да	10	5	15
Row Percent		66,67%	33,33%	
Count	Вкупно	14	6	20

5.3.1.8 Наод на предна риноскопија

Наодите на предна риноскопија кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q = 20,00$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот 20(100,00%) пациенти имале позитивен наод на предна риноскопија а 7 дена по завршување на терапијата наодот на предна риноскопија кај сите пациенти е негативен (табела 8).

Табела 8. Наод на предна риноскопија

Variable	Sum	Percent 0's	Percent 1's
Наод на предна риноскопија / пред почеток на третманот	20	0,00	100,00
Наод на предна риноскопија / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.1.9 Микробиолошки наод во брис од нос

Наодите за микробиолошки наод во брис од нос кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q = 20,00$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот 10(50,00%) пациенти имале позитивен микробиолошки наод во брис од нос, по 7 дена терапија и 7 дена по завршување на терапијата кај сите пациенти микробиолошкиот наод во брис од нос бил негативен (табела 9).

Табела 9. Микробиолошки наод во брис од нос

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Микробиолошки наод во брис од нос / пред почеток на третманот	10	50,00	50,00
Микробиолошки наод во брис од нос / по 7 дена терапија	0	100,00	0,00
Микробиолошки наод во брис од нос / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.1.10 Лабораториски наод

Наодите на лабораторискиот наод кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот и 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=2,00$ и $p>0,05(p=0,37)$ не се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот кај 1 (5,00%) пациент регистрирана е промена во лабораторискиот наод, а 7 дена по завршување на терапијата не се регистрирани лабораториски промени кај пациентите (табела 10).

Табела 10 Лабораториски наод

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Лабораториски наод / пред почеток на третманот	1	95,00	5,00
Лабораториски наод / по 7 дена терапија	0	100,00	0,00
Лабораториски наод / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.1.11 Успех од лекувањето и подносливост на Кларицин

Наодите за успехот од лекувањето и подносливоста на Кларицин кај пациентите со акутен синуситис по завршување на терапијата прикажани се на табела 11.

Клинички лекот е ефикасен кај сите 20(100,00%) пациенти.

Кај сите 20(100,00%) пациенти микроорганизмот е елиминиран.

Во однос на вкупниот успех на лекувањето, терапијата е успешна кај сите 20(100,00%) пациенти.

Подносливоста на Кларицин е добра кај сите 20(100,00%) пациенти.

Табела 11. Успех од лекувањето

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Клинички успех од лекувањето	20	0,00	100,00
Микробиолошки успех од лекувањето	20	0,00	100,00
Вкупен успех од лекувањето	20	0,00	100,00
Подносливост на Кларицин	20	0,00	100,00

5.3.2. РЕЗУЛТАТИ ЗА СУБЈЕКТИВНИТЕ И ОБЈЕКТИВНИТЕ ПАРАМЕТРИ ПО ПРИМЕНА НА ФРОМИЛИД - КРКА ФАРМ

5.3.2.1 Општа состојба

Наодите за општата состојба на пациентите (пациенти со акутен синуситис, потврден врз основа на клиничката слика и физикалниот наод) во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=36,40$ и $p<0,001(p=0,000)$ се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот сите 20 (100,00%) пациенти имале акутен синуситис, по 7 дена терапија акутен синуситис имале 2 (10,00%) пациенти, а 7 дена по завршување на терапијата не се регистрирани пациенти со акутен синуситис (табела 12.).

Табела 12. Општа состојба

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Општа состојба / пред почеток на третманот	20	0,00	100,00
Општа состојба / по 7 дена терапија	2	90,00	10,00
Општа состојба / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

По 7 дена терапија за $p<0,001(p=0,0001)$ /McNemar's test/ значајно е намален бројот на пациенти со акутен синуситис во однос на наодите пред почеток на третманот.

5.3.2.2. Покачена температура

Наодите за покачена температура кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=10,00$ и $p<0,01(p=0,007)$ се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот 5 (25,00%) пациенти имале покачена температура, по 7 дена терапија и 7 дена по завршување на терапијата не се регистрирани пациенти со покачена температура (табела 13).

Табела 13. Покачена температура

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Покачена температура / пред почеток на третманот	5	75,00	25,00
Покачена температура / по 7 дена терапија	0	100,00	0,00
Покачена температура / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.2.3 Назален секрет

Наодите за назален секрет кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=32,50$ и $p<0,001(p=0,000)$ се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот 20 (100,00%) пациенти имале назален секрет, по 7 дена терапија 15(75,00%) пациенти имале назален секрет а 7 дена по завршување на терапијата не се регистрирани пациенти со назален секрет (табела 14)

Табела 14. Назален секрет

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Назален секрет / пред почеток на третманот	20	0,00	100,00
Назален секрет / по 7 дена терапија	15	25,00	75,00
Назален секрет / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

По 7 дена терапија за $p > 0,05$ ($p = 0,08$) /McNemar's test/ незначајно е намален бројот на пациенти со назален секрет во однос на наодите пред почеток на третманот.

5.3.2.4 Кашлање

Наодите за кашлање кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q = 2,00$ и $p > 0,05$ ($p = 0,37$) не се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот кај 1 (5,00%) пациент регистрирано е кашлање, по 7 дена терапија и 7 дена по завршување на терапијата кашлање не е регистрирано кај пациентите (табела 15).

Табела 15. Кашлање

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Кашлање / пред почеток на третманот	1	95,00	5,00
Кашлање / по 7 дена терапија	0	100,00	0,00
Кашлање / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.2.5 Главоболка

Наодите за главоболка кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q = 40,00$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот 20 (100,00%) пациенти имале главоболка, по 7 дена терапија и 7 дена по завршување на терапијата не се регистрирани пациенти со главоболка (табела 16).

Табела 16. Главоболка

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Главоболка / пред почеток на третманот	20	0,00	100,00
Главоболка / по 7 дена терапија	0	100,00	0,00
Главоболка / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.2.6 Слабост

Наодите за слабост кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q = 24,00$ и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот кај 12 (60,00%) пациенти регистрирана е слабост, по 7 дена терапија и 7 дена по завршување на терапијата не се регистрирани пациенти со слабост (табела 17)

Табела 17. Слабост

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Слабост / пред почеток на третманот	12	40,00	60,00
Слабост / по 7 дена терапија	0	100,00	0,00
Слабост / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.2.7 Болка во максиларни синуси

Наодите за болка во максиларни синуси кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=27,44$ и $p<0,001(p=0,000)$ се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот 18(90,00%) пациенти имале болка во максиларни синуси, по 7 дена терапија 4(20,00%) пациенти имале болка во максиларни синуси а 7 дена по завршување на терапијата болка во максиларни синуси имал 1(5,00%) пациент (табела 18).

Табела 18. Болка во максиларни синуси

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Болка во максиларни синуси / пред почеток на третманот	18	10,00	90,00
Болка во максиларни синуси / по 7 дена терапија	4	80,00	20,00
Болка во максиларни синуси / 7 дена по завршување на терапијата	1	95,00	5,00

На табела 18.1 прикажаните резултати се однесуваат на болка во максиларни синуси пред почеток на третманот & по 7 дена терапија.

Пред почеток на терапијата 18(90,00%) пациенти имале болка во максиларни синуси, од нив по 7 дена терапија 14(77,78%) пациенти немале болка во максиларни синуси а 4(22,22%) пациенти имале болка во максиларни синуси.

Пред почеток на терапијата 2(10,00%) пациенти немале болка во максиларни синуси, од нив по 7 дена терапија 2-та(100,00%) пациенти немале болка во максиларни синуси.

По 7 дена терапија за $p<0,001(p=0,0005)$ /McNemar's test/ значајно е намален бројот на пациенти со болка во максиларни синуси во однос на наодите пред почеток на третманот.

Табела 18.1 Болка во максиларни синуси /пред почеток на третманот & по 7 дена терапија

	Болка во максиларни синуси / пред почеток на третманот	Болка во максиларни синуси / по 7 дена терапија		Вкупно
		Не	Да	
Count	Не	2	0	2
Row Percent		100,00%	0,00%	
Count	Да	14	4	18
Row Percent		77,78%	22,22%	
Count	Вкупно	16	4	20

На табела 18.2 прикажаните резултати се однесуваат на болка во максиларни синуси 7 дена по завршување на терапијата.

По 7 дена терапијата 4(20,00%) пациенти имале болка во максиларни синуси, од нив 7 дена по завршување на терапијата сите 4(100,00%) пациенти немале болка во максиларни синуси.

Пред почеток на терапијата 16(80,00%) пациенти немале болка во максиларни синуси, од нив 7 дена по завршување на терапијата 15(93,75%) пациенти немале болка во максиларни синуси а 1(6,25%) пациент имал болка во максиларни синуси.

Седум (7) дена по завршување на терапијата за $p > 0,05 (p = 0,37)$ /McNemar's test/ незначајно е намален бројот на пациенти со болка во максиларни синуси во однос на наодите по 7 дена терапија

Табела 18.2 Болка во максиларни синуси /по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата

	Болка во максиларни синуси / по 7 дена терапија	Болка во максиларни синуси / 7 дена по завршување на терапијата		Вкупно
		Не	Да	
Count	Не	15	1	16
Row Percent		93,75%	6,25%	
Count	Да	4	0	4
Row Percent		100,00%	0,00%	
Count	Вкупно	19	1	20

5.3.2.8 Наод на предна риноскопија

Наодите на предна риноскопија кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q = 19,00$ и $p < 0,001 (p = 0,000)$ се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот 20(100,00%) пациенти имале позитивен наод на предна риноскопија а 7 дена по завршување на терапијата 1(5,00%) пациент имале позитивен наод на предна риноскопија (табела 19).

Табела 19. Наод на предна риноскопија

Variable	Sum	Percent 0's	Percent 1's
Наод на предна риноскопија / пред почеток на третманот	20	0,00	100,00
Наод на предна риноскопија / 7 дена по завршување на терапијата	1	95,00	5,00

Седум (7) дена по завршување на терапијата за $p < 0,001 (p = 0,0001)$ /McNemar's test/ значајно е намален бројот на пациенти со позитивен наод на предна риноскопија во однос на наодите пред почеток на терапијата.

5.3.2.9 Микробиолошки наод во брис од нос

Наодите за микробиолошки наод во брис од нос кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот & по 7 дена терапија & 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=14,00$ и $p<0,001(p=0,000)$ се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот 7(35,00%) пациенти имале позитивен микробиолошки наод во брис од нос, по 7 дена терапија и 7 дена по завршување на терапијата кај сите пациенти микробиолошкиот наод во брис од нос бил негативен (табела 20).

Табела 20. Микробиолошки наод во брис од нос

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Микробиолошки наод во брис од нос / пред почеток на третманот	7	65,00	35,00
Микробиолошки наод во брис од нос / по 7 дена терапија	0	100,00	0,00
Микробиолошки наод во брис од нос / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.2.10 Лабораториски наод

Наодите од лабораторискиот наод кај пациентите во текот на испитувањето (пред почеток на третманот и 7 дена по завршување на терапијата) за $Q=2,00$ и $p>0,05(p=0,37)$ не се разликуваат значајно. Пред почеток на третманот кај 1 (5,00%) пациент регистрирана е промена во лабораторискиот наод, а 7 дена по завршување на терапијата лабораториски промени не се регистрирани кај пациентите (табела 21).

Табела 21. Лабораториски наод

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Лабораториски наод / пред почеток на третманот	1	95,00	5,00
Лабораториски наод / по 7 дена терапија	0	100,00	0,00
Лабораториски наод / 7 дена по завршување на терапијата	0	100,00	0,00

5.3.2.11 Успех од лекувањето и подносливост на Фромилид

Наодите за успехот од лекувањето и подносливоста на Фромилид кај пациентите со акутен синуситис по завршување на терапијата прикажани се на табела 22

Клинички лекот е ефикасен кај 19(95,00%) пациенти.

Кај сите 20(100,00%) пациенти микроорганизмот е елиминиран.

Во однос на вкупниот успех на лекувањето, терапијата е успешна кај сите 20(100,00%) пациенти.

Подносливоста на Кларицин е добра кај сите 20(100,00%) пациенти.

Табела 22. Успех од лекувањето

Variable	Sum	Percent 0 s	Percent 1 s
Клинички успех од лекувањето	19	5,00	95,00
Микробиолошки успех од лекувањето	20	0,00	100,00
Вкупен успех од лекувањето	20	0,00	100,00
Подносливост на Кларицин	20	0,00	100,00

5.3.3. РАЗЛИКИ НА АНАЛИЗИРАНИ ПАРАМЕТРИ МЕЃУ КЛАРИЦИН И ФРОМИЛИД

5.3.3.1 ПРЕД ПОЧЕТОК НА ТРЕТМАН

5.3.3.1.2 Општа состојба

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларацин и Фромилид, пред почеток на третман има по 20 (100,00%) пациенти со акутен синуситис. Резултатите се идентични.

5.3.3.1.3 Покачена температура

На табела 23. прикажаните резултати се однесуваат на бројот на пациенти со покачена температура пред почеток на третман.

Во групата на пациенти третирани со Кларацин, 6(30,00%) пациенти имале покачена температура а 14(70,00%) пациенти немале покачена температура.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид, 5(25,00%) пациенти имале покачена температура а 15(75,00%) пациенти немале покачена температура.

За Pearson Chi-square=0,13 и $p>0,05$ ($p=0,72$) помеѓу двете групи на пациенти нема значајна разлика во однос на бројот на пациенти со покачена температура пред почеток на третман.

Табела 23. Покачена температура

	Група	Покачена температура		Вкупно
		Не	Да	
Count	Кларацин	14	6	20
Row Percent		70,00%	30,00%	
Count	Фромилид	15	5	20
Row Percent		75,00%	25,00%	
Count	Вкупно	29	11	40

5.3.3.1.4 Назален секрет

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларацин и Фромилид, пред почеток на третман има по 20 (100,00%) пациенти со назален секрет. Резултатите се идентични.

5.3.3.1.5 Кашлање

На табела 24. прикажаните резултати се однесуваат на бројот на пациенти со наод за кашлање пред почеток на третман.

Во групата на пациенти третирани со Кларацин, 1(5,00%) пациент имал наод за кашлање а 19(95,00%) пациенти немале наод за кашлање.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид, 1(5,00%) пациент имал наод за кашлање а 19(95,00%) пациенти немале наод за кашлање.

Резултатите во двете групи на пациенти во однос на наод за кашлање пред почеток на третман се идентични.

Табела 24. Кашлање

	Група	Кашлање		Вкупно
		Не	Да	
Count	Кларицин	19	1	20
Row Percent		95,00%	5,00%	
Count	Фромилид	19	1	20
Row Percent		95,00%	5,00%	
Count	Вкупно	38	2	40

5.3.3.1.6 Главоболка

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, пред почеток на третман има по 20 (100,00%) пациенти со главоболка. Резултатите се идентични.

5.3.3.1.7 Слабост

На табела 25. прикажаните резултати се однесуваат на бројот на пациенти со наод за слабост пред почеток на третман.

Во групата на пациенти третирани со Кларицин, 13(65,00%) пациенти имале наод за слабост а 7(35,00%) пациенти немале наод за слабост.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид, 12(60,00%) пациенти имале наод за слабост а 8(40,00%) пациенти немале наод за слабост.

За Pearson Chi-square=0,11 и $p>0,05$ ($p=0,74$) помеѓу двете групи на пациенти нема значајна разлика во однос на бројот на пациенти со наод за слабост пред почеток на третман.

Табела 25. Слабост

	Група	Слабост		Вкупно
		Не	Да	
Count	Кларицин	7	13	20
Row Percent		35,00%	65,00%	
Count	Фромилид	8	12	20
Row Percent		40,00%	60,00%	
Count	Вкупно	15	25	40

5.3.3.1.8 Болка во максиларни синуси

На табела 26. прикажаните резултати се однесуваат на бројот на пациенти со болка во максиларни синуси пред почеток на третман.

Во групата на пациенти третирани со Кларицин, 15(75,00%) пациенти имале болка во максиларни синуси а 5(25,00%) пациенти немале болка во максиларни синуси.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид, 18(90,00%) пациенти имале болка во максиларни синуси а 2(10,00%) пациенти немале болка во максиларни синуси.

За Fisher exact $p > 0,05$ ($p = 0,41$) помеѓу двете групи на пациенти нема значајна разлика во однос на бројот на пациенти со болка во максиларни синуси пред почеток на третман.

Табела 26. Болка во максиларни синуси

	Група	Болка во максиларни синуси		Вкупно
		Не	Да	
Count	Кларицин	5	15	20
Row Percent		25,00%	75,00%	
Count	Фромилид	2	18	20
Row Percent		10,00%	90,00%	
Count	Вкупно	7	33	40

5.3.3.1.9 Наод на предна риноскопија

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, пред почеток на третман има по 20(100,00%) пациенти со наод на предна риноскопија. Резултатите се идентични.

5.3.3.1.10 Микробиолошки наод во брис од нос

На табела 27. прикажаните резултати се однесуваат на бројот на пациенти со микробиолошки наод во брис од нос пред почеток на третман.

Во групата на пациенти третирани со Кларицин, 10(50,00%) пациенти имале позитивен микробиолошки наод во брис од нос а 10(50,00%) пациенти имале негативен микробиолошки наод во брис од нос.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид, 7(35,00%) пациенти имале позитивен микробиолошки наод во брис од нос а 13(65,00%) пациенти имале негативен микробиолошки наод во брис од нос.

За Pearson Chi-square=0,92 и $p > 0,05$ ($p = 0,34$) помеѓу двете групи на пациенти нема значајна разлика во однос на бројот на пациенти со микробиолошки наод во брис од нос пред почеток на третман.

Табела 27. Микробиолошки наод во брис од нос

	Група	Болка во максиларни синуси		Вкупно
		Не	Да	
Count	Кларицин	10	10	20
Row Percent		50,00%	50,00%	
Count	Фромилид	13	7	20
Row Percent		65,00%	35,00%	
Count	Вкупно	23	17	40

5.3.3.1.11 Лабораториски наод

На табела 28. прикажаните резултати се однесуваат на бројот на пациенти со позитивен лабораториски наод пред почеток на третман.

Во групата на пациенти третирани со Кларицин, 1(5,00%) пациент имал позитивен лабораториски наод, а 19(95,00%) пациенти немале позитивен лабораториски наод.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид, 1(5,00%) пациент имал позитивен лабораториски наод, а 19(95,00%) пациенти немале позитивен лабораториски наод.

Резултатите во двете групи на пациенти во однос на позитивен лабораториски наод пред почеток на третман се идентични.

Табела 28 Лабораториски наод

	Група	Лабораториски наод		Вкупно
		Не	Да	
Count	Кларицин	19	1	20
Row Percent		95,00%	5,00%	
Count	Фромилид	19	1	20
Row Percent		95,00%	5,00%	
Count	Вкупно	38	2	40

5.3.3.2 ПО 7 ДЕНА ТЕРАПИЈА

5.3.3.2.1 Општа состојба

На табела 29. прикажаните резултати се однесуваат на бројот на пациенти со акутен синуситис, по 7 дена терапија.

Во групата на пациенти третирани со Кларицин, 1(5,00%) пациент имал позитивен наод за акутен синуситис а 19(95,00%) пациенти немале наод за акутен синуситис.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид, 2(10,00%) пациенти имале позитивен наод за акутен синуситис а 18(90,00%) пациенти немале наод за акутен синуситис.

За Fisher exact $p > 0,05$ ($p = 1,00$) помеѓу двете групи на пациенти нема значајна разлика во однос на бројот на пациенти со наод за акутен синуситис по 7 дена терапија.

Табела 29. Општа состојба

	Група	Општа состојба		Вкупно
		Не	Да	
Count	Кларицин	19	1	20
Row Percent		95,00%	5,00%	
Count	Фромилид	18	2	20
Row Percent		90,00%	10,00%	
Count	Вкупно	37	3	40

5.3.3.2.2 Покачена температура

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, по 7 дена терапија има по 20(100,00%) пациенти кои немале покачена температура. Резултатите се идентични.

5.3.3.2.3 Назален секрет

На табела 30. прикажаните резултати се однесуваат на бројот на пациенти со назален секрет, по 7 дена терапија.

Во групата на пациенти третирани со Кларицин, 13(65,00%) пациенти имале назален секрет а 7(35,00%) пациенти немале назален секрет.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид, 15(75,00%) пациенти имале назален секрет а 5(25,00%) пациенти немале назален секрет.

За Pearson Chi-square=0,48 и $p>0,05$ ($p=0,49$) помеѓу двете групи на пациенти нема значајна разлика во однос на наодот за назален секрет по 7 дена терапија.

Табела 30. Назален секрет

	Група	Назален секрет		Вкупно
		Не	Да	
Count	Кларицин	7	13	20
Row Percent		35,00%	65,00%	
Count	Фромилид	5	15	20
Row Percent		25,00%	75,00%	
Count	Вкупно	12	28	40

5.3.3.2.4 Кашлање

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, по 7 дена терапија има по 20(100,00%) пациенти кои немале кашлање. Резултатите се идентични.

5.3.3.2.5 Главоболка

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, по 7 дена терапија има по 20(100,00%) пациенти кои немале главоболка. Резултатите се идентични.

5.3.3.2.6 Слабост

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, по 7 дена терапија има по 20(100,00%) пациенти кои немале наод за слабост. Резултатите се идентични.

5.3.3.2.7 Болка во максиларни синуси

На табела 31. прикажаните резултати се однесуваат на бројот на пациенти со болка во максиларни синуси по 7 дена терапија.

Во групата на пациенти третирани со Кларицин, 6(30,00%) пациенти имале болка во максиларни синуси а 14(70,00%) пациенти немале болка во максиларни синуси.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид, 4(20,00%) пациенти имале болка во максиларни синуси а 16(80,00%) пациенти немале болка во максиларни синуси.

За Fisher exact $p > 0,05$ ($p = 0,72$) помеѓу двете групи на пациенти нема значајна разлика во однос на бројот на пациенти со болка во максиларни синуси по 7 дена терапија.

Табела 31. Болка во максиларни синуси

	Група	Болка во максиларни синуси		Вкупно
		Не	Да	
Count	Кларицин	14	6	20
Row Percent		70,00%	30,00%	
Count	Фромилид	16	4	20
Row Percent		80,00%	20,00%	
Count	Вкупно	30	10	40

5.3.3.2.8 Микробиолошки наод во брис од нос

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, по 7 дена терапија има по 20(100,00%) пациенти кои немале позитивен микробиолошки наод во брис од нос. Резултатите се идентични.

5.3.3.3 СЕДУМ (7) ДЕНА ПО ЗАВРШУВАЊЕ НА ТЕРАПИЈАТА

5.3.3.3.1 Општа состојба

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, 7 дена по завршување на терапијата има по 20(100,00%) пациенти кои немале наод за акутен синуситис. Резултатите се идентични.

5.3.3.3.2 Покачена температура

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, 7 дена по завршување на терапијата има по 20(100,00%) пациенти кои немале покачена температура. Резултатите се идентични.

5.3.3.3.3 Назален секрет

На табела 32. прикажаните резултати се однесуваат на бројот на пациенти со назален секрет, 7 дена по завршување на терапијата.

Во групата на пациенти третирани со Кларицин, 1(5,00%) пациент имал назален секрет а 19(95,00%) пациенти немале назален секрет.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид сите 20(100,00%) пациенти немале назален секрет.

За Fisher exact $p > 0,05$ ($p = 1,00$) помеѓу двете групи на пациенти нема значајна разлика во однос на наодот за назален секрет 7 дена по завршување на терапијата.

Табела 32. Назален секрет

	Група	Назален секрет		Вкупно
		Не	Да	
Count	Кларицин	19	1	20
Row Percent		95,00%	5,00%	
Count	Фромилид	20	0	20
Row Percent		100,00%	0,00%	
Count	Вкупно	39	1	40

5.3.3.3.4 Кашлање

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, 7 дена по завршување на терапијата има по 20(100,00%) пациенти кои немале кашлање.

Резултатите се идентични.

5.3.3.3.5 Главоболка

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, 7 дена по завршување на терапијата има по 20(100,00%) пациенти кои немале главоболка.

Резултатите се идентични.

5.3.3.3.6 Слабост

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, 7 дена по завршување на терапијата има по 20(100,00%) пациенти кои немале наод за слабост.

Резултатите се идентични.

5.3.3.3.7 Болка во максиларни синуси

На табела 33. прикажаните резултати се однесуваат на бројот на пациенти со болка во максиларни синуси 7 дена по завршување на терапијата.

Во групата на пациенти третирани со Кларицин, сите 20(100,00%) пациенти немале болка во максиларни синуси.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид, 1(5,00%) пациент имал болка во максиларни синуси а 19(95,00%) пациенти немале болка во максиларни синуси.

За Fisher exact $p > 0,05$ ($p = 1,00$) помеѓу двете групи на пациенти нема значајна разлика во однос на бројот на пациенти со болка во максиларни синуси 7 дена по завршување на терапијата.

Табела 33. Болка во максиларни синуси

	Група	Болка во максиларни синуси		Вкупно
		Не	Да	
Count	Кларицин	20	0	20
Row Percent		100,00%	0,00%	
Count	Фромилид	19	1	20
Row Percent		95,00%	5,00%	
Count	Вкупно	39	1	40

5.3.3.3.8 Наод за предна риноскопија

На табела 34. прикажаните резултати се однесуваат на бројот на пациенти со наод за предна риноскопија 7 дена по завршување на терапијата.

Во групата на пациенти третирани со Кларицин, сите 20(100,00%) пациенти имале негативен наод за предна риноскопија.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид, 1(5,00%) пациент имал позитивен наод за предна риноскопија а 19(95,00%) пациенти имале негативен наод за предна риноскопија.

За Fisher exact $p > 0,05$ ($p = 1,00$) помеѓу двете групи на пациенти нема значајна разлика во однос на бројот на пациенти со наод за предна риноскопија 7 дена по завршување на терапијата.

Табела 34. Наод за предна риноскопија

	Група	Наод за предна риноскопија		Вкупно
		Не	Да	
Count	Кларицин	20	0	20
Row Percent		100,00%	0,00%	
Count	Фромилид	19	1	20
Row Percent		95,00%	5,00%	
Count	Вкупно	39	1	40

5.3.3.3.9 Микробиолошки наод во брис од нос

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, 7 дена по завршување на терапијата има по 20(100,00%) пациенти кои немале позитивен микробиолошки наод во брис од нос. Резултатите се идентични.

5.3.3.3.10 Лабораториски наод

Во секоја од двете групи на пациенти третирани со Кларицин и Фромилид, 7 дена по завршување на терапијата има по 20(100,00%) пациенти кои немаат позитивен лабораториски наод. Резултатите се идентични.

5.3.4 УСПЕХ ОД ЛЕКУВАЊЕТО

5.3.4.1 Клинички успех од лекувањето

На табела 35. прикажаните резултати се однесуваат на клиничкиот успех од лекувањето.

Во групата на пациенти третирани со Кларацин, клинички лекот е ефикасен кај сите 20(100,00%) пациенти.

Во групата на пациенти третирани со Фромилид, клинички лекот е ефикасен кај 19(95,00%) пациенти а кај 1(5,00%) пациент клинички лекот не е ефикасен.

За Fisher exact $p > 0,05$ ($p = 1,00$) помеѓу двете групи на пациенти нема значајна разлика во однос на клиничкиот успех од лекувањето.

Табела 35. Клинички успех од лекувањето

Count	Група	Клинички успех од лекувањето		Вкупно
		Не	Да	
	Кларацин	0	20	20
Row Percent		0,00%	100,00%	
Count	Фромилид	1	19	20
Row Percent		5,00%	95,00%	
Count	Вкупно	1	39	40

5.3.4.2 Во однос на микробиолошкиот успех од лекувањето резултатите се идентични, кај сите (100,00%) пациенти во двете групи микроорганизмот е елиминиран.

5.3.4.3 Во однос на вкупниот успех од лекувањето резултатите се идентични, кај сите (100,00%) пациенти во двете групи терапијата е успешна.

5.3.4.4 Во однос на подносливоста на Кларацин и Фромилид резултатите се идентични, кај сите (100,00%) пациенти во двете групи подносливоста е добра.

Врз основа на добиените резултати во клиничкото испитување, може да се заклучи дека двата компарирани лека (Кларитромицин – Реплек Фарм и Фромилид –Крка) во форма на филм обложени таблети од 500 mg, применети двапати дневно по една таблета од 500 mg, доведуваат до брзо и сигнификантно подобрување на состојбата кај пациентите со акутна инфекција на максиларните синуси.

Сигнификантно подобрување на симптомите и објективните наоди има по седум дневен третман, со целосно повлекување на симптомите 14 дена по почеток на третманот, односно седум дена по завршување на третманот. Во текот на третманот не беа констатирани несакани дејства кај ниту еден од пациентите.

Двата лека покажуваат еднаков ефект на подобрувањето на субјективните симптоми и објективниот наод и во однос на применетиот третман нема никакви разлики во однос на нивната подносливости безбедност.

5.4 СТУДИЈА IV

Оваа фармако-епидемиолошка, опсервациска студија имаше за цел да го одреди познавањето на концептот генеричка замена и ставот на 150 здравствени работници (лекари и фармацевти) кон генеричката замена, преку анализа на пополнетиот Прашалник со сет на 26/25 прашања за генеричката замена, систематизирани по категории: познавање, навики, влијание и лична процена на здравствениот работник.

5.4.1 Компаративна анализа на одговорите од Образец Прашалник за лекари/фармацевти:

1. Дали знаете што е оригинален лек?

Одговорите на прашањето “Дали знаете што е оригинален лек?” прикажани се на табела 1. и графикон 1..

Од вкупно 247 лекари, 228(92,30%) дале потврден одговор, 1(0,40%) дал негативен одговор, а 18(7,30%) одговориле дека имаат одредени познавања.

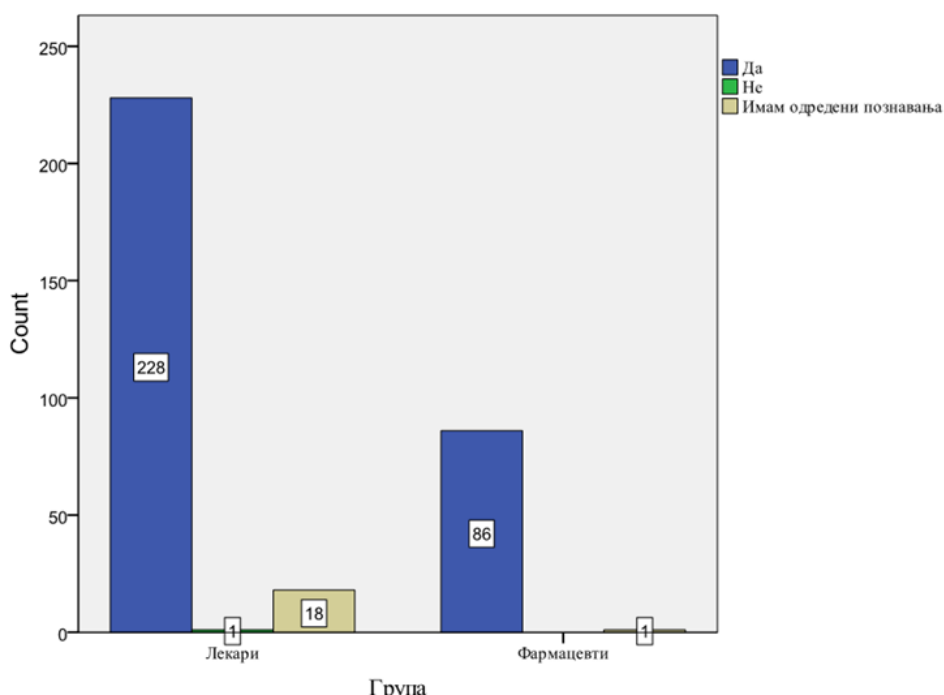
Од вкупно 87 фармацевти, 86(98,90%) дале потврден одговор а 1(1,10%) одговорил дека има одредени познавања.

За Fisher's Exact Test=5,26 и $p > 0,05$ ($p = 0,050$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,045-0,056/ нема значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 1. Дали знаете што е оригинален лек?

			Дали знаете што е оригинален лек?			Total
			Да	Не	Имам одредени познавања	
Група	Лекари	Count	228	1	18	247
		%	92,3%	,4%	7,3%	
	Фармацевти	Count	86	0	1	87
		%	98,9%	,0%	1,1%	
Total		Count	314	1	19	334
		%	94,0%	,3%	5,7%	

Дали знаете што е оригинален лек?



Графикон 1

2. Дали знаете што е генерички лек?

Одговорите на прашањето “Дали знаете што е генерички лек?” прикажани се на табела 2. и графикон 2..

Од вкупно 247 лекари, 233(94,30%) дале потврден одговор, 2(0,80%) дале негативен одговор а 12(4,90%) одговориле дека имаат одредени познавања.

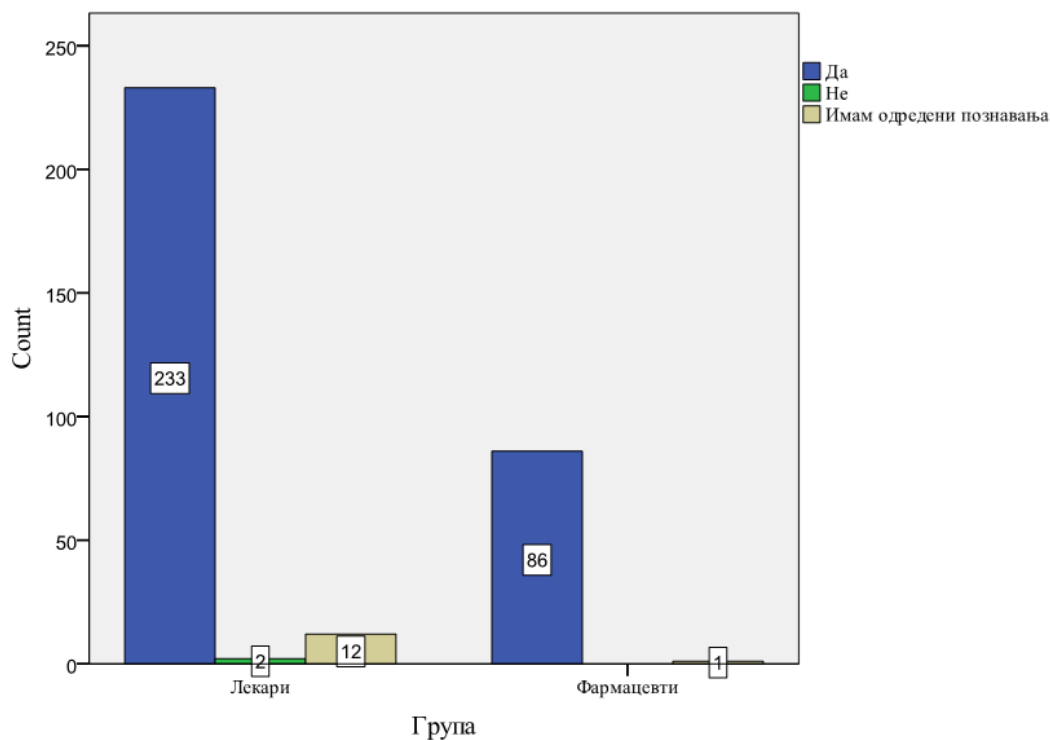
Од вкупно 87 фармацевти, 86(98,90%) дале потврден одговор а 1(1,10%) одговорил дека има одредени познавања.

За Fisher's Exact Test=2,53 и $p > 0,05$ ($p = 0,247$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,236-0,258/ нема значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 2. Дали знаете што е генерички лек?

			Дали знаете што е генерички лек?			Total
			Да	Не	Имам одредени познавања	
Група	Лекари	Count	233	2	12	247
		%	94,3%	,8%	4,9%	
	Фармацевти	Count	86	0	1	87
		%	98,9%	,0%	1,1%	
Total		Count	319	2	13	334
		%	95,5%	,6%	3,9%	

Дали знаете што е генерички лек?



Графикон 2

3. Дали сте запознаени со терминот генеричко (Незаштитено INN) име на лекот?

Одговорите на прашањето “Дали сте запознаени со терминот генеричко (Незаштитено *INN) име на лекот?” прикажани се на табела 3. и графикон 3.

Од вкупно 247 лекари, 179(72,50%) дале потврден одговор, 28(11,30%) дале негативен одговор а 40(16,20%) одговориле дека имаат одредени познавања.

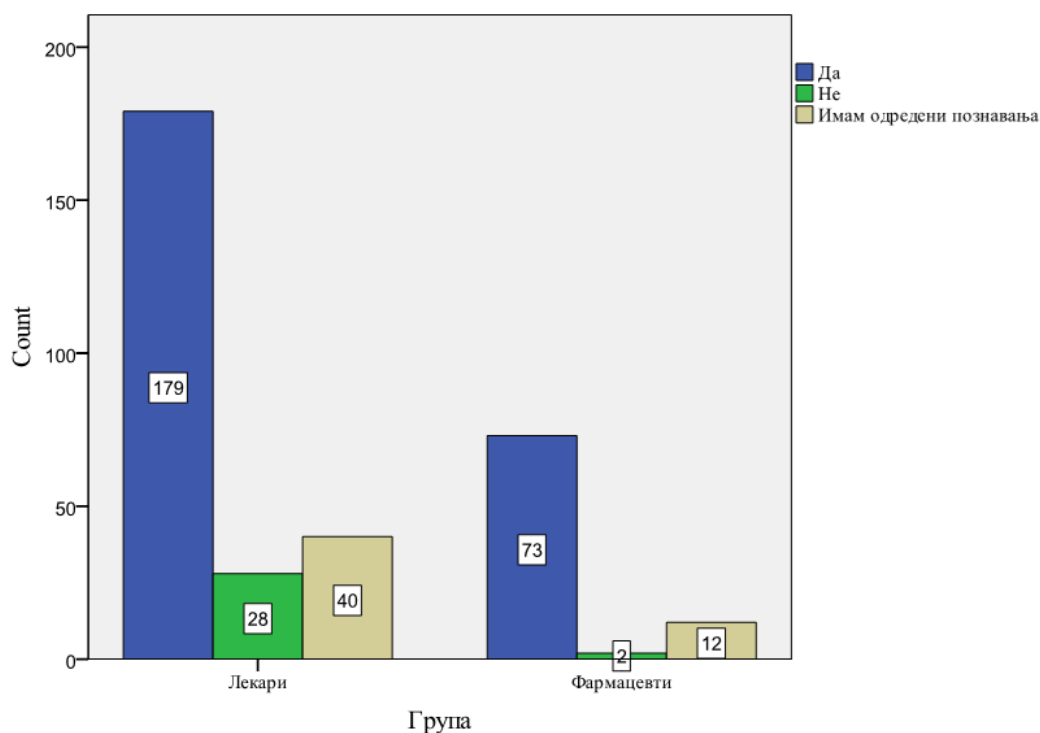
Од вкупно 87 фармацевти, 73(83,90%) дале потврден одговор, 2(2,30%) дале негативен одговор а 12(13,80%) одговориле дека имаат одредени познавања.

За Pearson Chi-Square=7,20 и $p < 0,05$ ($p = 0,030$) / Monte Carlo Sig.99% CI:0,026-0,035/ постои значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 3. Дали сте запознаени со терминот генеричко (Незаштитено INN) име на лекот?

			Дали сте запознаени со терминот генеричко (Незаштитено *INN) име на лекот?			Total
			Да	Не	Имам одредени познавања	
Група	Лекари	Count	179	28	40	247
		%	72,5%	11,3%	16,2%	100,0%
	Фармацевти	Count	73	2	12	87
		%	83,9%	2,3%	13,8%	100,0%
Total		Count	252	30	52	334
		%	75,4%	9,0%	15,6%	100,0%

Дали сте запознаени со терминот генеричко (Незаштитено INN) име на лекот?



4. Дали знаете што е генеричка замена?

Одговорите на прашањето “Дали знаете што е генеричка замена?” прикажани се на табела 4. и графикон 4..

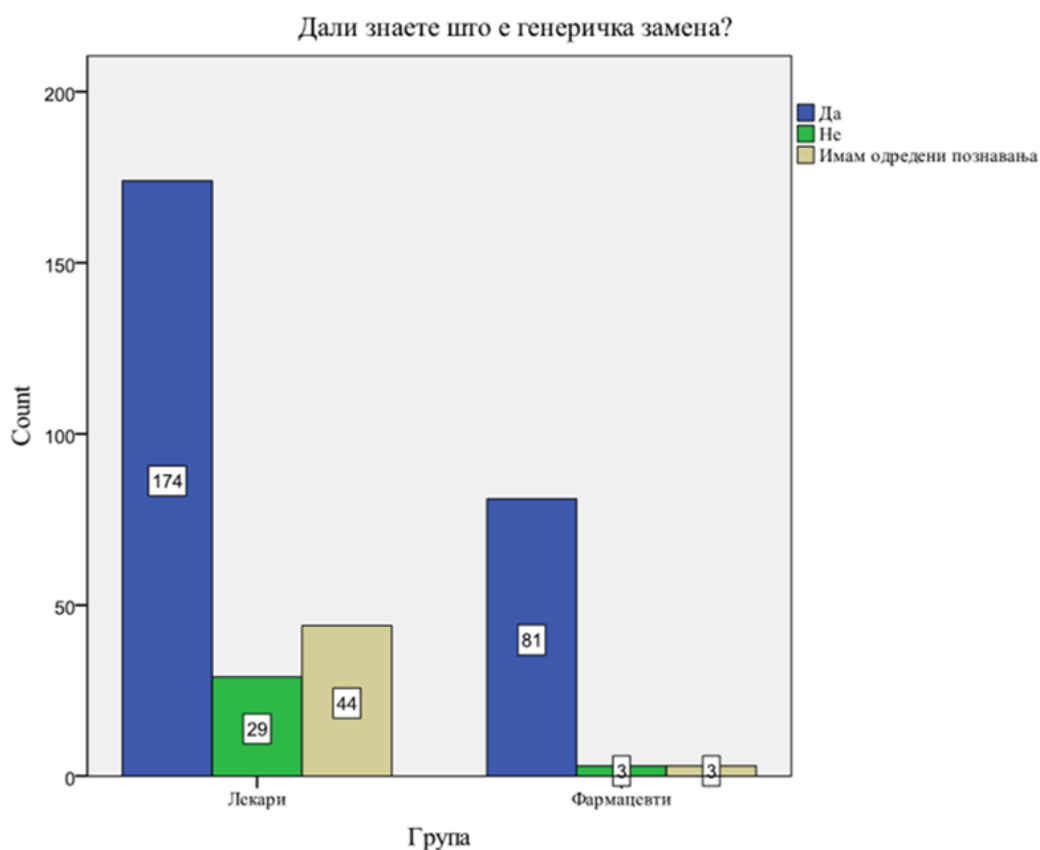
Од вкупно 247 лекари, 174(70,40%) дале потврден одговор, 29(11,70%) дале негативен одговор а 44(17,80%) одговориле дека имаат одредени познавања.

Од вкупно 87 фармацевти, 81(93,10%) дале потврден одговор, 3(3,40%) дале негативен одговор а 3(3,40%) одговориле дека имаат одредени познавања.

За Pearson Chi-Square=18,38 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 4. Дали знаете што е генеричка замена?

			Дали знаете што е генеричка замена?			Total
			Да	Не	Имам одредени познавања	
Група	Лекари	Count	174	29	44	247
		%	70,4%	11,7%	17,8%	
	Фармацевти	Count	81	3	3	87
		%	93,1%	3,4%	3,4%	
Total		Count	255	32	47	334
		%	76,3%	9,6%	14,1%	



Графикон 4

5. Дали сте запознаени со Студиите на биоеквивалентност?

Одговорите на прашањето “Дали сте запознаени со Студиите на биоеквивалентност?” прикажани се на табела 5. и графикон 5..

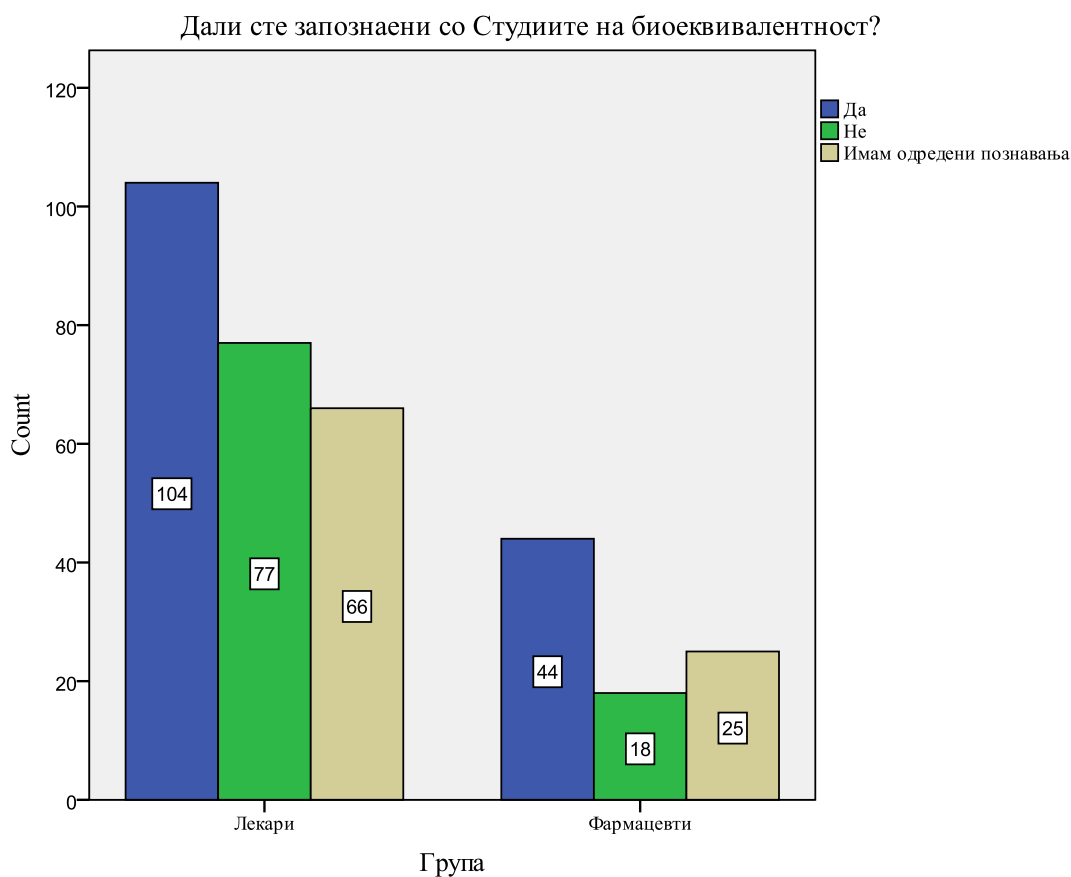
Од вкупно 247 лекари, 104(42,10%) дале потврден одговор, 77(31,20%) дале негативен одговор а 66(26,70%) одговориле дека имаат одредени познавања.

Од вкупно 87 фармацевти, 44(50,60%) дале потврден одговор, 18(20,70%) дале негативен одговор а 25(28,70%) одговориле дека имаат одредени познавања.

За Pearson Chi-Square=3,62 и $p > 0,5$ ($p = 0,163$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,154-0,173/ нема значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 5. Дали сте запознаени со Студиите на биоеквивалентност?

			Дали сте запознаени со Студиите на биоеквивалентност?			Total
			Да	Не	Имам одредени познавања	
Група	Лекари	Count	104	77	66	247
		%	42,1%	31,2%	26,7%	100,0%
	Фармацевти	Count	44	18	25	87
		%	50,6%	20,7%	28,7%	100,0%
Total		Count	148	95	91	334
		%	44,3%	28,4%	27,2%	100,0%



Графикон 5

6. Дали сте учествувале во некоја Клиничка студија за одредување на ефикасноста и безбедноста на лекот?

Одговорите на прашањето “Дали сте учествувале во некоја Клиничка студија за одредување на ефикасноста и безбедноста на лекот?” прикажани се на табела 6. и графикон 6..

Од вкупно 247 лекари, 75(30,40%) дале потврден одговор, 137(55,50%) дале негативен одговор а 35(14,20%) одговориле дека слушнале за нивно спроведување.

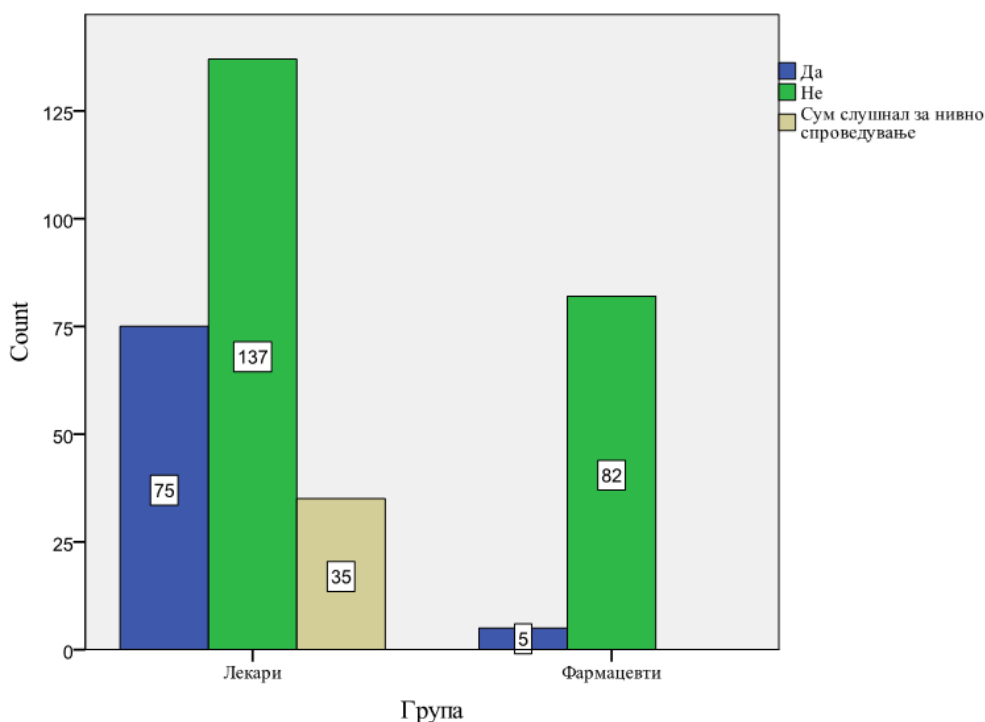
Од вкупно 87 фармацевти, 5(5,70%) дале потврден одговор а 82(94,30%) дале негативен одговор.

За Pearson Chi-Square=43,37 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 6. Дали сте учествувале во некоја Клиничка студија за одредување на ефикасноста и безбедноста на лекот?

			Дали сте учествувале во некоја Клиничка студија за одредување на ефикасноста и безбедноста на лекот?			Total
			Да	Не	Сум слушал за нивно спроведување	
Група	Лекари	Count	75	137	35	247
		%	30,4%	55,5%	14,2%	100,0%
	Фармацевти	Count	5	82	0	87
		%	5,7%	94,3%	,0%	100,0%
Total		Count	80	219	35	334
		%	24,0%	65,6%	10,5%	100,0%

Дали сте учествувале во некоја Клиничка студија за одредување на ефикасноста и безбедноста на лекот?



Графикон 6

5.4.2 Анализа на одговорите од Образец Прашалник за лекари

7. Дали препорачувате/(препишувате) оригинални лекови? / лекари

Одговорите на лекарите на прашањето “Дали препорачувате/(препишувате) оригинални лекови?” прикажани се на табела 7. и графикон 7..

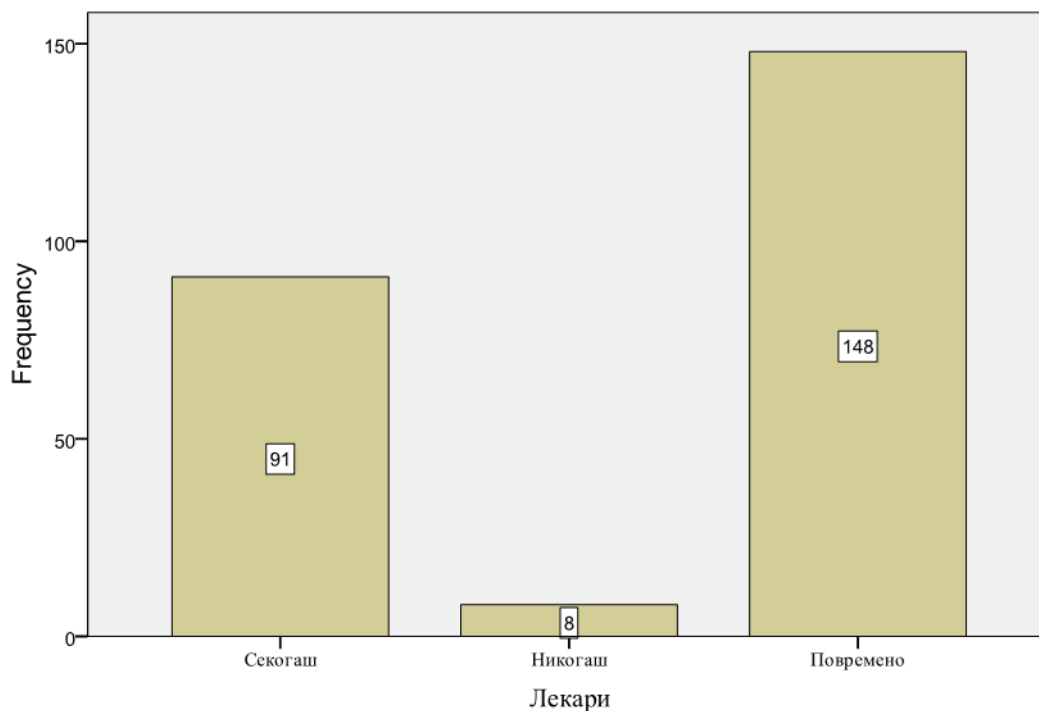
Од вкупно 247 лекари, 91(36,80%) секогаш препишувале оригинални лекови, 8(3,20%) никогаш не препишувале оригинални лекови а 148(59,90%) одговориле дека повремено препишувале оригинални лекови.

За Chi-Square Test=120,40 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика меѓу одговорите на лекарите.

Табела 7. Дали препорачувате/(препишувате) оригинални лекови?

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Секогаш	91	36,8	36,8	36,8
Никогаш	8	3,2	3,2	40,1
Повремено	148	59,9	59,9	100,0
Total	247	100,0	100,0	

Дали препорачувате/(препишувате) оригинални лекови?



Графикон 7

8. Дали претпочитате да препорачувате/(препишувате) оригинални во однос на генерички лекови? / лекари

Одговорите на лекарите на прашањето “Дали претпочитате да препорачувате/(препишувате) оригинални во однос на генерички лекови?” прикажани се на табела 7. и графикон 7..

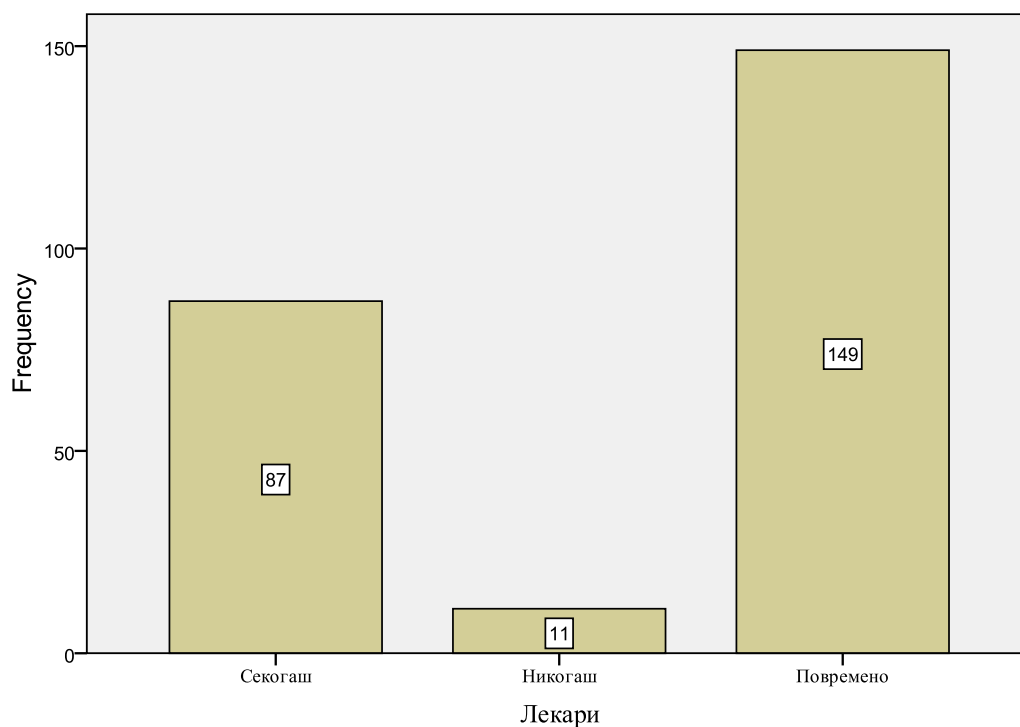
Од вкупно 247 лекари, 87(35,20%) секогаш претпочитале да препишуваат оригинални во однос на генерички лекови, 11(4,50%) никогаш не претпочитале да препишуваат оригинални во однос на генерички лекови а 149(60,30%) одговориле дека повремено претпочитале да препишуваат оригинални во однос на генерички лекови.

За Chi-Square Test=116,05 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика меѓу одговорите на лекарите.

Табела 8. Дали претпочитате да препорачувате/(препишувате) оригинални во однос на генерички лекови?

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Секогаш	87	35,2	35,2	35,2
	Никогаш	11	4,5	4,5	39,7
	Повремено	149	60,3	60,3	100,0
	Total	247	100,0	100,0	

Дали претпочитате да препорачувате/(препишувате) оригинални во однос на генерички лекови?



Графикон 8

9. Зошто претпочитате да препорачувате/(препишувате) оригинални лекови? / лекари

Одговорите на лекарите на прашањето “Зошто претпочитате да препорачувате/(препишувате) оригинални лекови?” прикажани се на табела 9. и графикон 9..

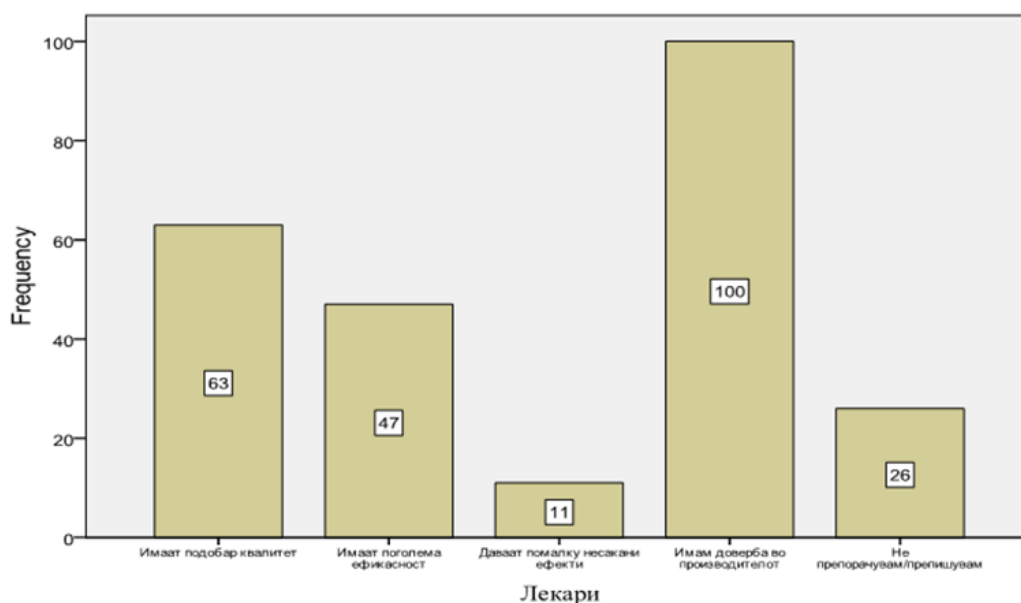
На поставеното прашање од вкупно 247 лекари, 63(25,50%) одговориле дека оригиналните лекови имаат подобар квалитет, 47(19,00%) одговориле дека оригиналните лекови имаат поголема ефикасност, 11(4,50%) одговориле дека оригиналните лекови даваат помалку несакани ефекти, 100(40,50%) одговориле дека имаат доверба во производителот а 26(10,50%) одговориле дека не претпочитале да препишуваат оригинални лекови.

За Chi-Square Test=96,62 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика меѓу одговорите на лекарите.

Табела 9. Зошто претпочитате да препорачувате/(препишувате) оригинални лекови?

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Имаат подобар квалитет	63	25,5	25,5	25,5
Имаат поголема ефикасност	47	19,0	19,0	44,5
Даваат помалку несакани ефекти	11	4,5	4,5	49,0
Имам доверба во производителот	100	40,5	40,5	89,5
Не препорачувам/препишувам	26	10,5	10,5	100,0
Total	247	100,0	100,0	

Зошто претпочитате да препорачувате/(препишувате) оригинални лекови?



Графикон 9

10. Дали тежината или карактерот на болеста има влијание на Вашата одлука да препорачате/(препишете) оригинален лек? / лекари

Одговорите на лекарите на прашањето “Дали тежината или карактерот на болеста има влијание на Вашата одлука да препорачате/(препишете) оригинален лек?” прикажани се на табела 10. и графикон 10..

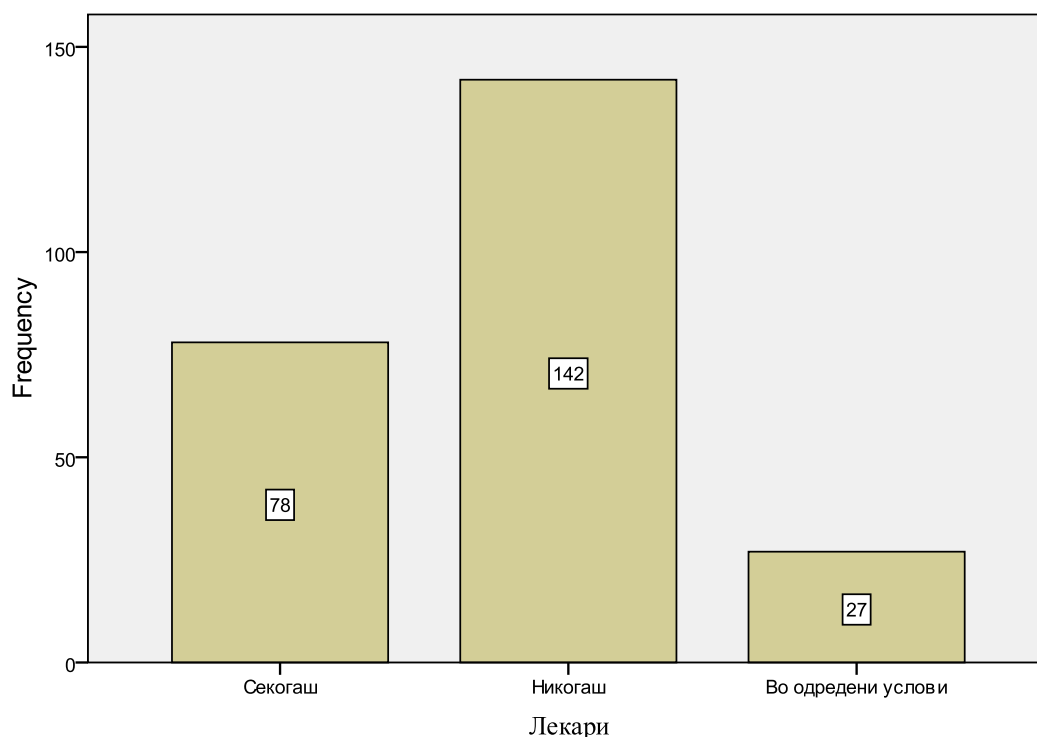
Од вкупно 247 лекари, 78(31,60%) одговориле дека тежината или карактерот на болеста секогаш има влијание да препишуваат оригинален лек, 142(57,50%) одговориле дека тежината или карактерот на болеста никогаш нема влијание да препишуваат оригинален лек а 27(10,90%) одговориле дека во одредени услови тежината или карактерот на болеста има влијание да препишуваат оригинален лек.

За Chi-Square Test=80,66 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика меѓу одговорите на лекарите.

Табела 10. Дали тежината или карактерот на болеста има влијание на Вашата одлука да препорачате/(препишете) оригинален лек?

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Секогаш	78	31,6	31,6	31,6
	Никогаш	142	57,5	57,5	89,1
	Во одредени услови	27	10,9	10,9	100,0
	Total	247	100,0	100,0	

Дали тежината или карактерот на болеста има влијание на Вашата одлука да препорачате/(препишете) оригинален лек?



Графикон 10

11. Дали Вашето лично искуство има влијание на Вашата одлука да препорачате/(препишете) оригинален или генерички лек?

Одговорите на лекарите на прашањето “Дали Вашето лично искуство има влијание на Вашата одлука да препорачате/(препишете) оригинален или генерички лек?” прикажани се на табела 11. и графикон 11..

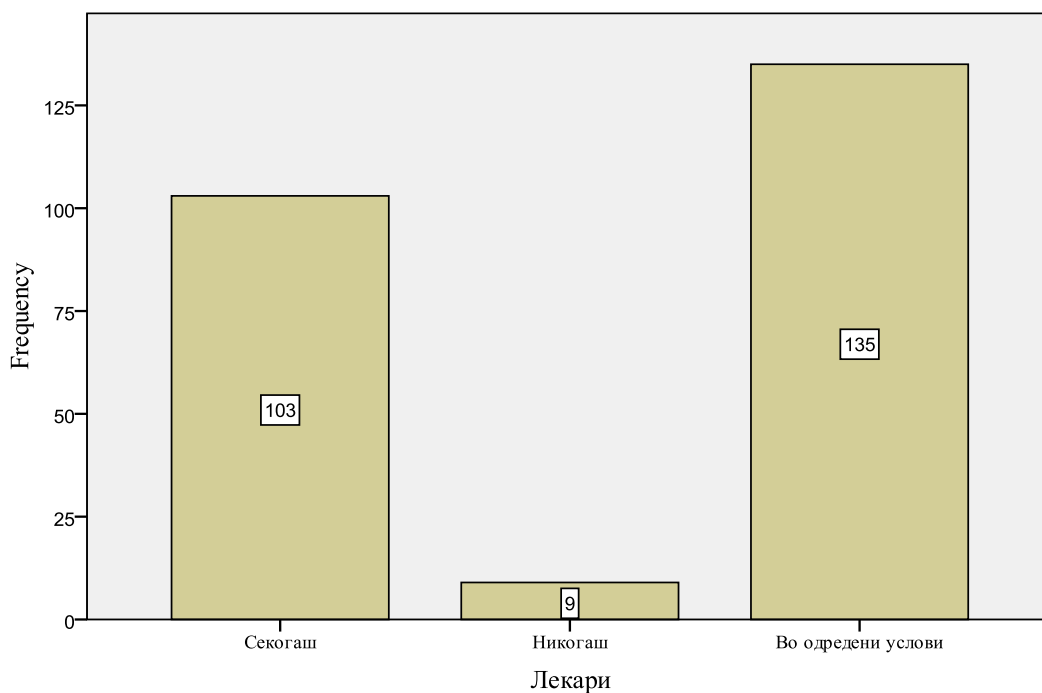
Од вкупно 247 лекари, 103(41,70%) одговориле дека личното искуство секогаш има влијание на одлуката да препишуваат оригинален или генерички лек, 9(3,60%) одговориле дека личното искуство никогаш нема влијание на одлуката да препишуваат оригинален или генерички лек а 135(54,70%) одговориле дека личното искуство во одредени услови има влијание на одлуката да препишуваат оригинален или генерички лек.

За Chi-Square Test=104,19 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика меѓу одговорите на лекарите.

Табела 11. Дали Вашето лично искуство има влијание на Вашата одлука да препорачате/(препишете) оригинален или генерички лек?

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Секогаш	103	41,7	41,7	41,7
Никогаш	9	3,6	3,6	45,3
Во одредени услови	135	54,7	54,7	100,0
Total	247	100,0	100,0	

Дали Вашето лично искуство има влијание на Вашата одлука да препорачате/(препишете) оригинален или генерички лек?



Графикон 11

12. Дали претпочитате да препорачувате/(препишувате) одредени генерички лекови?

Одговорите на лекарите на прашањето “Дали претпочитате да препорачувате/(препишувате) одредени генерички лекови?” прикажани се на табела 12. и графикон 12..

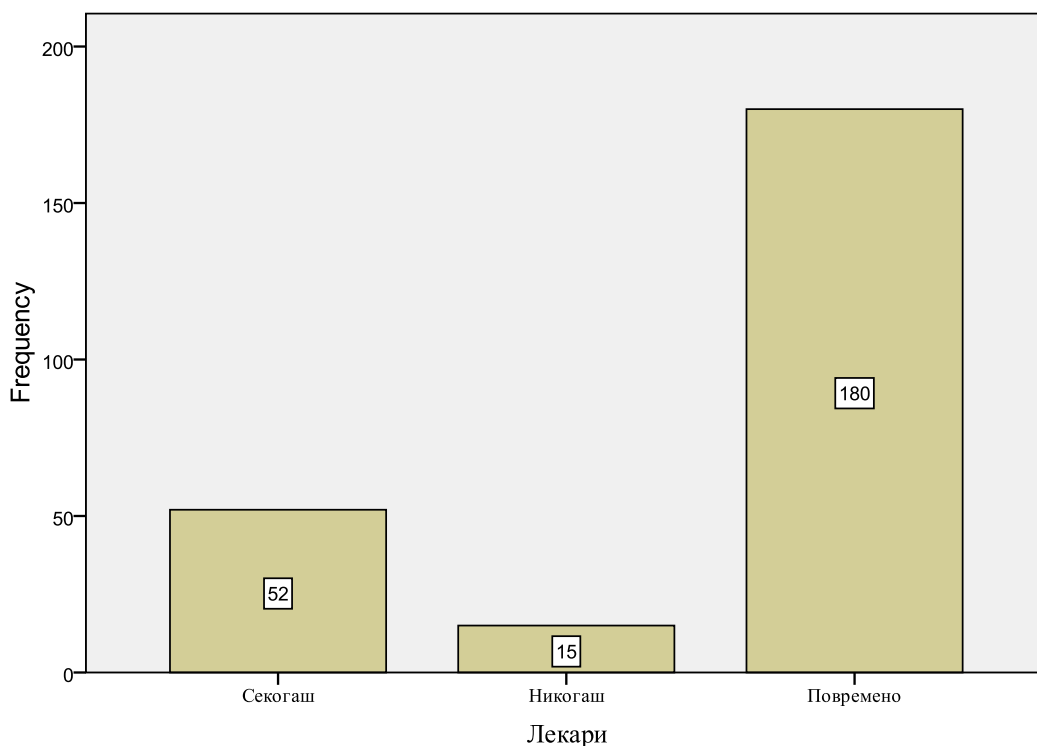
Од вкупно 247 лекари, 52(21,10%) одговориле дека секогаш претпочитале да препишуваат генерички лекови, 15(6,10%) одговориле дека никогаш не претпочитале да препишуваат генерички лекови а 180(72,90%) одговориле дека повремено претпочитале да препишуваат генерички лекови.

За Chi-Square Test=182,10 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика меѓу одговорите на лекарите.

Табела 12. Дали претпочитате да препорачувате/(препишувате) одредени генерички лекови?

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Секогаш	52	21,1	21,1	21,1
	Никогаш	15	6,1	6,1	27,1
	Повремено	180	72,9	72,9	100,0
	Total	247	100,0	100,0	

Дали претпочитате да препорачувате/(препишувате) одредени генерички лекови?



Графикон 12

13. Зошто претпочитате да ги препорачувате/(препишувате) тие генерички лекови?

Одговорите на лекарите на прашањето “Зошто претпочитате да ги препорачувате/(препишувате) тие генерички лекови?” прикажани се на табела 13. и графикон 13..

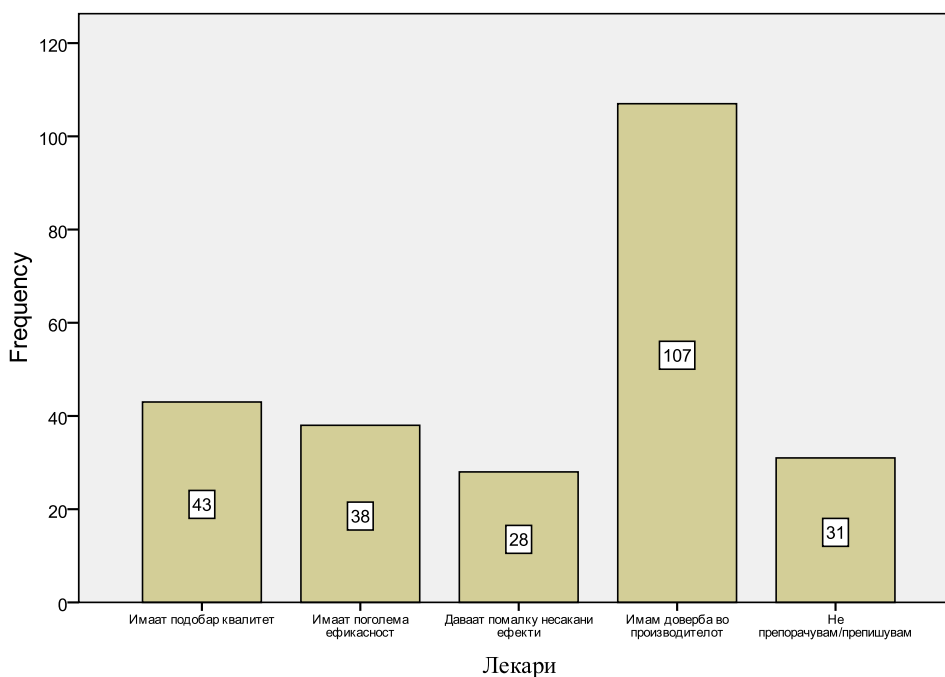
На поставеното прашање од вкупно 247 лекари, 43(17,40%) одговориле дека генеричките лекови имаат подобар квалитет, 38(15,40%) одговориле дека генеричките лекови имаат поголема ефикасност, 28(11,30%) одговориле дека генеричките лекови даваат помалку несакани ефекти, 107(43,30%) одговориле дека имаат доверба во производителот а 31(12,60%) одговориле дека не претпочитале да препишуваат генерички лекови.

За Chi-Square Test=86,75 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика меѓу одговорите на лекарите.

Табела 13. Зошто претпочитате да ги препорачувате/(препишувате) тие генерички лекови?

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Имаат подобар квалитет	43	17,4	17,4	17,4
Имаат поголема ефикасност	38	15,4	15,4	32,8
Даваат помалку несакани ефекти	28	11,3	11,3	44,1
Имам доверба во производителот	107	43,3	43,3	87,4
Не препорачувам/препишувам	31	12,6	12,6	100,0
Total	247	100,0	100,0	

Зошто претпочитате да ги препорачувате/(препишувате) тие генерички лекови?



Графикон 13

5.4.3 Компаративна анализа на одговорите од Образез Прашалник за лекари/фармацевти:

14. Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови?

Одговорите на прашањето “Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови?” прикажани се на табела 14. и графикон 14..

Од вкупно 247 лекари, 151(61,10%) одговориле дека генеричките лекови се ефикасни, 94(38,10%) одговориле дека генеричките лекови се делумно ефикасни а 2(0,80%) одговориле дека генеричките лекови се неефикасни.

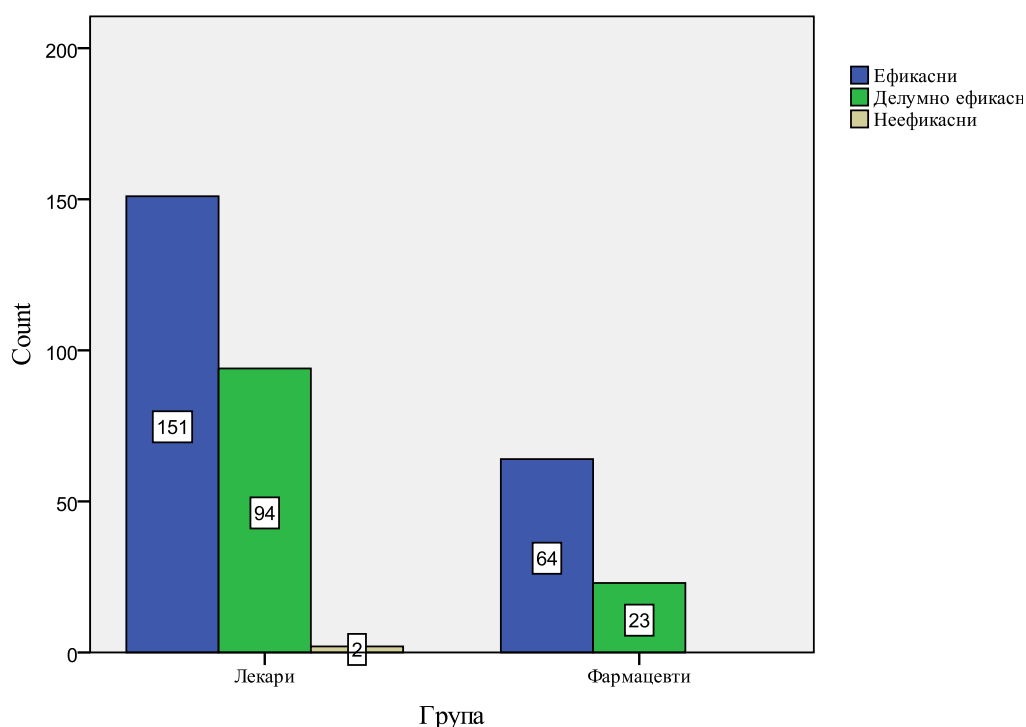
Од вкупно 87 фармацевти, 64(73,60%) одговориле дека генеричките лекови се ефикасни а 23(26,40%) одговориле дека генеричките лекови се делумно ефикасни.

За Fisher's Exact Test=4,35 и $p > 0,05$ ($p = 0,127$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,119-0,136/ нема значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 14. Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови?

			Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови?			Total
			Ефикасни	Делумно ефикасни	Неефикасни	
Група	Лекари	Count	151	94	2	247
		%	61,1%	38,1%	,8%	100,0%
	Фармацевти	Count	64	23	0	87
		%	73,6%	26,4%	,0%	100,0%
Total		Count	215	117	2	334
		%	64,4%	35,0%	,6%	100,0%

Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови?



Графикон 14

15. Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови во однос на оригиналните лекови?

Одговорите на прашањето “Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови во однос на оригиналните лекови?” прикажани се на табела 15. и графикон 15.

Од вкупно 247 лекари, 117(47,40%) одговориле дека генеричките лекови се еднакво ефикасни како и оригиналните лекови, 109(44,10%) одговориле дека генеричките лекови се помалку ефикасни во однос на оригиналните лекови а 21(8,50%) одговориле дека терапевтската ефикасност на генеричките лекови во однос на оригиналните лекови е неспоредлива.

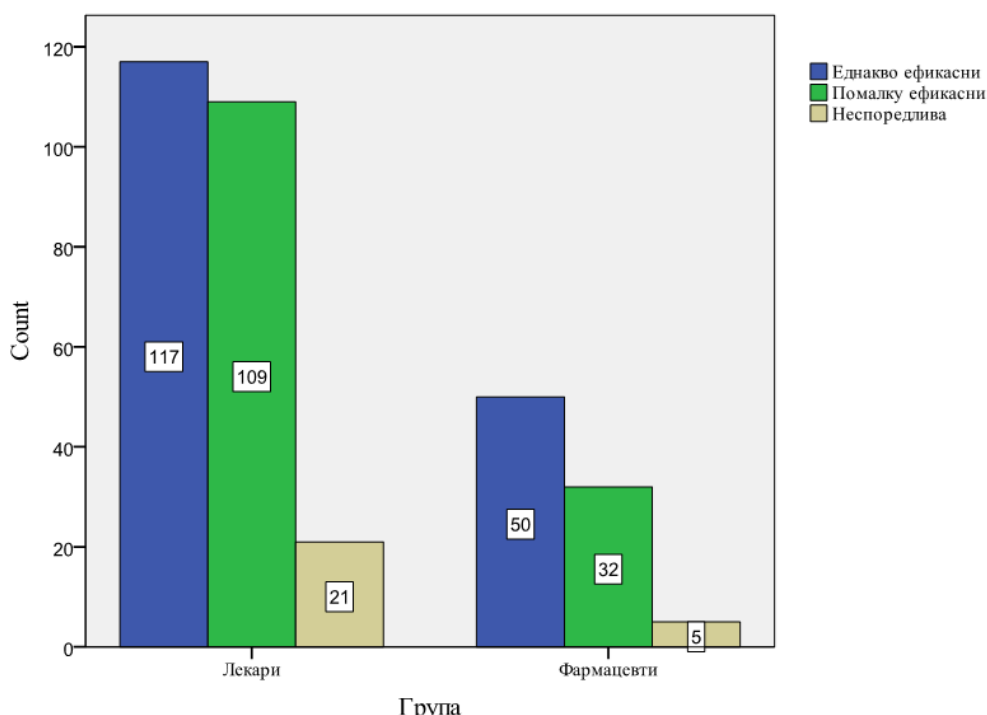
Од вкупно 87 фармацевти, 50(57,50%) одговориле дека генеричките лекови се еднакво ефикасни како и оригиналните лекови, 32(36,80%) одговориле дека генеричките лекови се помалку ефикасни во однос на оригиналните лекови а 5(5,70%) одговориле дека терапевтската ефикасност на генеричките лекови во однос на оригиналните лекови е неспоредлива.

За Pearson Chi-Square=2,76 и $p>0,05$ ($p=0,250$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,239-0,261/ нема значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 15. Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови во однос на оригиналните лекови?

			Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови во однос на оригиналните лекови?			Total
			Еднакво ефикасни	Помалку ефикасни	Неспоредлива	
Група	Лекари	Count	117	109	21	247
		%	47,4%	44,1%	8,5%	100,0%
	Фармацевти	Count	50	32	5	87
		%	57,5%	36,8%	5,7%	100,0%
Total		Count	167	141	26	334
		%	50,0%	42,2%	7,8%	100,0%

Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови во однос на оригиналните лекови?



Графикон 15

16. Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови од различни производители?

Одговорите на прашањето “Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови од различни производители?” прикажани се на табела 16. и графикон 16..

Од вкупно 247 лекари, 78(31,60%) одговориле дека терапевтската ефикасност на генеричките лекови од различни производители е еднакво ефикасна, 100(40,50%) одговориле дека е помалку ефикасна а 69(27,90%) одговориле дека терапевтската ефикасност на генеричките лекови од различни производители е неспоредлива.

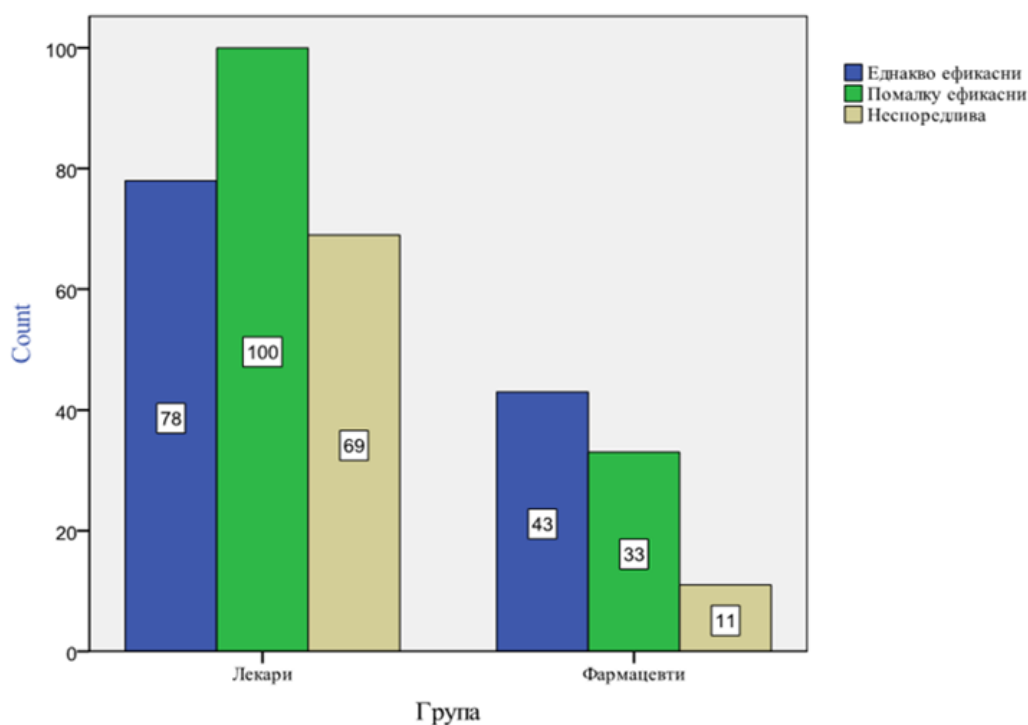
Од вкупно 87 фармацевти, 43(49,40%) одговориле дека терапевтската ефикасност на генеричките лекови од различни производители е еднакво ефикасна, 33(37,90%) одговориле дека терапевтската ефикасност на генеричките лекови од различни производители е помалку ефикасна а 11(12,60%) одговориле дека терапевтската ефикасност на генеричките лекови од различни производители е неспоредлива.

За Pearson Chi-Square=12,04 и $p < 0,01$ ($p = 0,003$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,001-0,004/ постои значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите

Табела 16. Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови од различни производители?

			Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови од различни производители?			Total
			Еднакво ефикасни	Помалку ефикасни	Неспоредлива	
Група	Лекари	Count	78	100	69	247
		%	31,6%	40,5%	27,9%	100,0%
	Фармацевти	Count	43	33	11	87
		%	49,4%	37,9%	12,6%	100,0%
Total		Count	121	133	80	334
		%	36,2%	39,8%	24,0%	100,0%

Како ја оценувате терапевтската ефикасност на генеричките лекови од различни производители?



Графикон 16

17. Како ја оценувате примената на генеричките лекови од аспект на безбедност (појава на несакани ефекти)?

Одговорите на прашањето “Како ја оценувате примената на генеричките лекови од аспект на безбедност (појава на несакани ефекти)?” прикажани се на табела 17. и графикон 17..

Од вкупно 247 лекари, 107(43,30%) одговориле дека примената на генеричките лекови од аспект на безбедност е безбедна, 131(53,00%) одговориле дека примената на генеричките лекови од аспект на безбедност е делумно безбедна а 9(3,60%) одговориле дека примената на генеричките лекови од аспект на безбедност е небезбедна.

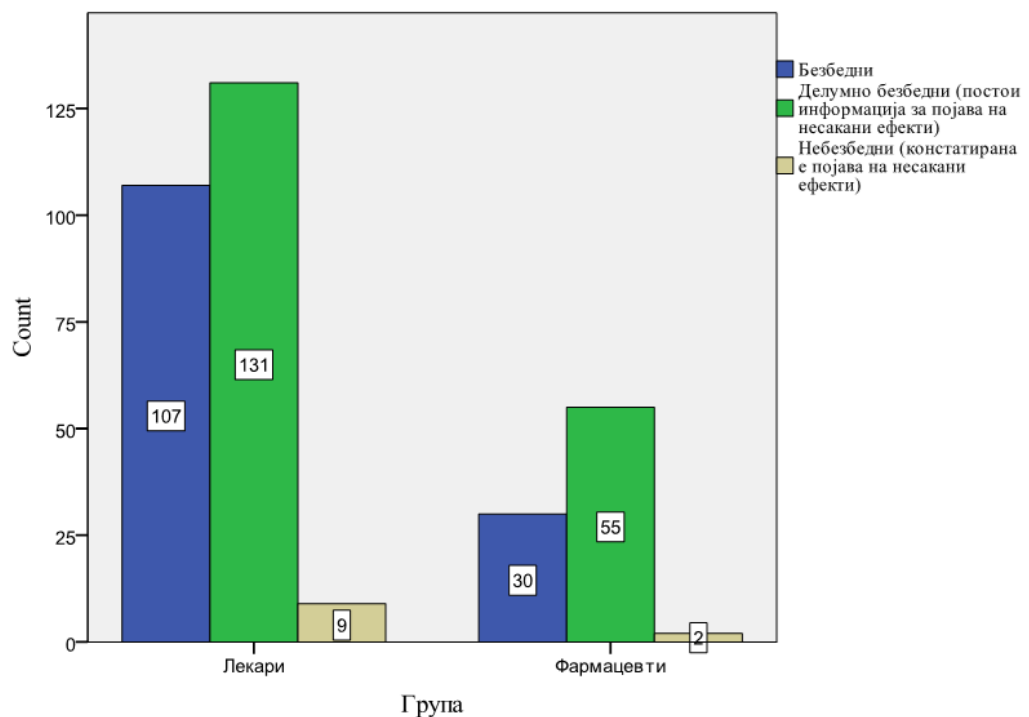
Од вкупно 87 фармацевти, 30(34,50%) одговориле дека примената на генеричките лекови од аспект на безбедност е безбедна, 55(63,20%) одговориле дека примената на генеричките лекови од аспект на безбедност е делумно безбедна а 2(2,30%) одговориле дека примената на генеричките лекови од аспект на безбедност е небезбедна.

За Fisher's Exact Test=2,61 и $p>0,05(p=0,263)$ /Monte Carlo Sig.99%CI:0,252-0,275/ нема значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 17. Како ја оценувате примената на генеричките лекови од аспект на безбедност (појава на несакани ефекти)?

			Како ја оценувате примената на генеричките лекови од аспект на безбедност (појава на несакани ефекти)?			Total
			Безбедни	Делумно безбедни	Небезбедни	
Група	Лекари	Count	107	131	9	247
		%	43,3%	53,0%	3,6%	100,0%
	Фармацевти	Count	30	55	2	87
		%	34,5%	63,2%	2,3%	100,0%
Total		Count	137	186	11	334
		%	41,0%	55,7%	3,3%	100,0%

Како ја оценувате примената на генеричките лекови од аспект на безбедност (појава на несакани ефекти)?



Графикон 17

18. Како ја оценувате безбедноста при примената на генеричките лекови (појава на несакани ефекти) во споредба со оригиналните?

Одговорите на прашањето “Како ја оценувате безбедноста при примената на генеричките лекови (појава на несакани ефекти) во споредба со оригиналните?” прикажани се на табела 18. и графикон 18..

Од вкупно 247 лекари, 132(53,40%) одговориле дека примената на генеричките лекови (појава на несакани ефекти) е еднакво безбедна во споредба со оригиналните, 94(38,10%) одговориле дека примената на генеричките лекови (појава на несакани ефекти) е помалку безбедна, а 21(8,50%) одговориле дека примената на генеричките лекови (појава на несакани ефекти) е неспоредлива во споредба со оригиналните.

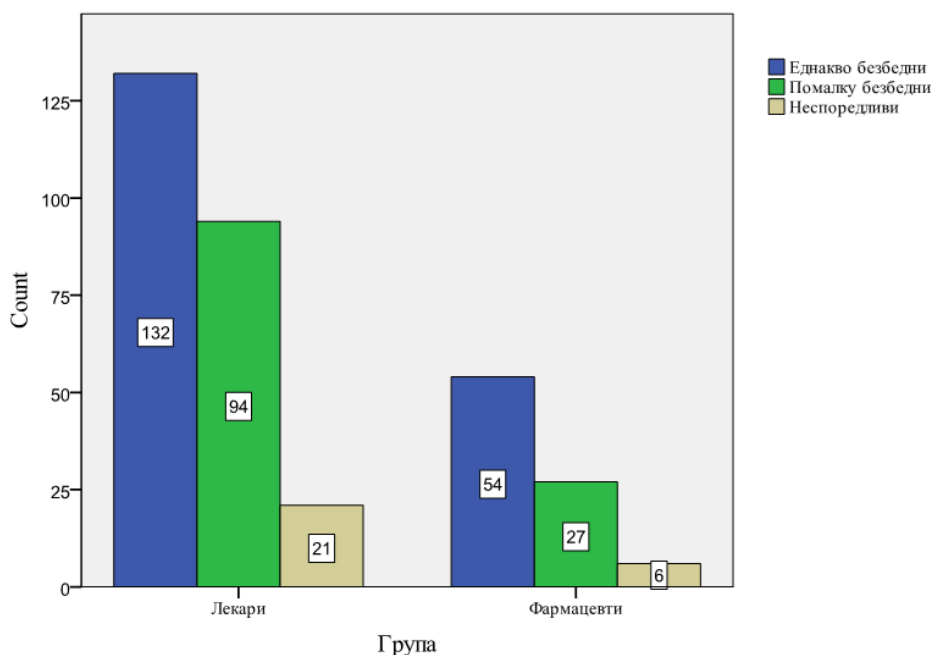
Од вкупно 87 фармацевти, 54(62,10%) одговориле дека примената на генеричките лекови (појава на несакани ефекти) е еднакво безбедна во споредба со оригиналните, 27(31,00%) одговориле дека примената на генеричките лекови (појава на несакани ефекти) е помалку безбедна, а 6(6,90%) одговориле дека примената на генеричките лекови (појава на несакани ефекти) е неспоредлива во споредба со оригиналните.

За Pearson Chi-Square=1,94 и $p > 0,05$ ($p = 0,401$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,388-0,414/ нема значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 18. Како ја оценувате безбедноста при примената на генеричките лекови (појава на несакани ефекти) во споредба со оригиналните?

			Како ја оценувате безбедноста при примената на генеричките лекови(појава на несакани ефекти) во споредба со оригиналните?			Total
			Еднакво безбедни	Помалку безбедни	Неспоредливи	
Група	Лекари	Count	132	94	21	247
		%	53,4%	38,1%	8,5%	100,0%
	Фармацевти	Count	54	27	6	87
		%	62,1%	31,0%	6,9%	100,0%
Total		Count	186	121	27	334
		%	55,7%	36,2%	8,1%	100,0%

Како ја оценувате безбедноста при примената на генеричките лекови (појава на несакани ефекти) во споредба со оригиналните?



Графикон18

19. Како ја оценувате безбедноста при примената (појава на несакани ефекти) на генеричките лекови од различни производители?

Одговорите на прашањето “Како ја оценувате безбедноста при примената (појава на несакани ефекти) на генеричките лекови од различни производители?” прикажани се на табела 19. и графикон 19..

Од вкупно 247 лекари, 98(39,70%) одговориле дека примената (појава на несакани ефекти) на генеричките лекови од различни производители е еднакво безбедна, 112(45,30%) одговориле дека примената е помалку безбедна, а 37(15,00%) одговориле дека појавата на несакани ефекти е неспоредлива.

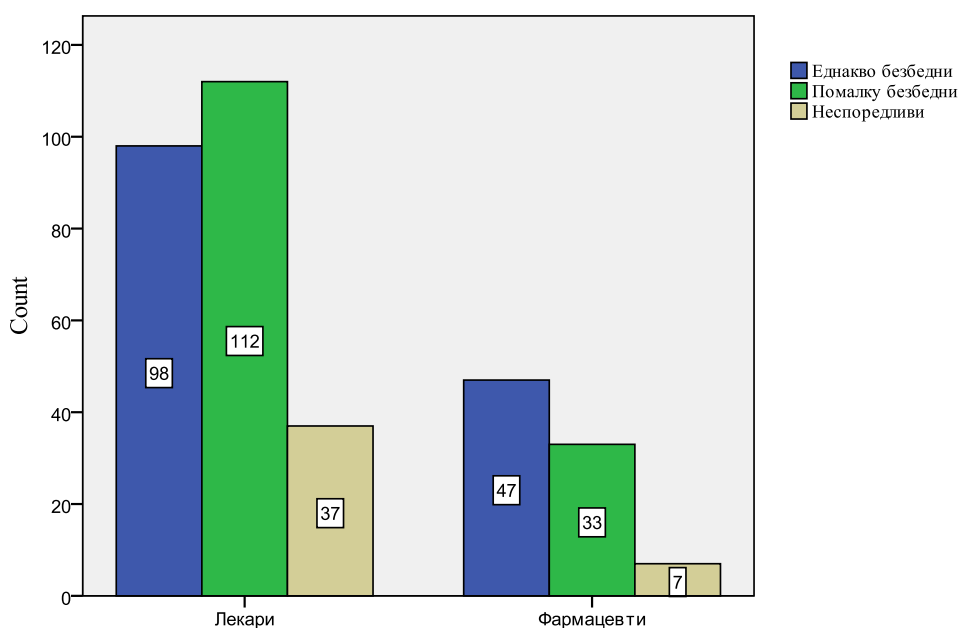
Од вкупно 87 фармацевти, 47(54,00%) одговориле дека примената (појава на несакани ефекти) на генеричките лекови од различни производители е еднакво безбедна, 33(37,90%) одговориле дека примената е помалку безбедна а 7(8,00%) одговориле дека појавата на несакани ефекти е неспоредлива.

За Pearson Chi-Square=6,21 и $p < 0,05$ ($p = 0,042$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,037-0,047/ постои значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 19. Како ја оценувате безбедноста при примената (појава на несакани ефекти) на генеричките лекови од различни производители?

			Како ја оценувате безбедноста при примената (појава на несакани ефекти) на генеричките лекови од различни производители?			Total
			Еднакво безбедни	Помалку безбедни	Неспоредливи	
Група	Лекари	Count	98	112	37	247
		%	39,7%	45,3%	15,0%	100,0%
	Фармацевти	Count	47	33	7	87
		%	54,0%	37,9%	8,0%	100,0%
Total		Count	145	145	44	334
		%	43,4%	43,4%	13,2%	100,0%

Како ја оценувате безбедноста при примената (појава на несакани ефекти) на генеричките лекови од различни производители?



Графикон 19

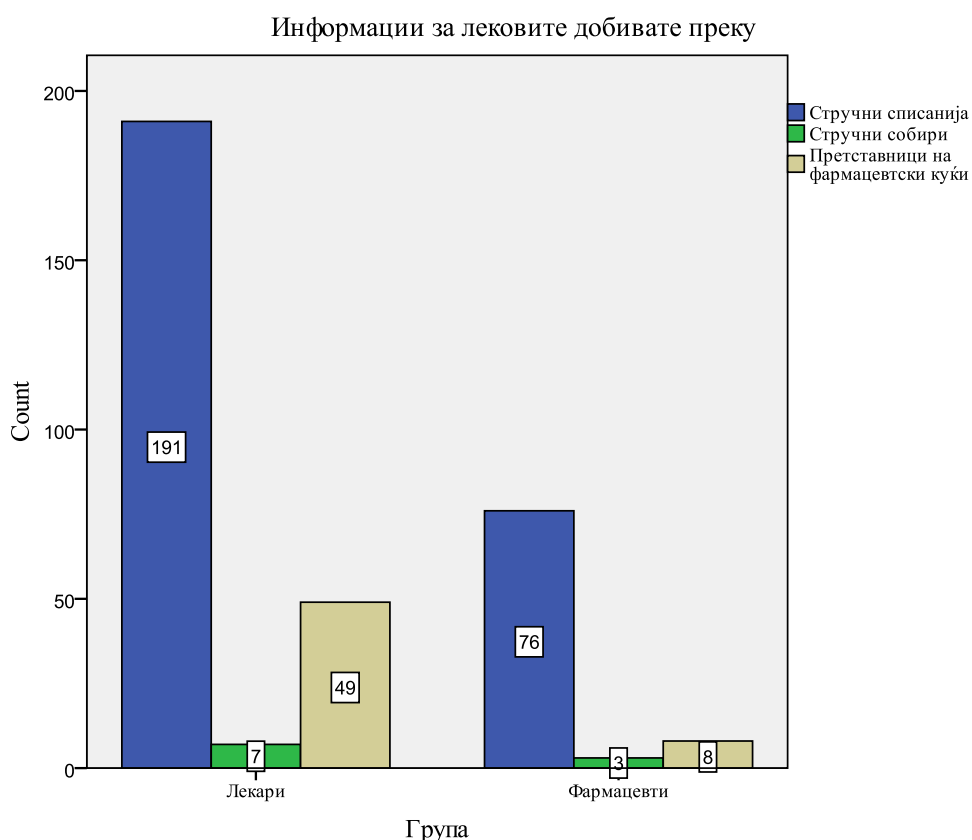
20. Информации за лековите добивате преку

Одговорите на прашањето “Информации за лековите добивате преку” прикажани се на табела 20. и графикон 20..

Од вкупно 247 лекари, 191(77,30%) одговориле дека информации за лековите добивале преку стручни списанија, 7(2,8%) одговориле дека информации за лековите добивале преку стручни собири а 49(19,80%) одговориле дека информации за лековите добивале преку претставници на фармацевтски куќи. Од вкупно 87 фармацевти, 76(87,40%) одговориле дека информации за лековите добивале преку стручни списанија, 3(3,4%) одговориле дека информации за лековите добивале преку стручни собири а 8(9,20%) одговориле дека информации за лековите добивале преку претставници на фармацевтски куќи. За Fisher's Exact Test=5,49 и $p > 0,05$ ($p = 0,059$)/Monte Carlo Sig.99% CI:0,053-0,065/ нема значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 20. Информации за лековите добивате преку

			Информации за лековите добивате преку			Total
			Стручни списанија	Стручни собири	Претставници на фармацевтски куќи	
Група	Лекари	Count	191	7	49	247
		%	77,3%	2,8%	19,8%	100,0%
	Фармацевти	Count	76	3	8	87
		%	87,4%	3,4%	9,2%	100,0%
Total		Count	267	10	57	334
		%	79,9%	3,0%	17,1%	100,0%



Графикон 20

21. Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек влијание има Вашето претходно искуство позитивно/негативно со тој лек?

Одговорите на прашањето “Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек влијание има Вашето претходно искуство (позитивно/негативно) со тој лек?” прикажани се на табела 21. и графикон 21.

Од вкупно 247 лекари, 51(20,60%) одговориле дека на одлука за препишување има влијание претходното искуство со тој лек, 75(30,40%) одговориле дека на одлука за препишување нема влијание претходното искуство, а 121(49,00%) одговориле дека на одлука за препишување делумно има влијание претходното искуство со тој лек.

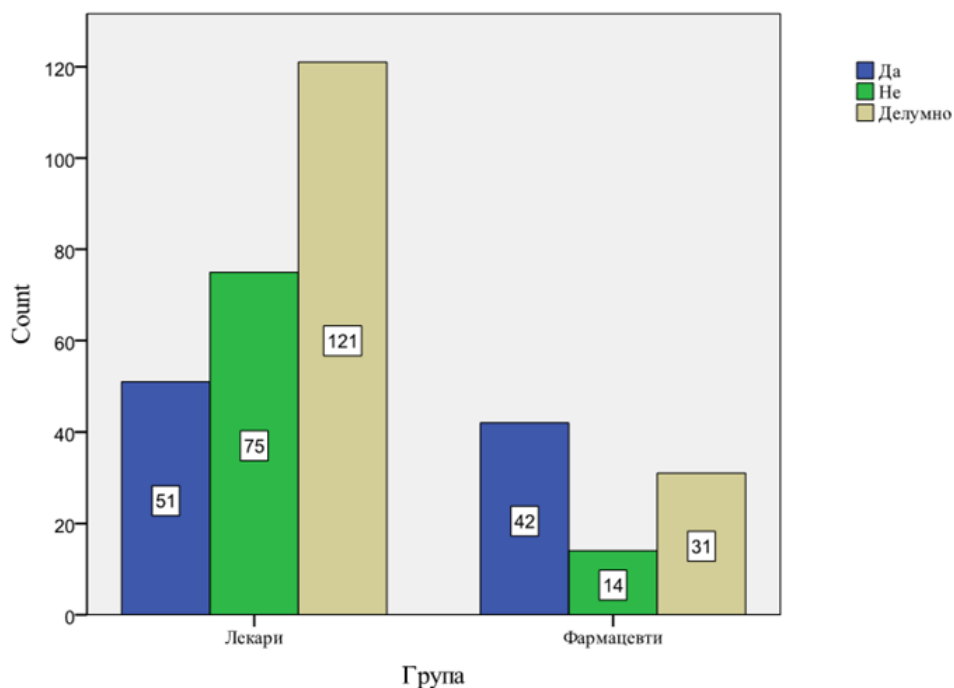
Од вкупно 87 фармацевти, 42(48,30%) одговориле дека на одлука за издавање на одреден генерички или оригинален лек има влијание претходното искуство со тој лек, 14(16,10%) одговориле дека на одлука за издавање нема влијание претходното искуство, а 31(35,60%) одговориле дека на одлука за издавање делумно влијание има претходното искуство со тој лек.

За Pearson Chi-Square=25,08 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 21. Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек влијание има Вашето претходно искуство со тој лек?

			Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек влијание има Вашето претходно искуство со тој лек?			Total
			Да	Не	Делумно	
Група	Лекари	Count	51	75	121	247
		%	20,6%	30,4%	49,0%	100,0%
	Фармацевти	Count	42	14	31	87
		%	48,3%	16,1%	35,6%	100,0%
Total		Count	93	89	152	334
		%	27,8%	26,6%	45,5%	100,0%

Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек влијание има Вашето претходно искуство (позитивно/негативно) со тој лек?



Графикон 21

22. Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек, влијание има барањето на пациентот?

Одговорите на прашањето “Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек, влијание има барањето на пациентот?” прикажани се на табела 21. и графикон 21..

Од вкупно 247 лекари, 60(24,30%) одговориле дека на одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек влијание има барањето на пациентот, 82(33,20%) одговориле дека на одлуката нема влијание барањето, а 105(42,50%) одговориле дека на одлука делумно влијание има барањето.

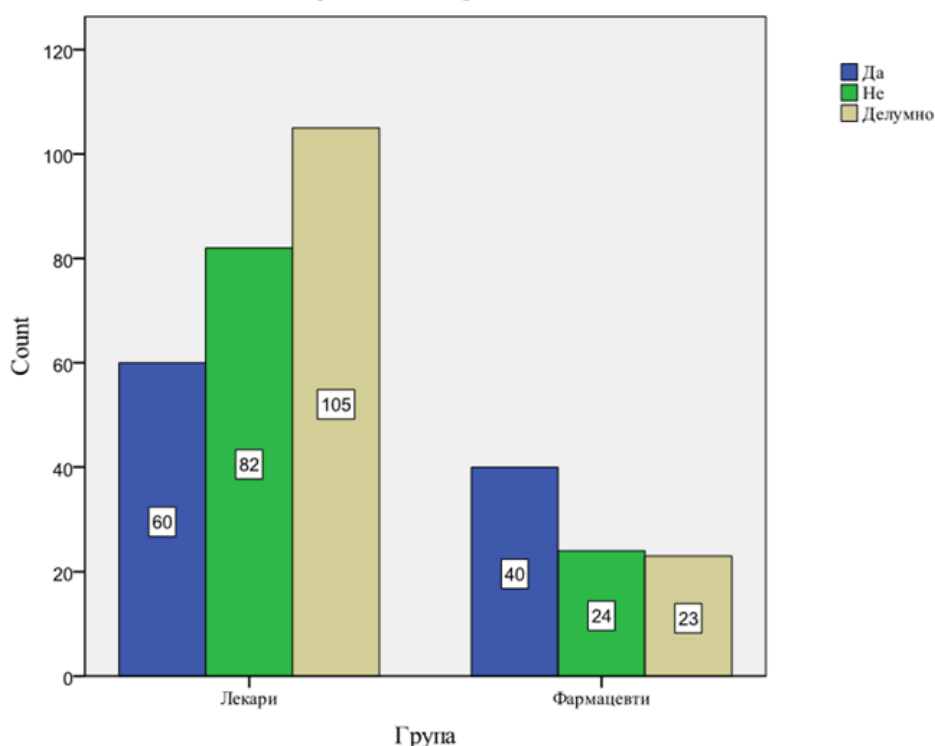
Од вкупно 87 фармацевти, 40(46,00%) одговориле дека на одлука за издавање на одреден лек влијание има барањето на пациентот, 24(27,60%) одговориле дека на одлуката нема влијание барањето на пациентот а 23(26,40%) одговориле дека на одлука за препишување, делумно влијание има барањето на пациентот.

За Pearson Chi-Square=15,08 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$)/Monte Carlo Sig.99% CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 22. Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек, влијание има барањето на пациентот?

			Дали на Вашата одлука за препишување на одреден лек, влијание има барањето на пациентот?			Total
			Да	Не	Делумно	
Група	Лекари	Count	60	82	105	247
		%	24,3%	33,2%	42,5%	100,0%
	Фармацевти	Count	40	24	23	87
		%	46,0%	27,6%	26,4%	100,0%
Total		Count	100	106	128	334
		%	29,9%	31,7%	38,3%	100,0%

Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек, влијание има барањето на пациентот?



Графикон 22

23. Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек, влијание има довербата или соработката со производителот на тој лек?

Одговорите на прашањето “Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек, влијание има довербата или соработката со производителот на тој лек?” прикажани се на табела 23. и графикон 23..

Од вкупно 247 лекари, 65(26,30%) одговориле дека на одлуката за препишување на одреден генерички или оригинален лек влијание има довербата или соработката со производителот на тој лек, 74(30,00%) одговориле дека на одлуката за препишување на одреден генерички или оригинален лек нема влијание довербата или соработката со производителот на тој лек а 108(43,70%) одговориле дека на одлуката за препишување на одреден генерички или оригинален лек делумно влијание има довербата или соработката со производителот на тој лек.

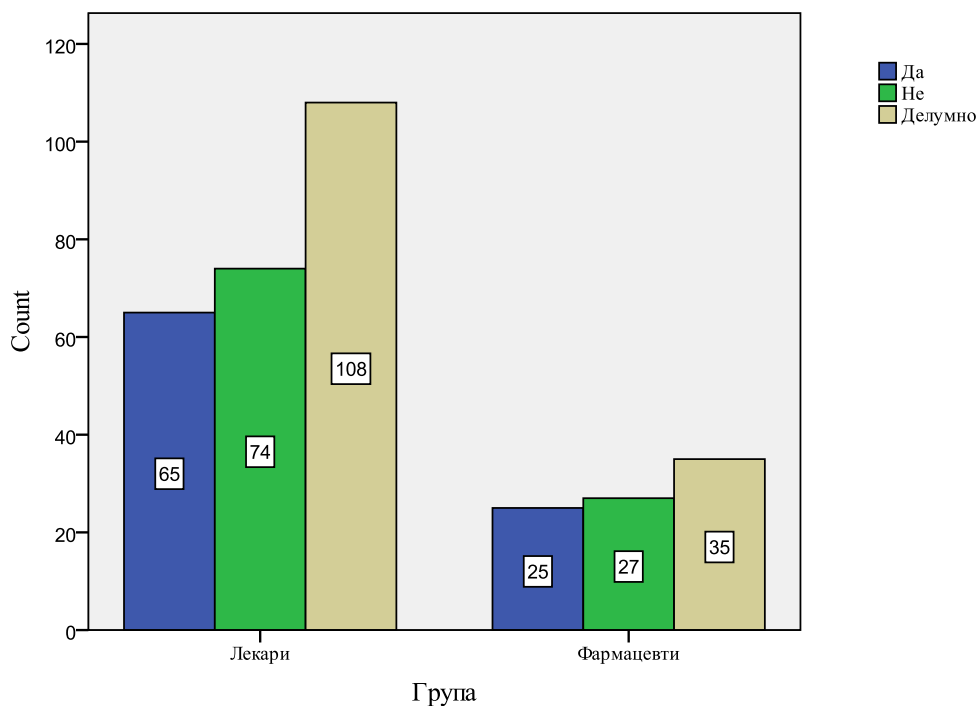
Од вкупно 87 фармацевти, 25(28,70%) одговориле дека на одлуката за препишување на одреден генерички или оригинален лек влијание има довербата или соработката со производителот на тој лек, 27(31,00%) одговориле дека на одлуката за препишување на одреден генерички или оригинален лек нема влијание довербата или соработката со производителот на тој лек а 35(40,20%) одговориле дека на одлуката за препишување на одреден генерички или оригинален лек делумно влијание има довербата или соработката со производителот на тој лек.

За Pearson Chi-Square=0,35 и $p > 0,05$ ($p = 0,854$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,845-0,863/ постои значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 23. Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек, влијание има довербата или соработката со производителот на тој лек?

			Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек, влијание има довербата или соработката со производителот на тој лек?			Total
			Да	Не	Делумно	
Група	Лекари	Count	65	74	108	247
		%	26,3%	30,0%	43,7%	100,0%
	Фармацевти	Count	25	27	35	87
		%	28,7%	31,0%	40,2%	100,0%
Total		Count	90	101	143	334
		%	26,9%	30,2%	42,8%	100,0%

Дали на Вашата одлука за препишување на одреден генерички или оригинален лек, влијание има довербата или соработката со производителот на тој лек?



Графикон 23

24. Дали сметате дека сте доволно едуцирани/ информирани за квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови?

Одговорите на прашањето “Дали сметате дека сте доволно едуцирани/ информирани за квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови?” прикажани се на табела 24. и графикон 24..

Од вкупно 247 лекари, 49(19,80%) одговориле дека доволно се едуцирани/ информирани за квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови, 22(8,90%) одговориле дека не се доволно едуцирани/информирани за квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови а 176(71,30%) одговориле дека потребно е постојано да сум информиран и едуциран за квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови.

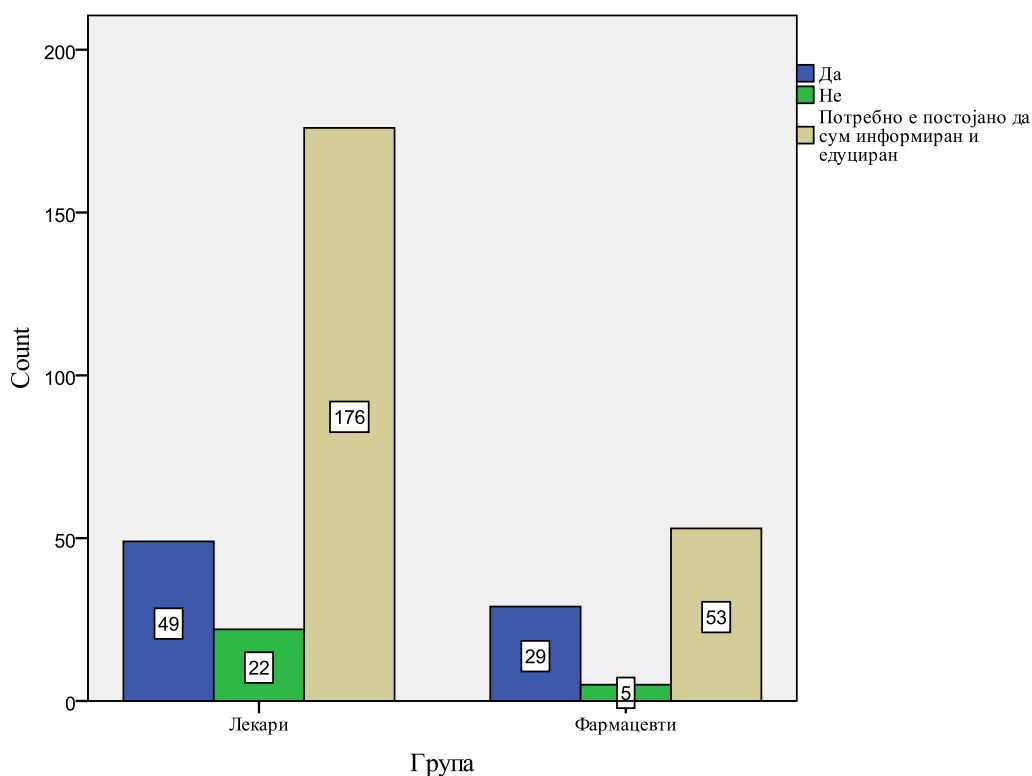
Од вкупно 87 фармацевти, 29(33,30%) одговориле дека доволно се едуцирани/ информирани за квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови, 5(5,70%) одговориле дека не се доволно едуцирани/информирани за квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови а 53(60,90%) одговориле дека потребно е постојано да сум информиран и едуциран за квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови.

За Pearson Chi-Square=6,82 и $p < 0,05$ ($p = 0,029$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,025-0,033/ постои значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 24. Дали сметате дека сте доволно едуцирани/ информирани за квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови?

			Дали сметате дека сте доволно едуцирани/ информирани за квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови?			Total
			Да	Не	Потребно е постојано да сум информиран и едуциран	
Група	Лекари	Count	49	22	176	247
		%	19,8%	8,9%	71,3%	
	Фармацевти	Count	29	5	53	87
		%	33,3%	5,7%	60,9%	
Total		Count	78	27	229	334
		%	23,4%	8,1%	68,6%	

Дали сметате дека сте доволно едуцирани/ информирани за квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови?



Графикон 24

25. Дали сметате дека Ви се потребни дополнителни информации од спроведени Клинички студии за препорачување (препишување) на генерички лекови?

Одговорите на прашањето “Дали сметате дека Ви се потребни дополнителни информации од спроведени Клинички студии за препорачување (препишување) на генерички лекови?” прикажани се на табела 25. и графикон 25.

Од вкупно 247 лекари, 93(37,70%) одговориле дека им се потребни дополнителни информации, 12(4,90%) одговориле дека не им се потребни дополнителни информации, а 142(57,50%) одговориле дека потребно е постојано да се информирани за спроведени Клинички студии

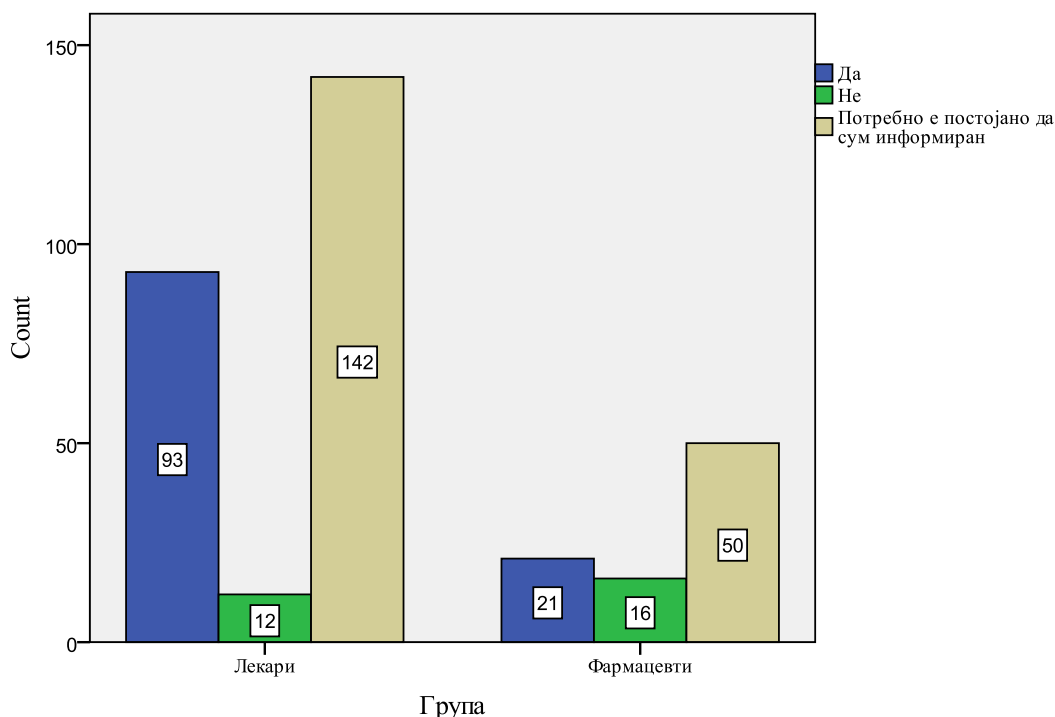
Од вкупно 87 фармацевти, 21(24,10%) одговориле дека им се потребни дополнителни информации, 16(18,40%) одговориле дека не им се потребни дополнителни информации, а 50(57,50%) одговориле дека потребно е постојано да се информирани за спроведени Клинички студии

За Pearson Chi-Square=17,50 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$)/Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,001/постои значајна разлика во одговорите помеѓу лекарите и фармацевтите.

Табела 25. Дали сметате дека Ви се потребни дополнителни информации од спроведени Клинички студии за препорачување (препишување) на генерички лекови?

			Дали сметате дека Ви се потребни дополнителни информации од спроведени Клинички студии за препорачување (препишување) на генерички лекови?			Total
			Да	Не	Потребно е постојано да сум информиран	
Група	Лекари	Count	93	12	142	247
		%	37,7%	4,9%	57,5%	100,0%
	Фармацевти	Count	21	16	50	87
		%	24,1%	18,4%	57,5%	100,0%
Total		Count	114	28	192	334
		%	34,1%	8,4%	57,5%	100,0%

Дали сметате дека Ви се потребни дополнителни информации од спроведени Клинички студии за препорачување (препишување) на генерички лекови?



Графикон 25

26. Во кое ниво на здравствена заштита работите?

Одговорите на лекарите на прашањето “Во кое ниво на здравствена заштита работите?” прикажани се на табела 26. и графикон 26..

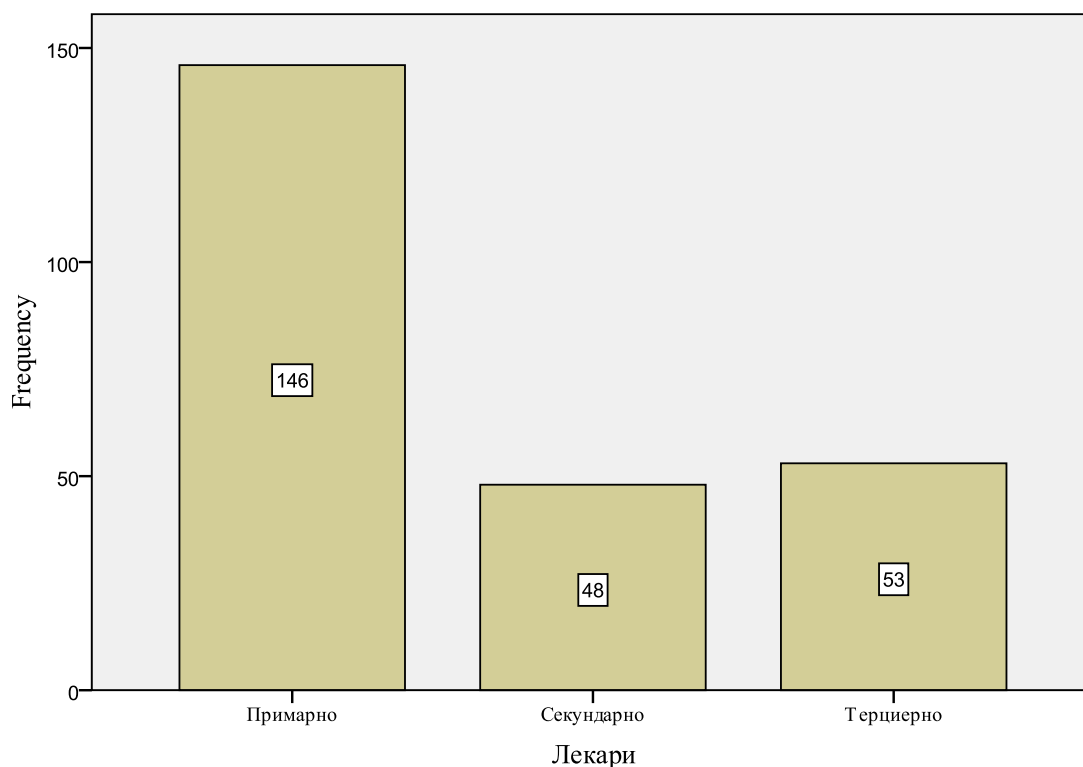
Од вкупно 247 лекари, 146(59,10%) работеле во примарно ниво на здравствена заштита, 48(19,40%) работеле во секундарно ниво на здравствена заштита а 53(21,50%) работеле во терциерно ниво на здравствена заштита.

За Chi-Square Test=74,00 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) постои значајна разлика меѓу одговорите на лекарите.

Табела 26. Во кое ниво на здравствена заштита работите?

			Во кое ниво на здравствена заштита работите?			Total
			Примарно	Секундарно	Терциерно	
Група	Лекари	Count	146	48	53	247
		%	59,1%	19,4%	21,5%	100,0%
Total	Лекари	Count	146	48	53	247
		%	59,1%	19,4%	21,5%	100,0%

Во кое ниво на здравствена заштита работите?



Графикон 26

5.4.4. Анализа на одговорите од Образец Прашалник за фармацевти:

7.1 Кога избраниот лекар препишал лек по генеричко име, на пациентот му предлагате да му издадете: / фармацевти

Одговорите на фармацевтите на прашањето “Кога избраниот лекар препишал лек по генеричко име, на пациентот му предлагате да му издадете:”)” прикажани се на табела 7.1 и графикон 7.1.

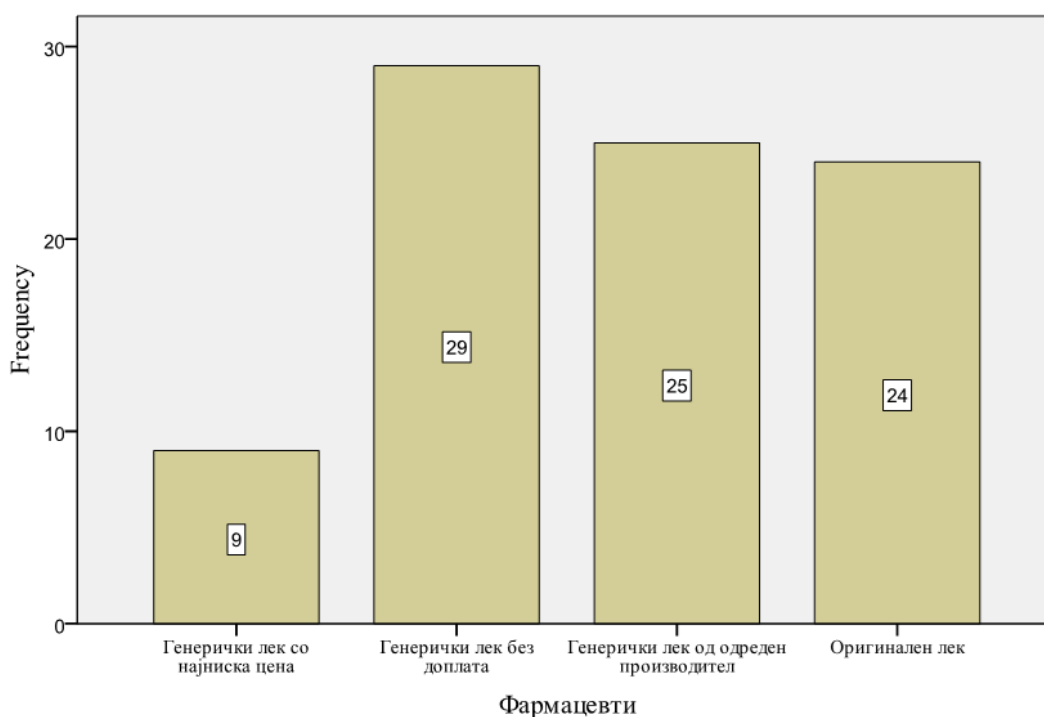
Од вкупно 87 фармацевти, 9(10,30%) одговориле дека кога избраниот лекар препишал лек по генеричко име, на пациентот му предлагаат да му издадат генерички лек со најниска цена, 29(33,30%) одговориле дека кога избраниот лекар препишал лек по генеричко име, на пациентот му предлагаат да му издадат генерички лек без доплата, 25(28,70%) одговориле дека кога избраниот лекар препишал лек по генеричко име, на пациентот му предлагаат да му издадат генерички лек од одреден производител а 24(27,60%) одговориле дека кога избраниот лекар препишал лек по генеричко име, на пациентот му предлагаат да му издадат оригинален лек.

За Chi-Square Test=10,61 и $p < 0,05$ ($p = 0,015$) /Monte Carlo Sig.99% CI:0,012-0,019/ постои значајна разлика меѓу одговорите на фармацевтите.

Табела 7.1 Кога избраниот лекар препишал лек по генеричко име, на пациентот му предлагате да му издадете:

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Генерички лек со најниска цена	9	10,3	10,3	10,3
Генерички лек без доплата	29	33,3	33,3	43,7
Генерички лек од одреден производител	25	28,7	28,7	72,4
Оригинален лек	24	27,6	27,6	100,0
Total	87	100,0	100,0	

Кога избраниот лекар препишал лек по генеричко име, на пациентот му предлагате да му издадете:



Графикон 7.1

8.1 Кога специјалистот препорачал лек по генеричко име, на пациентот му предлагате да му издадете: / фармацевти

Одговорите на фармацевтите на прашањето “Кога специјалистот препорачал лек по генеричко име, на пациентот му предлагате да му издадете:)” прикажани се на табела 8.1 и графикон 8.1.

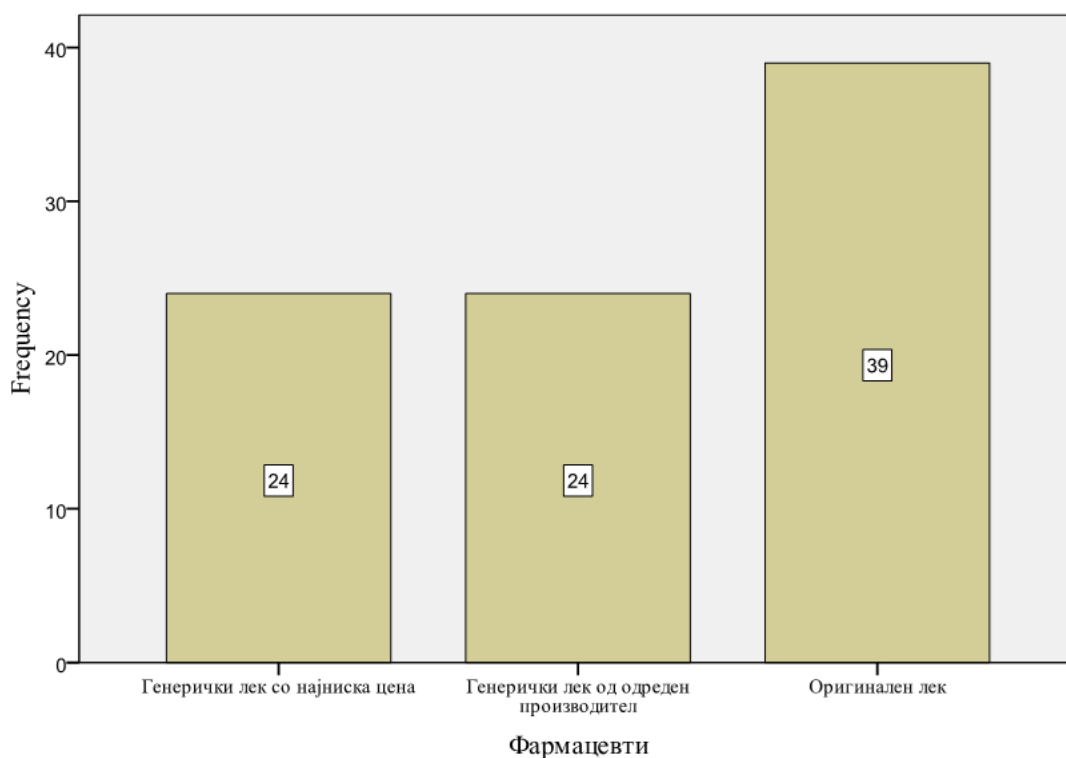
Од вкупно 87 фармацевти, 24(27,60%) одговориле дека кога специјалистот препорачал лек по генеричко име, на пациентот му предлагаат да му издадат генерички лек со најниска цена, 24(27,60%) одговориле дека кога специјалистот препорачал лек по генеричко име, на пациентот му предлагаат да му издадат генерички лек од одреден производител а 39(44,80%) одговориле дека кога специјалистот препорачал лек по генеричко име, на пациентот му предлагаат да му издадат оригинален лек.

За Chi-Square Test=5,17 и $p > 0,05$ ($p = 0,086$) /Monte Carlo Sig.99%CI:0,079-0,093/ нема значајна разлика меѓу одговорите на фармацевтите.

Табела 8.1 Кога специјалистот препорачал лек по генеричко име, на пациентот му предлагате да му издадете:

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Генерички лек со најниска цена	24	27,6	27,6	27,6
Генерички лек од одреден производител	24	27,6	27,6	55,2
Оригинален лек	39	44,8	44,8	100,0
Total	87	100,0	100,0	

Кога специјалистот препорачал лек по генеричко име, на пациентот му предлагате да му издадете:



Графикон 8.1

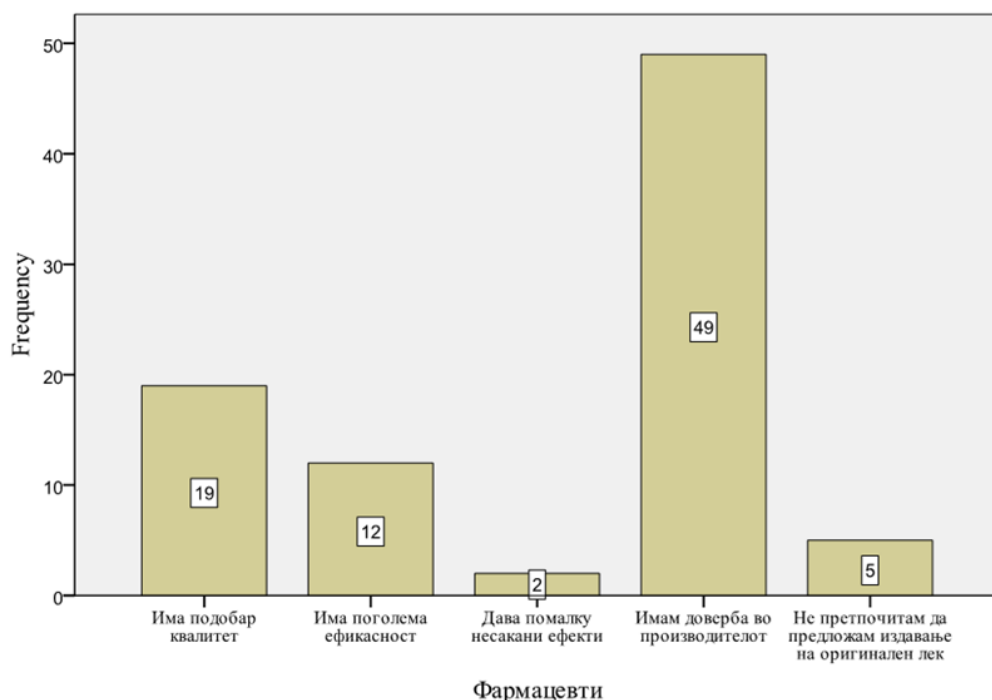
9.1 Зошто претпочитате на пациентот да му предложите издавање на оригинален лек? / фармацевти

Одговорите на фармацевтите на прашањето “Зошто претпочитате на пациентот да му предложите издавање на оригинален лек?” прикажани се на табела 9.1 и графикон 9.1. Од вкупно 87 фармацевти, 19(21,80%) одговориле дека претпочитаат на пациентот да му предложат оригинален лек бидејќи има подобар квалитет, 12(13,80%) одговориле дека претпочитаат на пациентот да му предложат оригинален лек бидејќи има поголема ефикасност, 2(2,30%) одговориле дека претпочитаат на пациентот да му предложат оригинален лек бидејќи дава помалку несакани ефекти, 49(56,30%) одговориле дека претпочитаат на пациентот да му предложат оригинален лек бидејќи имаат доверба во производителот а 5(5,70%) одговориле дека не претпочитаат да предложат издавање на оригинален лек. За Chi-Square Test=81,68 и $p < 0,001$ ($p=0,000$) /Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика меѓу одговорите на фармацевтите.

Табела 9.1 Зошто претпочитате на пациентот да му предложите издавање на оригинален лек?

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Има подобар квалитет	19	21,8	21,8	21,8
Има поголема ефикасност	12	13,8	13,8	35,6
Дава помалку несакани ефекти	2	2,3	2,3	37,9
Имам доверба во производителот	49	56,3	56,3	94,3
Не претпочитам да предложам издавање на оригинален лек	5	5,7	5,7	100,0
Total	87	100,0	100,0	

Зошто претпочитате на пациентот да му предложите издавање на оригинален лек?



Графикон 9.1

10.1 Дали препораката од избраниот лекар/специјалистот има влијание на Вашата одлука да предложите издавање на оригинален или генерички лек? / фармацевти

Одговорите на фармацевтите на прашањето “Дали препораката од избраниот лекар/специјалистот има влијание на Вашата одлука да предложите издавање на оригинален или генерички лек?” прикажани се на табела 10.1 и графикон 10.1.

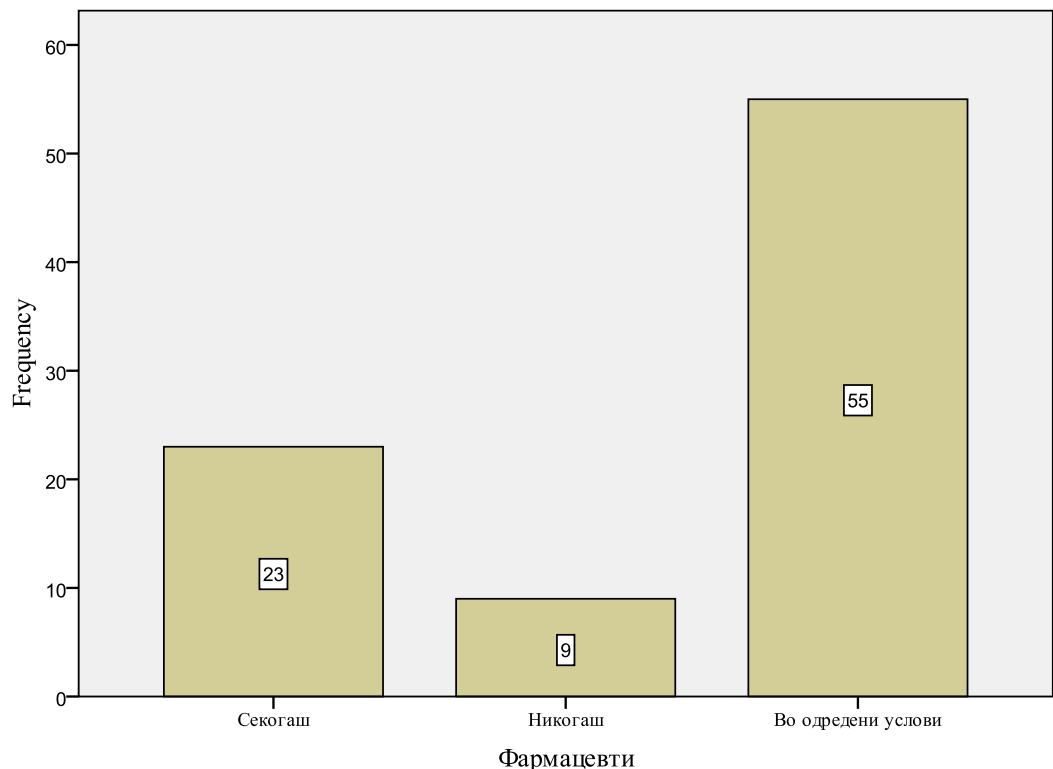
Од вкупно 87 фармацевти, 23(26,40%) одговориле дека препораката од избраниот лекар/специјалист секогаш има влијание на нивната одлука да предложат издавање на одреден лек, 9(10,30%) одговориле дека препораката од избраниот лекар/специјалист никогаш нема влијание, а 55(63,20%) одговориле дека препораката од избраниот лекар/специјалист во одредени услови има влијание на нивната одлука.

За Chi-Square Test=38,35 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) /Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика меѓу одговорите на фармацевтите.

Табела 10.1 Дали препораката од избраниот лекар/специјалистот има влијание на Вашата одлука да предложите издавање на оригинален или генерички лек?

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Секогаш	23	26,4	26,4	26,4
	Никогаш	9	10,3	10,3	36,8
	Во одредени услови	55	63,2	63,2	100,0
	Total	87	100,0	100,0	

Дали препораката од избраниот лекар/специјалистот има влијание на Вашата одлука да предложите издавање на оригинален или генерички лек?



Графикон 10.1

11.1 Дали тежината или карактерот на болеста има влијание на Вашата одлука да предложите издавање на оригинален или генерички лек?/ фармацевти

Одговорите на фармацевтите на прашањето “Дали тежината или карактерот на болеста има влијание на Вашата одлука да предложите издавање на оригинален или генерички лек?” прикажани се на табела 11.1 и графикон 11.1.

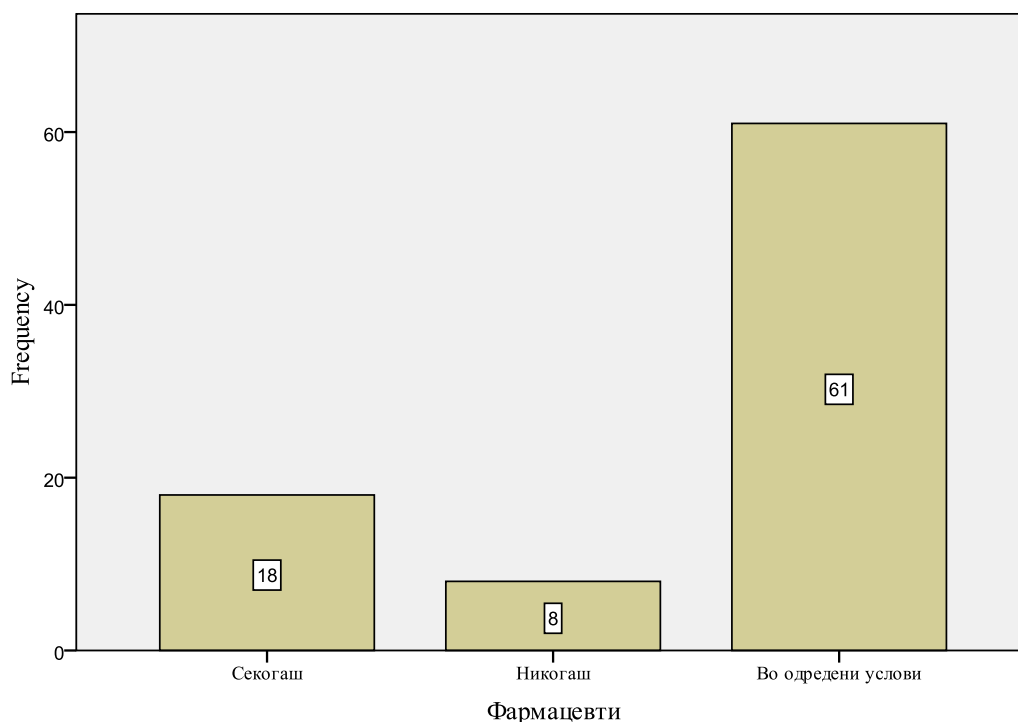
Од вкупно 87 фармацевти, 18(20,70%) одговориле дека тежината или карактерот на болеста секогаш има влијание на одлуката да предложат издавање на оригинален или генерички лек, 8(9,20%) одговориле дека тежината или карактерот на болеста никогаш нема влијание на одлуката да предложат издавање на оригинален или генерички лек а 61(70,10%) одговориле дека тежината или карактерот на болеста во одредени услови има влијание на одлуката да предложат издавање на оригинален или генерички лек.

За Chi-Square Test=54,69 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) /Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика меѓу одговорите на фармацевтите.

Табела 11.1 Дали тежината или карактерот на болеста има влијание на Вашата одлука да предложите издавање на оригинален или генерички лек?

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Секогаш	18	20,7	20,7	20,7
Никогаш	8	9,2	9,2	29,9
Во одредени услови	61	70,1	70,1	100,0
Total	87	100,0	100,0	

Дали тежината или карактерот на болеста има влијание на Вашата одлука да предложите издавање на оригинален или генерички лек?



Графикон 11.1

12. Дали во претходно наведената ситуација би претпочитале да му предложите на пациентот издавање на одредени генерички лекови?/ фармацевти

Одговорите на фармацевтите на прашањето “Дали во претходно наведената ситуација би претпочитале да му предложите на пациентот издавање на одредени генерички лекови?” прикажани се на табела 12.1 и графикон 12.1.

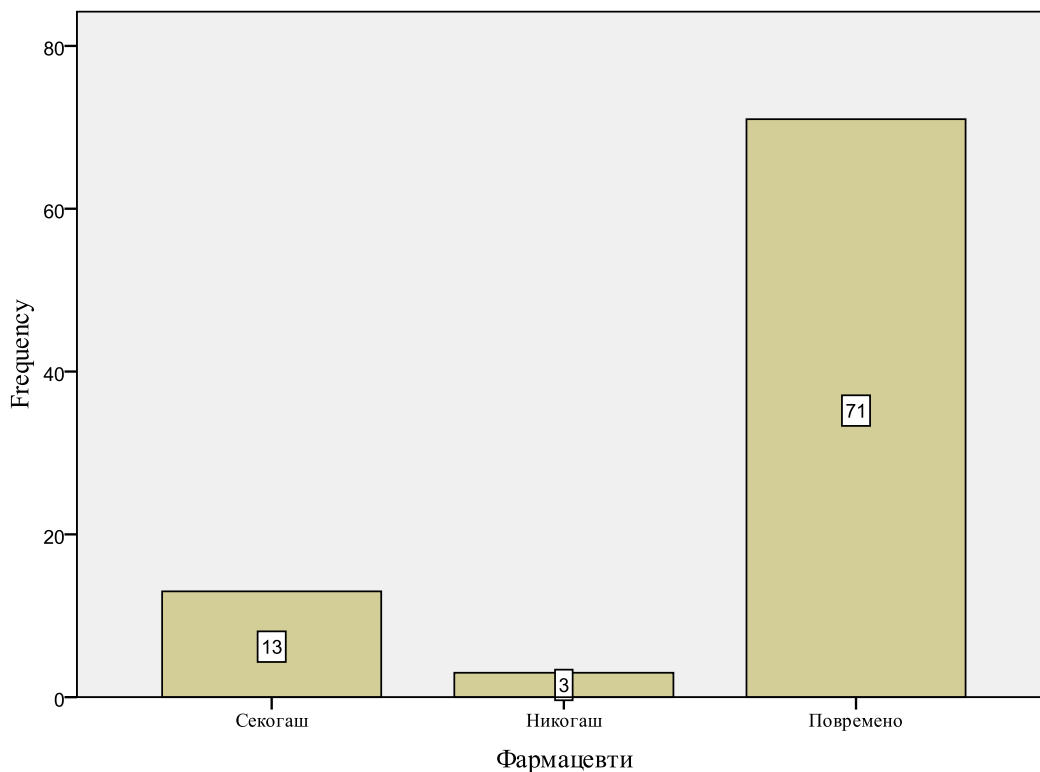
Од вкупно 87 фармацевти, 13(14,90%) одговориле дека поради тежината или карактерот на болеста секогаш на пациентот би му предложиле издавање на одредени генерички лекови, 3(3,40%) одговориле дека поради тежината или карактерот на болеста никогаш на пациентот не би му предложиле издавање на одредени генерички лекови а 71(81,60%) одговориле дека поради тежината или карактерот на болеста повремено на пациентот би му предложиле издавање на одредени генерички лекови.

За Chi-Square Test=92,97 и $p < 0,001$ ($p = 0,000$) /Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика меѓу одговорите на фармацевтите.

Табела 12.1 Дали во претходно наведената ситуација би претпочитале да му предложите на пациентот издавање на одредени генерички лекови?

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Секогаш	13	14,9	14,9	14,9
	Никогаш	3	3,4	3,4	18,4
	Повремено	71	81,6	81,6	100,0
	Total	87	100,0	100,0	

Дали во претходно наведената ситуација би претпочитале да му предложите на пациентот издавање на одредени генерички лекови?



Графикон 12.1

13.1 Зошто би претпочитале да му препорачате на пациентот да му ги издадете токму тие генерички лекови? / фармацевти

Одговорите на фармацевтите на прашањето “Зошто би претпочитале да му препорачате на пациентот да му ги издадете токму тие генерички лекови?” прикажани се на табела 13.1 и графикон 13.1.

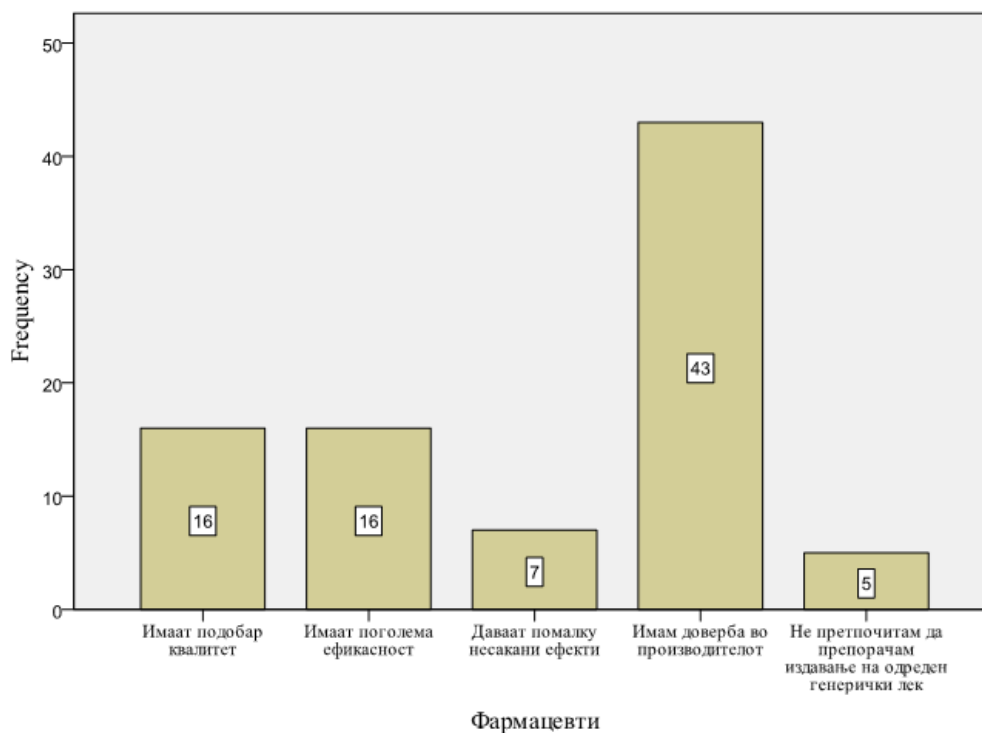
Од вкупно 87 фармацевти, 16(18,40%) одговориле дека претпочитаат на пациентот да му предложат генерички лекови бидејќи имаат подобар квалитет, 16(18,40%) одговориле дека претпочитаат на пациентот да му предложат генерички лекови бидејќи имаат поголема ефикасност, 7(8,00%) одговориле дека претпочитаат на пациентот да му предложат генерички лекови бидејќи даваат помалку несакани ефекти, 43(49,40%) одговориле дека претпочитаат на пациентот да му предложат генерички лекови бидејќи имаат доверба во производителот а 5(5,70%) одговориле дека не претпочитаат да предложат издавање на одреден генерички лек.

За Chi-Square Test=52,94 и $p < 0,001 (p = 0,000)$ /Monte Carlo Sig.99%CI:0,000-0,000/ постои значајна разлика меѓу одговорите на фармацевтите.

Табела 13.1 Зошто би претпочитале да му препорачате на пациентот да му ги издадете токму тие генерички лекови?

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Имаат подобар квалитет	16	18,4	18,4	18,4
Имаат поголема ефикасност	16	18,4	18,4	36,8
Даваат помалку несакани ефекти	7	8,0	8,0	44,8
Имам доверба во производителот	43	49,4	49,4	94,3
Не претпочитам да препорачам издавање на одреден генерички лек	5	5,7	5,7	100,0
Total	87	100,0	100,0	

Зошто би претпочитале да му препорачате на пациентот да му ги издадете токму тие генерички лекови?



Графикон 13.1

Студијата имаше за цел да ја одреди познавањето на концептот генеричка замена и ставот на здравствените работници кон генеричката замена, преку фармако-епидемиолошко истражување со пополнување на Прашалници од страна на 150 здравствени работници (100 лекари и 50 фармацевти)

Студијата е за прв пат спроведена во Република Македонија и во таков обем-квантитативно и квалитативно (вклучувајќи и лекари и фармацевти), единствена на просторите на поранешна Југославија. Студијата спроведена во Република Словенија вклучува само 107 лекари од примарна здравствена заштита.

Прашалникот содржи 26 прашања за лекарите и 24 прашања за фармацевтите систематизирани по категории: знаење, навики, лична оценка, влијание и информираност и беше изработен како документ во Google forms (прилог Appendices) Анализата на одговорите на прашањата од дидактички причини е поделена во четири дела : 5.4.1 Компаративна анализа на одговорите 1-6 кои се однесуваат на знаењето, 5.4.2 и 5.4.4 Анализа на одговорите 7-13 кои се однесуваат на навиките на лекарите и фармацевтите поединечно, и дел 5.4.3 Компаративна анализа на одговорите 14-26 кои се однесуваат на личната оценка и информираноста на лекарите и фармацевтите.

Прашањата беа формулирани согласно потребите за процена на познавањата на здравствените работници и нивниот став кон генеричката замена, а согласно светските искуства објавени во досега најрелевантниот документ: Систематски преглед на сите објавени трудови на тема генеричка замена во базите Pub Med и Scopus до 2015 година [44].

Истражувањето беше спроведено преку Health Grouper како on-line прашалник доставен до сите здравствени работници евидентирани како членови во базата на податоци на Health Grouper.

Во временски период од 15.02.2018 до 31.04.2018 година се добија повратни одговори од 247 лекари од различни нивоа на здравствена заштита и 87 фармацевти од територијата на Република Македонија

КАТЕГОРИЈА ЗНАЕЊЕ

Во однос на познавањето на основните ентитети од концептот генеричка замена: оригинален лек, генерички лек, генеричко (Незаштитено INN) име на лекот, генеричка замена и Студии на биоеквиваленција, фармацевтите покажуваат поголемо познавање. Ова е особено изразено во однос на познавањето на концептот генеричка замена каде лекарите покажуваат значително пониско ниво на познавање во однос на фармацевтите.

Ова во еден дел се должи на фактот што за одредени аспекти на фармакотерапијата фармацевтите се повеќе информирани преку специјализирани стручни списанија и собири. Дополнително, во студиската програма на Фармацевтскиот факултет е вклучен предмет Биофармација кој ја обработува проблематиката на фармакокинетиката и Биоеквивалентните студии.

Овие податоци пак, не кореспондираат со фактот што во Република Македонија препишување на лекови на ниво на примарна здравствена заштита е задолжително од 2004 година, кога беше спроведена и интензивна едукација за генерички лекови и генеричка замена. Исто така, софтверскиот систем кој на лекарите во примарна здравствена заштита им овозможува пополнување на рецептот ги вклучува сите

генерички лекови кои во моментов имаат Одобрение за пуштање во промет во Република Македонија. Сето ова води кон заклучок за моментална недоволна информираност и/или едуцираност посебно во делот на Студиите на биеквивалентност и нивното значење за концептот генеричка замена.

Во однос на вклученоста во Клинички студии, учеството на фармацевтите е занемарливо, земајќи во предвид дека најголем дел од испитаните фармацевти се од типот "community" аптеки.

КАТЕГОРИЈА НАВИКИ

Во однос на навиките за препишување/ препорачување на оригинални во однос на генерички лекови, најголем процент на лекарите се изјаснуваат дека повремено препорачуваат/препишуваат оригинални лекови, а во ист сооднос е и нивното преферирање на оригиналните во однос на генеричките лекови.

Сепак, една третина од испитаниците препорачуваат оригинални лекови, а исто толку и преферираат оригинални во однос на генерички лекови. Како образложение најчесто ја наведуваат довербата во производителот и според лекарите подобриот квалитет и ефикасноста на оригиналните лекови, како и помалата манифестација на несакани ефекти при нивната примена.

Исто така, тежината и карактерот на болеста која треба да ја третираат, како и личното искуство со примената на одреден оригинален лек влијае на одлуката на лекарите за препишување/ препорачување на оригинален лек.

Земајќи во предвид дека повеќе од половина од испитаниците се вработени во примарната здравствена заштита, каде е задолжително препишување на лек по генеричко име, може да се заклучи дека најголем процент на лекари кои ги преферираат оригиналните лекови се од секундарно и терциерно ниво, иако и дел од лекарите од примарно ниво, кои може на пациентот да му препорачаат земање на оригинален лек и покрај напишаниот рецепт на лекот по генеричко име.

Овој став во голема мера кореспондира со студиите вклучени во систематскиот преглед. Студија на 506 лекари во САД укажува дека лекарите имаат негативна перцепција за генеричките лекови, што е бариера за нивното препишување[45], Студија на 34 лекари од примарна здравствена заштита во Ирска укажува дека лекарите сметаат дека генеричките лекови се произведени со послаб квалитет во однос на оригиналните лекови, што може да влијае на нивната безбедност[46], а Студија на 10 лекари од примарна здравствена заштита во Австралија укажува на погрешно разбирање на ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови и потребна е дополнителна едукација.[47] Исто така, студија на 303 педијатри во Италија укажува на нивниот скептицизам околу Студиите на Биеквивалентност и безбедноста при генеричката замена.[48] Во однос на личното искуство, Студија спроведена на 410 лекари во Германија укажува дека лекарите претпочитаат за сопствено лекување да користат оригинални лекови[49].

Посебна категорија се генеричките лекови од различни производители. Имено слично како и со оригиналните лекови, најголем дел од лекарите се изјаснуваат дека препишувањето/препорачувањето на одредени генерички лекови го практикуваат повремено, но 20% претпочитаат одредени генерички лекови.

Станува збор за тнр. брендирани генерички лекови, што лекарите погрешно ги поистоветуваат со оригинални или “поквалитетни“ лекови.

Причините за нивниот избор се идентични како и за изборот на оригинален лек: доверба во производителот, подобар квалитет и ефикасност и помалку несакани ефекти.

Во однос на навиките на фармацевтите, состојбата не е многу поразлична. Во речиси еднаков сооднос фармацевтите, во услови кога избраниот лекар им препишал лек по генеричко име, ќе му издадат на пациентот лек со најниска цена (за тие што се на товар на ФЗОМ), но и генерички лек од одреден производител или оригинален лек. Ова е овозможено со регулативата која дозволува генеричка замена од страна на фармацевтот.

Од друга страна, кога лекар специјалист препорачал оригинален лек, без препишување од страна на избраниот лекар (трошоците нема да ги покрие ФЗОМ), и покрај можноста за генеричка замена, фармацевтите најчесто издаваат оригинален лек, а во помала мера, но во ист сооднос, лек од одреден производител или генерички лек со најниска цена. Како образложение за издавање оригинален лек ја наведуваат довербата во производителот, подобриот квалитет и ефикасност на оригиналните лекови, како и помалку честата појава на несакани ефекти.

Ова кореспондира со наодите од Систематскиот преглед, каде во Студија во Нов Зеланд, 65% од 360 фармацевти се изјаснуваат дека оригиналните лекови се со подобар квалитет[50] и Студија во Чешка каде од 615 фармацевти најголем дел се изјаснуваат дека оригиналните и генеричките лекови се биоеквивалентни и тераписки еквивалентни, но сметаат и дека генеричките лекови се со помал квалитет и предизвикуваат повеќе несакани ефекти.[51]

Интересно, фармацевтите се поприлично автономни во одлуката за издавање на лекови и повеќе од 70% повремено ја почитуваат одлуката на лекарот во однос на препораката или препишаниот лек. Исто така, тежината на болеста или нивното лично искуство со примената на одреден лек за третман на одредени болести не влијае на нивниот избор на лек што би предложиле да му го издадат на пациентот. Во услови на болест со поголема тежина, најголем дел фармацевти повремено би одбрале генерички лек од одреден производител поради довербата во производителот и ставот за подобар квалитет и поголема ефикасност на тој генерички лек.

Овој став на македонските фармацевти се разликува од ставот на француските фармацевти. Имено, Студија на 1000 фармацевти укажува дека генерално француските фармацевти претпочитаат издавање на генерички лекови, но кај одредени популации пациенти би издале оригинални лекови.[52]

КАТЕГОРИЈА ЛИЧНА ОЦЕНА

По однос на личната оценка за терпевстката ефикасност и безбедност на лековите, во најголем процент фармацевтите се изјаснуваат дека генеричките лекови се терапевтски ефикасни. Во однос на споредбата на ефикасноста на генеричките лекови во однос на оригиналните лекови, како и споредбено ефикасноста на генеричките лекови од одредени производители, половина се изјаснуваат дека терапевтската ефикасност е

идентична, но повеќе од една третина сметаат дека оригиналните лекови или лековите од одреден производител се терапевтски поефикасни.

Овие ставови се контрадикторни како по однос на изјаснувањето за терапевтската ефикасност на генеричките лекови генерално, така и во однос на навиките за препишување или препорачување, што говори во прилог на претпочитање на оригинални лекови или генерички лекови од друга причина, а не поради ставот и знаењето на лекарите за ефикасноста на генеричките лекови како такви.

Состојбата со личната оценка кај лекарите е поизразено недоверлива кон генеричките лекови. Имено две третини се изјаснуваат дека генеричките лекови се терапевтски ефикасни. Во однос на споредбата на ефикасноста на генеричките лекови со оригиналните лекови, како и споредбено ефикасноста на генеричките лекови од одредени производители, односот е идентичен. Половина од испитаниците сметаат дека оригиналните лекови се терапевтски поефикасни, а две третини се изјаснуваат дека генеричките лекови од одреден производител се поефикасни.

Во однос на личната процена за безбедноста на генеричките лекови, само половина од лекарите сметаат дека овие лекови се безбедни. Овој став не кореспондира со ставот на лекарите дека генеричките лекови се подеднакво безбедни со оригиналните лекови, но се помалку безбедни во однос на генеричките лекови од одреден производител.

За разлика од лекарите над две третини од фармацевтите сметаат дека генеричките лекови не се безбедни. Истовремено, овој став не кореспондира со оцената на околу две третини од фармацевтите дека генеричките лекови се подеднакво безбедни со оригиналните и генеричките лекови од одредени производители.

КАТЕГОРИЈА ВЛИЈАНИЕ

Во однос на ефектот на влијанијата на кои се изложени здравствените работници, претходното позитивно искуство со примената на одреден лек, независно дали е оригинален или генерички, има големо влијание кај фармацевтите (околу 80% од испитаниците, а уште повеќе кај лекарите (речиси 90%).

Дијаметрално спротивен ефект има влијанието од барањето за препишување, односно издавање на одреден лек. Имено барањата на пациентот имаат влијание само кај 20% од лекарите, а речиси 50% кај фармацевтите.

Оваа разлика во влијанието може да се објасни со можното финансско влијание за аптеката и конsumerски ориентиран однос кон пациентот, но и како релација во која пациентите многу подиректно, многу често и прв пат) доаѓаат во контакт со лековите

Во однос на влијанието на соработката со, или довербата во одреден производител, еднаков е односот меѓу лекарите и фармацевтите. Околу половина се изјасниле повољно по однос на ова влијание на нивните препишувачки или навиките на издавање на лекови.

Ова влијание е едно од клучните и непосредно поврзано со навиките на препишување, што може да се должи на соработка со соодветна мотивација, доверба во брендот како докажан и долготрајно присутен на пазарот, интензивен маркетинг или лични релации со производителот.

КАТЕГОРИЈА ИНФОРМИРАНОСТ

Интересно, најголем број на лекари и фармацевти како најчест извор на информации за лековите ги наведуваат информациите добиени од претставниците на фармацевтските куќи, а потоа од стручни собири и списанија.

Ова во голема мера е поврзано и со претходно наведените релации со производителот и следствено со навиките и влијанието за препишување од страна лекарите, односно издавање од страна на фармацевтите.

Двете категории на здравствени работници сметаат дека треба да бидат постојано информирани и да се во тек со најновите информации добиени од Клиничките студии на лековите кои треба да ги применуваат.

Ова кореспондира со ставовите на словенечките лекари, каде во Студија на 107 лекари од примарна здравствена заштита, се наведува дека дополнителни Клинички студии за докажување на ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови ќе има позитивно влијание на нивно поинтензивно препишување[53]

Оттука, може да се заклучи дека генерално фармацевтите се подобро информирани, иако врз основа на претходните одговори, објективната релевантност на тоа знаење е релативна. Исто така, евидентна е контрадикторноста меѓу наведеното познавање на проблематиката и реалното практикување и кај фармацевтите и кај лекарите.

На пр. ставот за ефикасноста на генеричките лекови од една страна и навиката да се препорача/препише/издаде оригинален лек или генерички лек од одреден производител. Ова пак е поврзано со најчестиот начин на информирање на лекарите и фармацевтите и финално, позитивното влијание на соработката со, и довербата во одреден производител.

Земајќи ги во предвид сите наводи, може да се заклучи дека и покрај воведувањето на задолжителна примена на генерички лекови веќе 14 години во Република Македонија, сè уште постои недоверба кај лекарите и фармацевтите во генеричките лекови и нивната примена како еден од клучните механизми за рационализирање на здравствените трошоци и нивно пренаменување за обезбедување на нови лекови во Република Македонија.

Во таа смисла потребна е адекватната информираност и едукација, особено во делот на Студиите на биоеквивалентност, запознавање со производителите и производниот процес, контролните процеси како и регулаторните барања за пуштање на лек (оригинален или генерички) во промет.

6 ЗАКЛУЧОК

Овој труд имаше за цел да покаже дека генеричките лекови се безбедна и ефикасна замена за оригиналните лекови и да го претстави познавањето и ставот на здравствените работници кон концептот генеричка замена. За таа цел беа изведени четири студии:

- Студија за евалуација и споредба на релативната биорасположливост и докажување на биоеквивалентноста на филм обложените таблети BISOPROLOL 10 mg (Тест формулација) кој е генерички лек, со CONCOR® филм обложени таблети 10 mg (Референтна формулација) кој е оригинален лек

За остварување на целите на оваа студија се одредија фармакокинетски параметри и Параметри за безбедносниот профил на лековите. Резултатите за фармакокинетските параметри добиени по администрација на два лека кои содржат BISOPROLOL во единечна доза од 10 mg одговараат на литературните фармакокинетски податоци добиени по единечна орална администрација на BISOPROLOL 10 mg.

Вредноста на поинт естиматорот за $AUC(0-\infty)$, $AUC(0-t)$ и C_{max} е блиску до 1.0, а 90% конфиденс интервалот за фармакокинетските параметри $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$, C_{max} и T_{max} е целосно во рамките на биоеквивалентниот интервал (80% - 125%).

Параметрите за безбедносниот профил покажаа дека обата лека имаат слични безбедносни профили по администрација на единечна доза на лекот. Оттука, може да се заклучи дека BISOPROLOL, Реплек Фарм – Тест формулација е биоеквивалентна на Референтниот лек - CONCOR®, Merck Serono, со што е постигната целта на оваа Студија

- Студија за евалуација и споредба на релативната биорасположливост и докажување на биоеквивалентноста на филм обложените таблети CLARITHROMYCIN 500 mg (Тест формулација) кој е генерички лек, со KLACID® forte филм обложени таблети 500 mg (Референтна формулација) кој е оригинален лек

За остварување на целите на оваа студија се одредија фармакокинетски параметри и Параметри за безбедносниот профил на лековите. Резултатите за фармакокинетските параметри добиени по администрација на два лека кои содржат CLARITHROMYCIN во единечна доза од 500 mg одговараат на литературните фармакокинетски податоци добиени по единечна орална администрација на CLARITHROMYCIN 500 mg.

Вредноста на поинт естиматорот за $AUC(0-\infty)$, $AUC(0-t)$ и C_{max} е блиску до 1.0, а 90% конфиденс интервалот за фармакокинетските параметри $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$, C_{max} и T_{max} е целосно во рамките на биоеквивалентниот интервал (80% - 125%).

Параметрите за безбедносниот профил покажаа дека обата лека имаат слични безбедносни профили по администрација на единечна доза на лекот. Оттука, може да се заклучи дека CLARITHROMYCIN, Реплек Фарм – Тест формулација е биоеквивалентна на Референтниот лек - KLACID® forte, ABBOTT, со што е постигната целта на оваа Студија

- Студија за компаративна евалуација на ефикасноста и безбедноста при примената на генеричкиот лек CLARITHROMYCIN и на генеричкиот лек Fromilid® (генеричка замена на генерички со генерички лек)
Целта на студијата беше да се докаже ефикасноста и безбедност на генеричките лекови, преку спроведување на клиничка студија на пациенти-Фаза IV-Постмаркетиншки студии
Врз основа на добиените резултати во клиничката студија, може да се заклучи дека двата компарирани лека (Кларицин, Реплек Фарм и Фромилид, Крка) во форма на филм обложени таблети од 500 mg, применети двапати дневно по една филм обложена таблета од 500 mg, доведуваат до брзо и сигнификантно подобрување на состојбата кај пациентите со акутна инфекција на максиларните синуси.
Двата лека покажуваат еднаков ефект на подобрувањето на субјективните симптоми и објективниот наод и во применетите третмани нема никакви разлики во однос на нивната подносливост и безбедност.

- Студија за одредување на познавањето на концептот генеричка замена и ставот на здравствените работници кон генеричката замена (оригинален/генерички лек; генерички/генерички лек)
Резултатите од оваа студија покажуваат дека здравствените работници (лекари од разни нивоа на здравствена заштита и фармацевти) имаат познавање во однос на основните ентитети на концептот на генеричка замена од различен степен за различни прашања.
Во однос на навиките и влијанијата, здравствените работници генерално имаат поголема доверба во оригиналните лекови или во генерички лекови од одредени производители, што го образложуваат со поголема доверба во производителот и поголемата ефикасност, подобриот квалитет и поголемата безбедност на тие лекови.
Земајќи ги во предвид наведеното знаење и навиките на здравствените работници, потребна е дополнителна информираност и едукација за генеричката замена особено во делот на студиите на биоеквивалентност и нивното значење за генеричката замена, дополнителните клинички студии за одредување на ефикасноста и безбедноста, како и за механизмите за контрола на квалитетот, ефикасноста и безбедноста на генеричките лекови кои се употребуваат. Исто така, потребно е да се информираат и едуцираат за значењето на генеричката замена за здравствениот систем, како механизам за намалување на здравствените трошоци за лекови за кои има генеричка паралела и нивно пренасочување кон обезбедување на нови терапевтски третмани.

ВРЗ ОСНОВА НА СПРОВЕДЕНИТЕ СТУДИИ МОЖЕ ДА СЕ ЗАКЛУЧИ ДЕКА ГЕНЕРИЧКИТЕ ЛЕКОВИ СЕ ЕФИКАСНА И БЕЗБЕДНА ЗАМЕНА ЗА ОРИГИНАЛНИТЕ ЛЕКОВИ.

7 ЛІТЕРАТУРА

1. European Parliament. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 november 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
2. European Medicines Agency. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1. Guideline on the investigation on bioequivalence. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
3. 2016 ITA Pharmaceuticals Top Markets Report, www.trade.gov/topmarkets
4. IMS Institute for Healthcare Informatics “The Global Use of Medicines: Outlook Through 2016”, July 2012.
5. SAVINGS An Economic Analysis of Generic Drug Usage in the U.S., GPhA, September 2011, page 1. Food and drug administration. Facts about Generic Drugs. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/ucm167991.htm>
6. Barons Pensabene L, Gregory D, Hatch-Waxman Act: Overview. Practical Law Publishing Limited and Practical Law Company, Inc. 2013.
7. European Medicines Agency. Guideline on investigation of bioequivalence. Ref CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **.
8. American Medical Association. Summaries and recommendations of Council on Scientific Affairs Reports. Generic drugs (CSA Rep 6,A-02). 2002 Annual Meeting of the American Medical Association. 2002:13-4.
9. Henney JE. Review of generic bioequivalence studies from the food and drug administration. JAMA. 1999;282:1995.
10. Nwakama PE. Generic drug products demonstrate small differences in bioavailability relative to brand name counterparts: review of approved ANDAs, FDA. 2005.
11. Davit BM, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the FDA. Ann Pharmacother. 2009 Oct; 43(10):1583-97.
12. European Parliament. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 november 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Accessed October 2015.
13. Pre- and post-authorisation procedural advice, human medicinal products. EMEA procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications. Ref EMEA/CHMP/225411/2006. Accessed October 2015.
14. European Medicines Agency. Guideline on investigation of bioequivalence. Ref CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **. Accessed November 2015.
15. European Parliament. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Accessed October 2015.
16. Paveliu MS, et al. Generic Substitution Issues: Brand-generic Substitution, Generic-generic Substitution, and Generic Substitution of Narrow Therapeutic Index (NTI)/Critical Dose Drugs. Maedica (Buchar). 2011 Jan; 6(1): 52–58.
17. Carone G, Schwierz C, Xavier A. European Economy. Cost-containment policies in public pharmaceutical spending in the EU. Economic papers 461. 2012.
18. 2016 ITA Pharmaceuticals Top Markets Report, www.trade.gov/topmarkets
19. SAVINGS An Economic Analysis of Generic Drug Usage in the U.S., GPhA, September 2011, page 1. Food and drug administration. Facts about Generic Drugs. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/ucm167991.htm>

20. IMS Institute for Healthcare Informatics. The Global Use of Medicines: Outlook Through 2016. July 2012.
21. SAVINGS An Economic Analysis of Generic Drug Usage in the U.S., GPhA, September 2011, page 1. Food and drug administration. Facts about Generic Drugs. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/ucm167991.htm>
22. Panteli D, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries. *Health Systems in Transition*. Vol. 18 No. 5 2016.
23. Kesselheim et al. Clinical equivalence of generic and brand name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(21):2514-2526.
24. Davit et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1583-97.
25. Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ open*. 2015;5(12):e008915.4.
26. Heikkilä R, Mäntyselkä, P., Hartikainen-Herranen, K., Ahonen, R. Customers' and physicians' opinions of and experiences with generic substitution during the first year in Finland. *Health Policy*. 2007;82:366-74.
27. Hassali MA KD, Stewart K. Generic medicines: perceptions of general practitioners in Melbourne, Australia. *J Generic Med*. 2006;3(3):214-63.
28. Kersnik J, Peklar J. Attitudes of Slovene general practitioners towards generic drug prescribing and comparison with international studies. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(6):577-83.
29. Fabiano V, Mameli C, Cattaneo D, Delle Fave A, Preziosa A, Mele G, et al. Perceptions and patterns of use of generic drugs among Italian family pediatricians: first round results of a web survey. *Health policy*. 2012;104(3):247-52.
30. Allenet B, Barry, H. Opinion and behaviour of pharmacists towards the substitution of branded drugs by generic drugs: survey of 1000 French community pharmacists *Pharm World Sci* 2003;25(5):197-202.
31. Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ open*. 2015;5(12):e008915.4.
32. Toverud EL, Hartmann K, Håkonsen H. A Systematic Review of Physicians' and Pharmacists' Perspectives on Generic Drug Use: What are the Global Challenges? *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13 Suppl 1:S35-45.
33. Håkonsen H, Eilertsen M, Borge H, Toverud EL. Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients? *Current Medical Research and Opinion*. 2009;25(10):2515-21.
34. Trusell H, Sundell KA. Effects of generic substitution on refill adherence to statin therapy: a nationwide population-based study. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:626.
35. Briesacher BA, Andrade, S.E., Founayzi, H., Arnold Chan, K. Medication adherence and use of generic drug therapies. *Am J Manag Care*. 2009;15(7):450-6.
36. Phatak HM, Thomas J 3rd. Relationships between beliefs about medications and nonadherence to prescribed chronic medications. *Annual Pharmacother*. 2006;40(10):1737-37.
37. Drozdowska A, Hermanowski T. Exploring the opinions and experiences of patients with generic substitution: a representative study of Polish society. *Int J Clin Pharm* 2015;37(1):68-75.
38. Baumgärtel C. Myths, questions, facts about generic drugs in the EU. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 2012;1(1):34-8.

39. Olsson E. Generic substitution in Swedish Community Pharmacies. PhD Thesis. Faculty O F Health And Medical Sciences, UNIVERSITY OF COPENHAGEN
40. Merck Serono Ltd; Cardicor 1.25mg, 2.5mg, 3.75mg, 5mg, 7.5mg, 10mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics last updated on medicines.ie: 23/08/2012. Available from: <http://www.medicines.ie/medicine/2561/SPC/Cardicor+1.25mg%2c+2.5mg%2c+3.75mg%2c+5mg%2c+7.5mg%2c+10mg+film-coated+tablets/>
41. EMEA/CPMP/ICH/135/95. ICH Topic E6: Note for Guidance on Good Clinical Practice. London, January 1997.
42. EMEA/CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. London, January 2010.
43. Mylan IRE Healthcare Limited; Klacid Forte 500 mg Film-coated Tablets. Summary of Product Characteristics last updated on medicines.ie: 3/5/2017 Available from: http://www.medicines.ie/32606_klacid-forte-500mg-film-coated-tablets
44. Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Med.* 2015 Jul 29;13:173. doi: 10.1186/s12916-015-0415-3. http://www.medicines.ie/32606_klacid-
45. Shrank WH, Liberman JN, Fischer MA, Girdish C, Brennan TA, Choudhry NK. Physician perceptions about generic drugs. *Ann Pharmacother.* 2011;45:31–8. doi:10.1345/aph.1P389.
46. Dunne SS, Shannon B, Cullen W, Dunne CP. Beliefs, perceptions and behaviours of GPs towards generic medicines. *Fam Pract.* 2014;31:467–74. doi:10.1093/fampra/cmu024.
47. Hassali MA, Kong DCM, Stewart K. Generic medicines: Perceptions of general practitioners in Melbourne, Australia. *J Generic Med.* 2006;3:214–25.
48. Fabiano V, Mameli C, Cattaneo D, Delle Fave A, Preziosa A, Mele G, et al. Perceptions and patterns of use of generic drugs among Italian family pediatricians: first round results of a web survey. *Health Policy.* 2012;104:247–52. doi:10.1016/j.healthpol.2011.12.005.
49. Hamann J, Mendel R, Kissling W, Leucht S. Psychiatrists' decision making between branded and generic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:686–90. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.08.007.
50. Babar ZU, Grover P, Stewart J, Hogg M, Short L, Seo HG, et al. Evaluating pharmacists' views, knowledge, and perception regarding generic medicines in New Zealand. *Res Social Adm Pharm.* 2011;7:294–305. doi:10.1016/j.sapharm.2010.06.004.
51. Maly J, Dosedel M, Kubena A, Vlcek J. Analysis of pharmacists' opinions, attitudes and experiences with generic drugs and generic substitution in the Czech Republic. *Acta Pol Pharm.* 2013;70:923–31.
52. Allenet B, Barry H. Opinion and behaviour of pharmacists towards the substitution of branded drugs by generic drugs: survey of 1,000 French community pharmacists. *Pharm World Sci.* 2003;25:197–202.
53. Kersnik J, Peklar J. Attitudes of Slovene general practitioners towards generic drug prescribing and comparison with international studies. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31:577–83. doi:10.1111/j.1365-2710.2006.00776.x.