

21. Результати безпеки

Дванадцять (12) з 14 пацієнток приймали досліджувані препарати згідно з протоколом і успішно завершили участь у дослідженні. Двох (2) пацієнток виключили із дослідження без здійснення заміни.

- Пацієнтка Х1 приймала вориконазол у дні 1 – 4 та МК-8228 у день 5, після чого її у день 5 виключили із дослідження через відхилення від протоколу.
- Пацієнтка Х приймала вориконазол у дні 1 – 4 та МК-8228 у дні 5 – 8, а в день 10 вона відкликала свою згоду через надзвичайні сімейні обставини.

Незважаючи на те, що під час проведення дослідження було задокументовано одне відхилення протоколу, для всіх 14 (100,0%) пацієнток провели оцінку безпеки. Для всіх пацієнток результати всіх початкових аналізів (тести на наявність гепатиту та вірусу імунодефіциту людини [ВІЛ], аналізи сечі на наявність наркотиків, аналізи за допомогою алкотестера на наявність котиніну та алкоголю) були негативними перед дослідженням та під час візиту у день -1. Жодна з учасниць не повідомляла про використання супутніх лікарських засобів, а застосовані попередні лікарські засоби не вважалися здатними вплинути на результати оцінки у дослідженні. Під час дослідження 4 пацієнтки повідомили про 6 побічних явищ, які з'явилися під час лікування. Серед цих 6 побічних явищ, що виникли під час лікування, 1 побічне явище не вважалася пов'язаним з досліджуваним препаратом. Одне (1) побічне явище мало середній ступінь тяжкості, а всі інші побічні явища мали незначну інтенсивність.

Найчастішим повідомленим побічним явищем, що виникало під час лікування, була нудота – 3 випадки, повідомлені 3 пацієнтками. Класом системних органів (SOC), з боку якого найчастіше виникали порушення, був «шлунково-кишковий тракт», розлади якого склали 5 із 6 повідомлених побічних явищ (включаючи нудоту [3 випадки], блювання та диспепсію [по 1 випадку]); всі ці 5 побічних явищ вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом. Максимальна тривалість одного явища становила 4 дні, і для всіх явищ було повідомлено про відновлення стану / зникнення порушення до кінця дослідження без застосування супутніх лікарських засобів. У дослідженні не було задокументовано жодного випадку смерті, інших серйозних побічних явищ, тяжких побічних явищ, побічних явищ, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, побічних явищ, що становлять клінічний інтерес, порушень клінічних лабораторних аналізів або випадків вагітності.

У дослідженні повідомлялося про деякі величини лабораторних параметрів, які були вищими або нижчими порівняно з відповідними діапазонами нормальних величин, але більшість порушень лабораторних показників коливались протягом усього періоду дослідження, і жодних специфічних тенденцій не спостерігалось. Жодне порушення результату клінічного біохімічного аналізу крові, загального аналізу крові чи аналізу сечі, включаючи результати мікроскопічного дослідження, не вважалось клінічно значущим.

Для жодної різниці між групами лікування для життєво важливих показників та параметрів ЕКГ у 12 відведеннях не відмічалось клінічно значущого зв'язку, і

	жодні результати фізикального обстеження не вважалися клінічно значущими.				
	Короткий опис побічних явищ, що з'явилися під час лікування (популяція всіх пацієнток, яким провели лікування)				
		Вориконазол N = 14 nn (%) E	МК-8228 N = 14 nn (%) E	Вориконазол + МК-8228 N = 12 nn (%) E	Загалом N = 14 nn (%) E
	Всі побічні явища	1 (7,1%) 1	3 (21,4%) 4	1 (8,3%) 1	4 (28,6%) 6
	Побічні явища, пов'язані з лікуванням	1 (7,1%) 1	3 (21,4%) 4	0 (0,0%) 0	3 (21,4%) 5
	Побічні явища легкого ступеня	1 (7,1%) 1	3 (21,4%) 4	1 (8,3%) 1	4 (28,6%) 5
	Побічні явища середнього ступеня	0 (0,0%) 0	1 (7,1%) 1	0 (0,0%) 0	1 (7,1%) 1
	Побічні явища важкого ступеня	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
	Побічні явища, що загрожують життю або викликають недієздатність	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
	Випадки смерті	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
	Серйозні побічні явища	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
	Побічні явища, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
E = кількість побічних явищ; N = кількість пацієнтів, яким провели лікування, nn = кількість пацієнтів, у яких з'явилося принаймні одне побічне явище під час лікування					
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Параметри системного впливу вориконазолу при одночасному введенні МК-8228 після досягнення системного впливу суттєво знижувалися – AUC₀₋₁₂ на ~ 44% та C_{max} на ~ 39%, і механізм такого зниження залишається невідомим. Таке зменшення системного впливу вориконазолу при одночасному введенні летермовіру, ймовірно, є клінічно значущим. Тому може бути показаною корекція дози вориконазолу або використання відповідного іншого протигрибкового засобу. • Під час цього дослідження здорові жінки загалом добре переносили багаторазове введення тільки вориконазолу (дні 1–4), тільки МК-8228 (дні 5–8) і введення вориконазолу та МК-8228 протягом періоду сполученого введення (дні 9–12). 				

Представник Заявника
(власника
реєстраційного
посвідчення)


 Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
 (П.І.Б)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтуйте
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для оцінки впливу інгібування Р-gp/BCRP після багаторазових пероральних доз ітраконазолу на фармакокінетику МК-8228 в рівноважному стані у здорових дорослих досліджуваних
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	з 14.08.2018р. по 19.02.2019р.
8. Країни, де проводилося клінічне	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 14 Фактична: 14
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> - Оцінити вплив багаторазових пероральних доз ітраконазолу на ФК перорального приймання МК-8228 РК. - Оцінити вплив перорального приймання МК-8228 на ФК багаторазових пероральних доз ітраконазолу.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження взаємодії лікарських засобів (ВЛЗ) з відкритою етикеткою, двома періодами і фіксованою послідовністю, призначене для оцінки впливу інгібування Р-глікопротеїну (Р-gp)/білку резистентності раку молочної залози (BCRP) після багаторазових пероральних доз ітраконазолу на фармакокінетику (ФК) МК-8228 в рівноважному стані (РС).

	<p>Загалом в цьому випробуванні взяли участь 14 здорових дорослих жінок. Під час терапії А 14 учасників отримували ітраконазол 200 мг (20 мл ітраконазолу 10 мг/мл перорального розчину) один раз на добу протягом 4 днів (Дні з 1 по 4). Під час терапії В 14 учасників отримували 480 мг МК-8228 (одна таблетка) один раз на добу протягом 14 днів (Дні з 1 по 14), і спільно з 200 мг ітраконазолу (20 мл перорального розчину ітраконазолу 10 мг/мл) один раз на добу протягом 4 днів (Дні з 15 по 18). Між останньою дозою ітраконазолу в Періоді 1 і першою дозою МК-8228 в Періоді 2 був 10-денний період вимивання. Всі досліджувані препарати вводили після нічного голодування тривалістю не менше 10 годин.</p>											
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Популяція дослідження включала жінок у віці від 18 до 55 років з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ і $\leq 32,0$ кг/м², що вважалися здоровими на підставі історії хвороби, електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, лабораторних досліджень, медичних оглядів і вимірювання основних фізіологічних показників. Всі учасниці не мали репродуктивного потенціалу або використовували прийнятні, ефективні методи контрацепції одинарного або подвійного бар'єру.</p>											
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="703 1066 884 1088">Терапія</th> <th data-bbox="888 1066 1235 1088">Разова доза і частота</th> <th data-bbox="1240 1066 1444 1088">Спосіб застосування</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="703 1095 884 1149">Ітраконазол (терапія А)</td> <td data-bbox="888 1095 1235 1149">200 мг ітраконазолу (20 мл перорального розчину 10 мг/мл), що вводиться один раз на добу протягом 4 днів (Дні з 1 по 4)</td> <td data-bbox="1240 1095 1444 1149">Пероральний</td> </tr> <tr> <td data-bbox="703 1155 884 1263">МК-8228 + Ітраконазол (терапія В)</td> <td data-bbox="888 1155 1235 1263">480 мг МК-8228 (одна таблетка) один раз на добу протягом 14 днів (Дні з 1 по 14), і спільно з 200 мг ітраконазолу (20 мл перорального розчину ітраконазолу 10 мг/мл) один раз на добу протягом 4 днів (Дні з 15 по 18)</td> <td data-bbox="1240 1155 1444 1263">Пероральний</td> </tr> </tbody> </table>	Терапія	Разова доза і частота	Спосіб застосування	Ітраконазол (терапія А)	200 мг ітраконазолу (20 мл перорального розчину 10 мг/мл), що вводиться один раз на добу протягом 4 днів (Дні з 1 по 4)	Пероральний	МК-8228 + Ітраконазол (терапія В)	480 мг МК-8228 (одна таблетка) один раз на добу протягом 14 днів (Дні з 1 по 14), і спільно з 200 мг ітраконазолу (20 мл перорального розчину ітраконазолу 10 мг/мл) один раз на добу протягом 4 днів (Дні з 15 по 18)	Пероральний		
Терапія	Разова доза і частота	Спосіб застосування										
Ітраконазол (терапія А)	200 мг ітраконазолу (20 мл перорального розчину 10 мг/мл), що вводиться один раз на добу протягом 4 днів (Дні з 1 по 4)	Пероральний										
МК-8228 + Ітраконазол (терапія В)	480 мг МК-8228 (одна таблетка) один раз на добу протягом 14 днів (Дні з 1 по 14), і спільно з 200 мг ітраконазолу (20 мл перорального розчину ітраконазолу 10 мг/мл) один раз на добу протягом 4 днів (Дні з 15 по 18)	Пероральний										
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>не застосовується</p>											
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>не застосовується</p>											
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>AUC₀₋₂₄, C_{max}, C₂₄, T_{max}, уявний кінцевий t_{1/2}, CL/F і V_d/F для МК-8228 та ітраконазолу</p>											
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Побічні явища, про які повідомлялося під час випробування</p>											
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для оцінки основної гіпотези щодо AUC₀₋₂₄ МК-8228 використовували модель лінійних змішаних ефектів, яка підходить для цього дизайну з двома періодами і з фіксованою послідовністю. Модель включала умову фіксованого ефекту для терапії (тільки MD МК-8228 і MD МК-8228 + MD ітраконазол). Неструктурована коваріаційна матриця використовувалася, щоб врахувати нерівні варіації терапії і змодельовати кореляцію між двома вимірами терапії в межах кожного досліджуваного за допомогою ствердження REPEATED в SAS PROC MIXED.</p>											

	<p>Метод Кенварда-Роджера був використаний для обчислення оцінки ступенів свободи для фіксованих ефектів (DDFM=KR). Дев'яностовідсотковий (90%) довірчий інтервал (ДІ) був побудований для різниці середніх значень, отриманих методом найменших квадратів (LS), за логарифмічною шкалою для AUC0-24 МК-8228. Потенціювання 90% ДІ за логарифмічною шкалою забезпечило 90% довірчий інтервал для GMR AUC0-24 МК-8228 (MD МК-8228 + MD ітраконазол/ MD МК-8228). 90% ДІ отримано з моделі та порівняно з межами (0,5, 3,0). C_{max} і C₂₄ МК-8228 були перетворені за допомогою натурального логарифму і проаналізовані з використанням тієї ж лінійної моделі з точковими оцінками і відповідним 90% довірчим інтервалом для отриманого GMR. Геометричні середні і 95% ДІ були також отримані для кожної терапії. Графіки з індивідуальними відношеннями, GMR і 90% ДІ були надані для AUC0-24, C_{max} і C₂₄. AUC0-24, C_{max} і C₂₄ ітраконазолу були оцінені за допомогою аналогічної моделі.</p>
<p>19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Кількість учасників, які отримували/продовжують/ припинили лікування: 14 учасників пройшли лікування, і 14 (100%) закінчили лікування, отримуючи як терапію А (Період 1), так і терапію В (Період 2).</p> <p>Загальний середній вік (стандартне відхилення): 35 ± 9 років</p> <p>Стать: 14 (100,0%) жінок</p> <p>Етнічна приналежність: 13 (92,9%) не американоїдів або латиноамериканців, 1 (7,1%) американоїд або латиноамериканець. Раса: 9 (64,3%) негроїдів або афроамериканців, 1 (7,1%) метис, 4 (28,6%) європеїди.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AUC0-24 МК-8228 після багаторазових пероральних доз МК-8228, що вводяться разом з багаторазовими дозами перорального ітраконазолу (День 18), була аналогічною AUC0-24 після багаторазових пероральних доз МК-8228, що застосовуються окремо (День 14), оскільки GMR AUC0-24 МК-8228 було в межах 0,50-3,00 (GMR 1.33, 90% ДІ=(1.17, 1.51)). • AUC0-24 ітраконазолу після багаторазового перорального приймання ітраконазолу і багаторазового перорального приймання МК-8228 (День 18) зменшилася на 24% в порівнянні з пероральним ітраконазолом, що застосовувався окремо (День 4). <p><i>Таблиця 2-1 Зведена статистика фармакокінетики МК-8228 в плазмі після багаторазових пероральних доз 480 мг МК-8228, що застосовуються один раз на добу з 1 по 14 день, і після багаторазових пероральних доз 480 мг МК-8228, що застосовуються один раз на добу разом з 200</i></p>

мг ітраконазолу з 15 по 18 день, у здорових жінок

Параметри ФК	МК-8228 (День 14)			МК-8228 – Ітраконазол (День 18)			МК-8228 + Ітраконазол/ МК-8228		
	N*	GM	95% ДІ	N*	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ для GMR	%CV між досліджує
AUC ₀₋₂₄ (нг*год/мл) [†]	14	90400	(65400,125000)	14	120000	(90300,159000)	1.33	(1.17,1.51)	19.3
C _{max} (нг/мл) [†]	14	14300	(10600,19200)	14	17300	(13700,21800)	1.21	(1.05,1.39)	20.5
C ₂₄ (нг/мл) [†]	14	850	(596,1210)	14	1620	(1150,2270)	1.90	(1.58,2.28)	27.4
T _{max} (год) #	14	2.50	(1.50,4.00)	14	2.50	(1.00,5.00)			
Уявний кінцевий t _{1/2} (год) [‡]	13	8.09	(27.6)	10	9.64	(27.4)			
CL/F (л/год) [§]	14	5.31	(60.8)	14	400	(524)			
V _d /F (л) [§]	13	57.2	(70.5)	10	51S	(65.5)			

GM = геометричне середнє методом найменших квадратів; ДІ = довірчий інтервал; GMR = відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, між терапіями; t_{1/2} = уявний кінцевий термін напіввиведення.

[†] Середнє значення, отримане методом найменших квадратів, з зворотним перетворенням і довірчий інтервал з лінійної моделі змішаного ефекту виконуються для значень, перетворених за допомогою натурального логарифму.

[‡] % CV між досліджуваними = 100 x квадратний корінь [(σ_{День14}² + σ_{День18}² - 2xσ_{День14}σ_{День18})/2]. σ_{День14}² і σ_{День18}² - розрахункові відхилення за логарифмічною шкалою для двох груп терапії, і σ_{День14}σ_{День18} - відповідна оціночна коваріація, кожна з яких отримана з лінійної моделі змішаних ефектів

[#] Статистика для T_{max}: медіана і діапазон (мінімум, максимум)

[§] Статистика для t_{1/2}, CL/F і V_d/F: GM (геометричний %CV) де геометричний %CV = 100x квадратний корінь (exp(s²)-1), де s² спостережувана дисперсія між досліджуваними на шкалі натурального логарифма.

* Індивідуальні ФК параметри, такі як t_{1/2} і V_d/F, залежні від константи швидкості елімінації λ_z, не оцінювалися для деяких досліджуваних через тенденцію до збільшення фази елімінації (1 і 4 досліджуваних для 14-го дня терапії В і 18-го дня терапії В, відповідно).

Терапія В: Дні 1-14: застосування один раз на добу 480 мг МК-8228 таблеток.

Дні 15-18: одночасне застосування один раз на добу 480 мг МК-8228 таблеток та 200 мг ітраконазолу (20 мл ітраконазолу 10 мг / мл перорального розчину).

Таблиця 2-2 Зведена статистика фармакокінетики ітраконазолу в плазмі після багаторазового перорального приймання 200 мг ітраконазолу один раз на добу протягом 4 днів і після багаторазового перорального приймання 480 мг МК-8228 один раз на добу разом з 200 мг ітраконазолу протягом 4 днів з попереднім прийманням 480 мг МК-8228 один раз на добу протягом 14 днів у здорових жінок

Параметри ФК	Ітраконазол (Терапія А День 4)			МК-8228 + Ітраконазол (Терапія В День 18)			МК-8228 + Ітраконазол/Ітраконазол		
	N*	GM	95% ДІ	N*	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ для GMR	% CV між досліджує
AUC0-24 (нг*год/мл) [†]	14	13000	(11300, 15000)	14	9900	(9040, 10800)	0.76	(0.71, 0.81)	9.7
Сmax (нг/мл) [†]	14	1530	(1330, 1750)	14	1280	(1150, 1410)	0.84	(0.76, 0.92)	14.3
С24 (нг/мл) [†]	14	330	(286, 382)	14	220	(201, 240)	0.67	(0.61, 0.73)	14.1
Tmax (год) [#]	14	2.00	(1.00, 4.00)	14	2.00	(1.00, 2.02)			
Уявний кінцевий t1/2 (год) [‡]	1	9.96	-	0	-	-			
CL/F (л/год) [§]	14	15.3	(25.2)	14	20.2	(15.7)			
Vz/F (л) [§]	1	219	-	0	-	-			

GM = геометричне середнє методом найменших квадратів; ДІ = довірчий інтервал; GMR = відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, між терапіями; t1/2 = уявний кінцевий термін напіввиведення.

[†] Середнє значення, отримане методом найменших квадратів, з зворотним перетворенням і довірчий інтервал з лінійної моделі змішаного ефекту виконуються для значень, перетворених за допомогою натурального логарифму.

[‡] % CV між досліджуваними = $100 \times \sqrt{(\sigma_{\text{День4}}^2 + \sigma_{\text{День18}}^2 - 2 \times \sigma_{\text{День4, День18}}) / 2}$, $\sigma_{\text{День4}}^2$ і $\sigma_{\text{День18}}^2$ - розрахункові відхилення за логарифмічною шкалою для двох груп терапії, і $\sigma_{\text{День4, День18}}$ - відповідна оціночна коваріація, кожна з яких отримана з лінійної моделі змішаних ефектів

[#] Статистика для Tmax: медіана і діапазон (мінімум, максимум)

[§] Статистика для t1/2, CL/F і Vd/F: GM (геометричний %CV) де геометричний %CV = $100 \times \sqrt{\exp(s^2) - 1}$, де s^2 спостережувана дисперсія між досліджуваними на шкалі натурального логарифма.

* Індивідуальні ФК параметри, такі як t1/2 і Vd/F, залежні від константи швидкості елімінації λ_z , не оцінювалися для деяких досліджуваних через тенденцію до збільшення фази елімінації (11 і 5 досліджуваних для 4-го дня терапії А, і 18-го дня терапії В, відповідно), і через низький R2 (критерій відповідності) (6 досліджуваних для терапії В в день 18), а також через те, що інтервал вибірки коротше, ніж спостережуваний t1/2 (2 і 3 досліджуваних для терапії А в день 4, і терапії В в день 18, відповідно). N = 0 для t1/2 і Vd/F, коли у жодного з досліджуваних не було оцінюваного t1/2.

Терапія А: Дні 1-4: приймання один раз на добу 200 мг ітраконазолу (20 мл ітраконазолу 10 мг/мл перорального розчину).

Терапія В: Дні 1-14: приймання один раз на добу 480 мг МК-8228, таблеток.

Дні 15-18: одночасне застосування один раз на добу 480 мг таблеток МК-8228 та 200 мг ітраконазолу (20 мл ітраконазолу 10 мг/мл перорального розчину).

21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Ітраконазол, застосований окремо, а також МК-8228, застосований окремо або спільно з ітраконазолом, зазвичай добре переносився. • Загалом, ПЯ були зареєстровані у 9 учасниць (64,3% пролікованих учасниць) у дослідженні, у 7 (50,0%) учасниць, які отримували тільки ітраконазол (Терапія А), і у 9 (64,3%) учасниць, які отримували МК-8228 або МК-8228 + ітраконазол (Терапія В). • Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, були зареєстровані у 6 учасниць (42,9%) під час приймання лише ітраконазолу (Терапія А), у 7 учасниць (50,0%) під час приймання лише МК-8228 (Терапія В) та у 3 учасниць (21,4%) під час одночасного приймання ітраконазолу та МК-8228 (Терапія В). • Найбільш частими ПЯ (частота $\geq 10,0\%$) були нудота (35,7%), головний біль (21,4%), дискомфорт у животі (14,3%) і діарея (14,3%), всі вони вважалися пов'язаними з лікуванням. • Побічні явища, класифіковані як легкі за ступенем тяжкості, спостерігалися у 9 учасниць (64,3%); як середнього ступеня тяжкості - у однієї (7,1%) учасниці; жодне ПЯ не було класифіковано як важке. <p>Жодна з учасниць не припинила участь у дослідженні через ПЯ, а також не повідомлялося про випадки СПЯ або смерті. Усі ПЯ минули до завершення дослідження.</p>
22. Висновок	<p>Грунтуючись на результатах цього дослідження, можуть бути зроблені такі висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC₀₋₂₄ МК-8228 після багаторазових пероральних доз ітраконазолу і багаторазових пероральних доз МК-8228 істотно не змінюється в порівнянні з AUC₀₋₂₄ після багаторазових пероральних доз тільки МК-8228. <p>Також спостерігались такі ключові результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC₀₋₂₄ ітраконазолу після багаторазових пероральних доз ітраконазолу спільно з багаторазовими пероральними дозами МК-8228 знизилася на 24% в порівнянні з AUC₀₋₂₄ ітраконазолу після багаторазових пероральних доз тільки одного ітраконазолу. • МК-8228 при застосуванні багаторазових пероральних доз зазвичай добре переноситься при спільному застосуванні з багаторазовими пероральними дозами ітраконазолу.

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів

Маковей О.О.

(П.П.)



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для оцінки впливу рифампіну на фармакокінетику МК-8228 після одноразового введення та після досягнення рівноважного стану у здорових дорослих осіб
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 01 червня 2018 року по 19 листопада 2018 року
8. Країни, де проводилося клінічне	США

випробування	
9. Кількість досліджуваних	запланована: 30 фактична: 30
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основні цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити вплив одноразового перорального введення рифампіну на фармакокінетику МК-8228 при його одноразовому пероральному введенні. - Оцінити вплив перорального введення рифампіну на фармакокінетику МК-8228 після досягнення рівноважного стану після багаторазового перорального введення рифампіну та МК-8228. <p>Другорядні цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити вплив одноразового внутрішньовенного введення рифампіну на фармакокінетику МК-8228 при його одноразовому пероральному введенні. - Оцінити вплив попереднього введення рифампіну на фармакокінетику МК-8228, що вводиться окремо, після досягнення рівноважного стану після багаторазового перорального введення рифампіну та МК-8228. - Оцінити фармакокінетику МК-8228 після багаторазового щоденного введення протягом 14 днів. - Оцінити зв'язану з білками фракцію МК-8228 при різних величинах концентрації у сироватці крові.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження складалося з двох груп, було відкритим, мало фіксовану послідовність введення препаратів для оцінки їх взаємодії та було заплановано для оцінки впливу рифампіну на фармакокінетику МК-8228 при його одноразовому введенні та після досягнення рівноважного стану.</p> <p>До цього дослідження було включено 30 здорових дорослих жінок. У групі А 16 пацієнок спочатку приймали тільки МК-8228 в одній дозі 480 мг (лікування А, період 1), потім на фоні цього лікування вони одноразово приймали 600 мг рифампіну (лікування В, період 2) та отримували одноразову внутрішньовенну ін'єкцію рифампіну у дозі 600 мг (лікування С, період 3). Для пацієнок у групі А був запланований 7-денний період відновлення («вимивання») між введеннями досліджуваних препаратів. У групі В 14 пацієнтів багаторазово приймали тільки МК-8228 у дозі 480 мг один раз на добу у дні 1-14 та у день 29, а потім на фоні цього лікування вони багаторазово приймали рифампін у дозі 600 мг один раз на добу у дні 15 – 28 (лікування D, період 1). Всі досліджувані препарати пацієнтки приймали натще після нічного голодування протягом щонайменше 10 годин.</p>
12. Основні критерії включення	<p>До складу учасників дослідження допускалися жінки, які мали вік від 18 до 55 років, індекс маси тіла від $\geq 18,5$ до $\leq 32,0$ кг/м² та які вважалися здоровими на основі медичного анамнезу, результатів реєстрації електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, результатів лабораторних аналізів, фізикального обстеження та результатів вимірювання життєво важливих показників. Усі жінки або були нездатними мати дітей, або погодилися використовувати один або два прийнятних</p>

	ефективних методи контрацепції.		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Група	Лікування	Форма дозування, частота та спосіб введення
	Група А	<u>Лікування А:</u> МК-8228	Одноразове пероральне введення МК-8228 у дозі 480 мг (одна таблетка)
		<u>Лікування В:</u> МК-8228 + пероральне введення рифампіну	Одноразове пероральне введення МК-8228 у дозі 480 мг (одна таблетка) разом з одноразовим пероральним введенням рифампіну у дозі 600 мг (дві капсули рифампіну по 300 мг)
		<u>Лікування С:</u> МК-8228 + внутрішньовенне введення рифампіну	Одноразове пероральне введення МК-8228 у дозі 480 мг (одна таблетка) після завершення одноразового внутрішньовенного введення рифампіну у дозі 600 мг
Група В	<u>Лікування D:</u> Багаторазове пероральне введення МК-8228 та рифампіну	Багаторазове пероральне введення МК-8228 і рифампіну таким чином: - пероральне введення МК-8228 у дозі 480 мг (одна таблетка) один раз на добу у дні 1 – 14 та у день 29. - пероральне введення МК-8228 у дозі 480 мг (одна таблетка) один раз на добу разом з пероральним введенням рифампіну у дозі 600 мг (дві капсули рифампіну по 300 мг) один раз на добу у дні 15 – 28	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним.		
15. Супутня терапія	Не є застосовним.		
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Частина А: фармакокінетика при одноразовому введенні при визначенні таких параметрів: AUC_{0-72}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, C_{24}, T_{max}, уявний кінцевий період напіввиведення $t_{1/2}$, CL/F та Vz/F.</p> <p>Частина В: фармакокінетика при багаторазовому введенні при визначенні AUC_{tau}, C_{max}, C_{tau}, T_{max}, CL/F та Vz/F для МК-8228.</p>		
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища		
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> Група А: для оцінки основних гіпотез використовували лінійну модель змішаних ефектів, яка підходить для цього дизайну з 3 періодами та фіксованою послідовністю введення. Ця модель як постійний ефект включала лікування (одноразове введення тільки МК-8228, одноразове введення МК-8228 + одноразове пероральне введення рифампіну, одноразове введення МК-8228 + одноразове внутрішньовенне введення рифампіну). Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між двома вимірюваннями під час лікування у кожної пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю за допомогою функції REPEATED у програмі статистичного аналізу SAS PROC MIXED. Для розрахунку знаменника ступенів свободи для постійних ефектів ($DDFM = KR$) використовували метод Кенварда і Роджера. Група В: для оцінки основних гіпотез використовували лінійну модель змішаних 		

	<p>ефектів, яка підходить для цього дизайну з 1 періодом та фіксованою послідовністю введення. Ця модель як постійний ефект включала день введення (день 1, день 14, день 28, день 29). Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між двома вимірюваннями під час лікування у кожній пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю за допомогою функції REPEATED у програмі статистичного аналізу SAS PROC MIXED. Для розрахунку знаменника ступенів свободи для постійних ефектів ($DDFM = KR$) використовували метод Кенварда і Роджера.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Кількість пацієнток, яким завершили / продовжують / достроково припинили лікування:</p> <p>Група А: лікування проводили для 16 пацієнток, серед них 12 (75,0%) пацієнток завершили, а 4 (25,0%) пацієнтки достроково припинили лікування у дослідженні.</p> <p>Група В: лікування проводили для 14 пацієнток, серед них 13 (92,9%) пацієнток завершили, а 1 (7,1%) пацієнтка достроково припинила лікування у дослідженні.</p> <p>Загальний середній вік (стандартне відхилення): 35 ± 10 років.</p> <p>Стать: 30 (100%) жінок.</p> <p>Етнічна приналежність: 30 (100%) жінок не були іспаномовними американками або латиноамериканками.</p> <p>Раса: 1 (3,3%) жінка належала до азійської раси, 20 (66,7%) жінок були чорношкірими або афроамериканками, 9 (30,0%) жінок належали до європеїдної раси.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Величина $AUC_{0-\infty}$ для МК-8228 після одноразового перорального введення МК-8228 та одночасного одноразового перорального введення рифампіну була подібною до величини після одноразового перорального введення тільки МК-8228, оскільки відношення середніх геометричних значень (GMR) для $AUC_{0-\infty}$ для МК-8228 знаходилося в інтервалі 0,50 – 3,00 (GMR = 2,03; 90% ДІ = (1,84; 2,26)). • Величина AUC_{τ} для МК-8228 після перорального введення МК-8228 до досягнення рівноважного стану та одночасного перорального введення рифампіну (у день 28) була подібною до величини після перорального введення тільки МК-8228 до досягнення рівноважного стану (день 14), оскільки відношення GMR для AUC_{τ} для МК-8228 знаходилося в інтервалі 0,50 – 3,00 (GMR = 0,81; 90% ДІ = (0,67; 0,98)). Відношення GMR для C_{τ} для МК-8228 становило 0,14; 90% ДІ = (0,11; 0,19). • Величина $AUC_{0-\infty}$ для МК-8228 після одноразового перорального введення МК-8228 та одночасного одноразового внутрішньовенного введення рифампіну була подібною до величини після одноразового перорального введення тільки МК-8228, оскільки відношення середніх геометричних значень для $AUC_{0-\infty}$ для МК-8228 знаходилося в інтервалі 0,50 – 3,00 (GMR = 1,58; 90% ДІ = (1,38; 1,81)). • Величина AUC_{τ} для МК-8228 після перорального введення МК-8228 до досягнення рівноважного стану та одночасного перорального введення рифампіну (у день 29) виявилася нижчою, ніж величина, отримана після перорального введення МК-8228 до досягнення рівноважного стану та одночасного перорального введення

рифампіну (у день 28) (GMR = 0,18; 90% ДІ = (0,14; 0,23)).

- Величина AUC_{tau} для МК-8228 після перорального введення МК-8228 до досягнення рівноважного стану та одночасного перорального введення рифампіну (у день 29) була нижчою, ніж величина, отримана після перорального введення тільки МК-8228 до досягнення рівноважного стану (у день 14) (GMR = 0,15; 90% ДІ = (0,13; 0,17)).

- Після перорального введення МК-8228 один раз на добу відношення GMR для величин AUC_{tau} для МК-8228 у день 14 / день 1 становило 1,0 (90% ДІ = (0,87; 1,16)).

Таблиця 2-1 Результати зведеного статистичного аналізу параметрів фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові після одноразового перорального введення МК-8228 у дозі 480 мг при його самостійному застосуванні або разом з одноразовим пероральним введенням рифампіну у дозі 600 мг у здорових пацієнток (група А)

Параметр фармакокінетики	МК-8228 + пероральний рифампін			МК-8228			МК-8228 + пероральний рифампін / тільки МК-8228		
	N ⁵	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ для GMR	Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%) ²
AUC _{0-∞} (нг*год/мл) ¹	15	246000	(215000;281000)	16	121000	(99000;147000)	2,03	(1,84;2,26)	16,3
AUC ₀₋₇₂ (нг*год/мл) ¹	15	245000	(214000; 281000)	16	119000	(97600;145000)	2,06	(1,86;2,28)	16,3
C _{max} (нг/мл) ¹	15	24300	(21400; 27600)	16	15300	(12900;18000)	1,59	(1,46; 1,74)	14,1
C ₂₄ (нг/мл) ¹	15	1820	(1080; 3040)	16	903	(636; 1280)	2,01	(1,59; 2,54)	36,2
T _{max} (год) ³	15	3,00	(1,50; 4,00)	16	3,00	(2,00; 4,00)			
t _{1/2} (год) ⁴	15	7,32	(34,8)	16	12,33	(38,8)			
CL/F (л/год) ⁴	15	1,99	(24,7)	16	3,98	(38,4)			
Vz/F (л) ⁴	15	21,0	(46,6)	16	70,8	(59,1)			

ДІ = довірчий інтервал; GM = середнє геометричне значення; GMR = відношення середніх геометричних значень, розрахованих за методом найменших квадратів, при різних варіантах лікування; t_{1/2} = уявний кінцевий період напіввиведення
¹Зворотно перетворена середньоквадратична величина та довірчий інтервал, визначені за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів моделі лінійних змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.

² Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt [(σ_A² + σ_B² - 2 * σ_{AB})/2], де σ_A² і σ_B² – це оцінені відхилення на логарифмічній шкалі для двох груп лікування, а σ_{AB} – це відповідна розрахункова коваріація при розрахунку всіх цих показників за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

³ Статистичні параметри для T_{max}: медіана та діапазон (мінімум, максимум).

⁴ Статистичні параметри для t_{1/2}, CL/F та Vz/F: середнє геометричне значення та коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt (exp(s² - 1)), де s² - спостережувана різниця між пацієнтами на шкалі натуральних логарифмів.

⁵ 1 пацієнтка припинила участь у дослідженні після періоду 1 (вона отримала лише лікування А).

Таблиця 2-2 Результати зведеного статистичного аналізу параметрів фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові після багаторазового перорального введення тільки МК-8228 у дозі 480 мг (день 14) або у комбінації з багаторазовим пероральним введенням рифампіну у дозі 600 мг один раз на добу протягом 14 днів (день 28) у здорових пацієнток (група В)

Параметр фармакокінетики	МК-8228 + пероральний рифампін			МК-8228 при багаторазовому введенні			МК-8228 + пероральний рифампін / МК-8228 при багаторазовому введенні		
	N ⁵	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ для GMR	Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%) ²
AUC _{tau} (нг*год/мл) ¹	13	81800	(71400; 93700)	14	101000	(75000;136000)	0,81	(0,67; 0,98)	28,9
C _{max} (нг/мл) ¹	13	15900	(13900; 18200)	14	15900	(11800;21300)	1,01	(0,79; 1,28)	35,5
C _{tau} (нг/мл) ¹	13	116	(87,0; 155)	14	817	(592; 1130)	0,14	(0,11; 0,19)	41,5
T _{max} (год) ³	13	3,00	(1,50; 4,00)	14	2,75	(2,00; 4,00)			
CL/F (л/год) ⁴	13	5,87	(24,7)	14	4,75	(55,1)			
Vz/F (л) ⁴	13	24,0	(26,8)	14	43,1	(77,4)			

ДІ = довірчий інтервал; GM = середнє геометричне значення; GMR = відношення середніх геометричних значень,

розрахованих за методом найменших квадратів, при різних варіантах лікування

¹ Зворотно перетворена середньоквадратична величина та довірчий інтервал, визначені за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів моделі лінійних змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.

² Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt [($\sigma_{\text{день14}}^2 + \sigma_{\text{день28}}^2 - 2 * \sigma_{\text{день14 день28}}$)/2], де $\sigma_{\text{день14}}$ і $\sigma_{\text{день28}}$ – це оцінені відхилення на логарифмічній шкалі для двох груп лікування, а $\sigma_{\text{день14 день28}}$ – це відповідна розрахункова коваріація при розрахунку всіх цих показників за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

³ Статистичні параметри для T_{max}: медіана та діапазон (мінімум, максимум).

⁴ Статистичні параметри для CL/F та Vz/F: середнє геометричне значення (геометричний коефіцієнт варіації в %), де геометричний коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt (exp(s²) - 1), де s² - спостережувана різниця між пацієнтами на шкалі натуральних логарифмів.

⁵ 1 пацієнтка припинила участь у дослідженні до дня 28.

Таблиця 2-3 Результати зведеного статистичного аналізу параметрів фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові після одноразового перорального введення МК-8228 у дозі 480 мг при його самостійному застосуванні або разом з одноразовим внутрішньовенним введенням рифампіну у дозі 600 мг у здорових пацієнток (група А)

Параметр фармакокінетики	МК-8228 + внутрішньовенний рифампін			МК-8228			МК-8228 + внутрішньовенний рифампін / МК-8228		
	N ⁵	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ для GMR	Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%) ²
AUC _{0-∞} (нг*год/мл) ¹	12	191000	(158000; 231000)	16	121000	(99000;147000)	1,58	(1,38; 1,81)	18,5
AUC ₀₋₇₂ (нг*год/мл) ¹	12	190000	(157000;230000)	16	119000	(97600;145000)	1,59	(1,39;1,82)	18,8
C _{max} (нг/мл) ¹	12	20800	(17300;25100)	16	15300	(12900;18000)	1,37	(1,16; 1,61)	23,4
C ₂₄ (нг/мл) ¹	12	701	(436; 1130)	16	903	(636; 1280)	0,78	(0,65; 0,93)	25,9
T _{max} (год) ³	12	3,00	(1,02;4,02)	16	3,00	(2,00; 4,00)			
t _{1/2} (год) ⁴	12	6,06	(46,8)	16	12,33	(38,8)			
CL/F (л/год) ⁴	12	2,72	(32,2)	16	3,98	(38,4)			
Vz/F (л) ⁴	12	23,7	(60,2)	16	70,8	(59,1)			

ДІ = довірчий інтервал; GM = середнє геометричне значення; GMR = відношення середніх геометричних значень, розрахованих за методом найменших квадратів, при різних варіантах лікування; t_{1/2} = уявний кінцевий період напіввведення

¹ Зворотно перетворена середньоквадратична величина та довірчий інтервал, визначені за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів моделі лінійних змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.

² Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt [($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 * \sigma_{AB}$)/2], де σ_A^2 і σ_B^2 – це оцінені відхилення на логарифмічній шкалі для двох груп лікування, а σ_{AB} – це відповідна розрахункова коваріація при розрахунку всіх цих показників за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

³ Статистичні параметри для T_{max}: медіана та діапазон (мінімум, максимум).

⁴ Статистичні параметри для t_{1/2}, CL/F та Vz/F: середнє геометричне значення та коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt (exp(s²) - 1), де s² - спостережувана різниця між пацієнтами на шкалі натуральних логарифмів.

⁵ 4 пацієнтки припинили участь у дослідженні перед періодом 3 (1 пацієнтка припинила участь у дослідженні після періоду 1, і вона отримала лише лікування А); 3 пацієнтки припинили участь у дослідженні після періоду 2, і вони отримали лише лікування А і В).

Таблиця 2-4 Результати зведеного статистичного аналізу параметрів фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові після багаторазового перорального введення МК-8228 у дозі 480 мг у комбінації з багаторазовим пероральним введенням рифампіну у дозі 600 мг один раз на добу протягом 14 днів (день 28), а також після багаторазового перорального введення МК-8228 у дозі 480 мг на фоні попереднього супутнього багаторазового перорального введення рифампіну у дозі 600 мг один раз на добу протягом 14 днів (день 29) у здорових пацієнток (група В)

Параметр фармакокінетики	МК-8228 з попереднім пероральним введенням рифампіну			МК-8228 + пероральний рифампін			МК-8228 з попереднім пероральним введенням рифампіну / МК-8228 + пероральний рифампін		
	N ⁵	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ для GMR	Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%) ²
AUC _{0-∞} (нг*год/мл) ¹	13	14700	(10200; 21200)	13	81800	(71400; 93700)	0,18	(0,14; 0,23)	36,5
C _{max} (нг/мл) ¹	13	4210	(2700; 6580)	13	15900	(13900;18200)	0,26	(0,19; 0,37)	49,8
C _{min} (нг/мл) ¹	13	69,4	(44,4; 109)	13	116	(87,0; 155)	0,60	(0,42; 0,85)	49,1
T _{max} (год) ³	13	2,00	(1,50; 3,00)	13	3,00	(1,50; 4,00)			
CL/F (л/год) ⁴	13	32,3	(71,6)	13	5,87	(24,1)			
Vz/F (л) ⁴	13	308	(106,7)	13	24,0	(26,8)			

ДІ = довірчий інтервал; GM = середнє геометричне значення; GMR = відношення середніх геометричних значень, розрахованих за методом найменших квадратів, при різних варіантах лікування

¹ Зворотно перетворена середньоквадратична величина та довірчий інтервал, визначені за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів моделі лінійних змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.

² Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt [(σ_{день28}² + σ_{день29}² - 2 * σ_{день28 день29})/2], де σ_{день28}² і σ_{день29}² – це оцінені відхилення на логарифмічній шкалі для двох груп лікування, а σ_{день28 день29} – це відповідна розрахункова коваріація при розрахунку всіх цих показників за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

³ Статистичні параметри для T_{max}: медіана та діапазон (мінімум, максимум).

⁴ Статистичні параметри для CL/F та Vz/F: середнє геометричне значення (геометричний коефіцієнт варіації в %), де геометричний коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt (exp(s²) - 1), де s² - спостережувана різниця між пацієнтами на шкалі натуральних логарифмів.

⁵ 1 пацієнтка припинила участь у дослідженні до дня 28.

Таблиця 2-5 Результати зведеного статистичного аналізу параметрів фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові після багаторазового перорального введення МК-8228 у дозі 480 мг при його самостійному застосуванні (день 14) або після багаторазового перорального введення МК-8228 у дозі 480 мг на фоні попереднього супутнього багаторазового перорального введення рифампіну у дозі 600 мг один раз на добу протягом 14 днів (день 29) у здорових пацієнток (група В)

Параметр фармакокінетики	МК-8228 з попереднім пероральним введенням рифампіну			МК-8228 при багаторазовому введенні			МК-8228 з попереднім пероральним введенням рифампіну / МК-8228 при багаторазовому введенні		
	N ⁵	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ для GMR	Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%) ²
AUC ₀₋₂₄ (нг*год/мл) ¹	13	14700	(10200; 21200)	14	101000	(75000;136000)	0,15	(0,13; 0,17)	21,2
C _{max} (нг/мл) ¹	13	4210	(2700; 6580)	14	15900	(11800;21300)	0,27	(0,22; 0,31)	24,6
C _{min} (нг/мл) ¹	13	69,4	(44,4; 109)	14	817	(592; 1130)	0,09	(0,06; 0,12)	50,5
T _{max} (год) ³	13	2,00	(1,50; 3,00)	14	2,75	(2,00; 4,00)			
CL/F (л/год) ⁴	13	32,3	(71,6)	14	4,75	(55,1)			
Vz/F (л) ⁴	13	308	(106,7)	14	43,1	(77,4)			

ДІ = довірчий інтервал; GM = середнє геометричне значення; GMR = відношення середніх геометричних значень, розрахованих за методом найменших квадратів, при різних варіантах лікування

¹ Зворотно перетворена середньоквадратична величина та довірчий інтервал, визначені за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів моделі лінійних змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.

² Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt [(σ_{день14}² + σ_{день29}² - 2 * σ_{день14 день29})/2], де σ_{день14}² і σ_{день29}² – це оцінені відхилення на логарифмічній шкалі для двох груп лікування, а σ_{день14 день29} – це відповідна розрахункова коваріація при розрахунку всіх цих показників за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

³ Статистичні параметри для T_{max}: медіана та діапазон (мінімум, максимум).

⁴ Статистичні параметри для CL/F та Vz/F: середнє геометричне значення (геометричний коефіцієнт варіації в %), де геометричний коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt (exp(s²) - 1), де s² - спостережувана різниця між пацієнтами на шкалі натуральних логарифмів.

⁵ 1 пацієнтка припинила участь у дослідженні до дня 28.

Таблиця 2-6 Результати зведеного статистичного аналізу параметрів фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові після одноразового перорального введення МК-8228 у дозі 480 мг (день 1), а також після багаторазового перорального введення МК-8228 у дозі 480 мг один раз на добу протягом 14 днів (день 14) у здорових пацієнток (група В)

Параметр фармакокінетики	МК-8228 з попереднім пероральним введенням рифампіну			МК-8228 при багаторазовому введенні			МК-8228 з попереднім пероральним введенням рифампіну / МК-8228 при багаторазовому введенні		
	N	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ для GMR	Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%) ²
AUC ₀₋₂₄ (нг*год/мл) ¹	14	101000	(75000;136000)	14	101000	(79000;128000)	Ra1: 1,00	(0,87; 1,16)	22,0
C _{max} (нг/мл) ¹	14	15900	(11800;21300)	14	16300	(13300;20000)	Ra2: 0,97	(0,80; 1,18)	29,7
C _{min} (нг/мл) ¹	14	817	(592; 1130)	14	734	(512; 1050)	Ra3: 1,11	(0,87; 1,42)	36,5
T _{max} (год) ³	14	2,75	(2,00; 4,00)	14	2,78	(2,00; 4,03)			
CL/F (л/год) ⁴	14	4,75	(55,1)	14	4,77	(43,7)			
Vz/F (л) ⁴	14	43,1	(77,4)	14	37,4	(43,6)			

ДІ = довірчий інтервал; GM = середнє геометричне значення; GMR = відношення середніх геометричних значень, розрахованих за методом найменших квадратів, при різних варіантах лікування; Ra1 = коефіцієнт накопичення для AUC (AUC_{0-24, день14}/AUC_{0-24, день1}); Ra2 = коефіцієнт накопичення для C_{max} (C_{max, день14}/C_{max, день1}); Ra3 = коефіцієнт накопичення для C_{min}

	<p>$(C_{\text{таб,день14}}/C_{\text{таб,день1}})$.</p> <p>¹Зворотно перетворена середньоквадратична величина та довірчий інтервал, визначені за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів моделі лінійних змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.</p> <p>²Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt [($\sigma_{\text{день1}}^2 + \sigma_{\text{день14}}^2 - 2 * \sigma_{\text{день1 день14}}$)/2], де $\sigma_{\text{день1}}^2$ і $\sigma_{\text{день14}}^2$ – це оцінені відхилення на логарифмічній шкалі для двох груп лікування, а $\sigma_{\text{день1 день14}}$ – це відповідна розрахункова коваріація при розрахунку всіх цих показників за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.</p> <p>³Статистичні параметри для T_{max}: медіана та діапазон (мінімум, максимум).</p> <p>⁴Статистичні параметри для CL/F та Vz/F: середнє геометричне значення (геометричний коефіцієнт варіації в %), де геометричний коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt (exp(s^2) - 1), де s^2 - спостережувана різниця між пацієнтами на шкалі натуральних логарифмів.</p>
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтки загалом добре переносили МК-8228 як при його самостійному введенні, так и при введенні разом з рифампіном. • Про побічні явища загалом повідомляли 9 пацієток (56,3%) у групі А та 10 пацієток (71,4%) у групі В. • Про побічні явища, пов'язані з досліджуваним препаратом, повідомляли 5 пацієток (31,3%) у групі А та 7 пацієток (50%) у групі В. • У групі А найчастішими повідомленими побічними явищами (які виникали з частотою $\geq 10,0\%$) були головний біль (18,8%), нудота (18,8%), запаморочення (12,5%) та реакція у місці проколу судини (12,5%); а у групі В найчастішими повідомленими побічними явищами були діарея (28,6%), нудота (21,4%), а також такі явища, як біль у животі, біль у верхній частині живота, реакція у місці проколу судини, біль у місці проколу судини та запаморочення, кожне з яких повідомлялася двома пацієнтками (14,3%). • У групі А найчастішими повідомленими побічними явищами, пов'язаними з досліджуваним препаратом (які виникали з частотою $\geq 10,0\%$), були головний біль (18,8%) та нудота (18,8%), а у групі В – діарея (28,6%), нудота (21,4%), а також біль у животі та біль у верхній частині живота (14,3%). • Три (3) пацієнтки припинили участь у дослідженні через побічні явища. У групі А одній (1) пацієнтці (6,2%) відмінили лікування В (МК-8228 + пероральний рифампін) через пов'язані з досліджуваним препаратом побічні явища у вигляді головного болю та запаморочення; одна (1) пацієнтка була відсторонена від лікування через порушення результатів клінічних лабораторних аналізів (побічні явища у вигляді збільшення кількості лейкоцитів і нейтрофілів), не пов'язані з досліджуваними препаратами. У групі В одній (1) пацієнтці відмінили лікування D (багаторазове пероральне введення МК-8228 та рифампіну) через пальпітацію, пов'язану з досліджуваним препаратом. • Усі повідомлені побічні явища мали легкий ступінь тяжкості, і всі вони зникли. У цьому дослідженні не було задокументовано випадків смерті або серйозних побічних явищ.
22. Висновок (заключення)	<p>На підставі результатів цього дослідження можна зробити такі висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Величина $AUC_{0-\infty}$ після одноразового перорального введення МК-8228 та одночасного одноразового перорального введення рифампіну була подібною до величини, визначеної після одноразового перорального введення тільки МК-8228. • Величина $AUC_{\text{таб}}$ після перорального введення МК-8228 та одночасного перорального введення рифампіну при багаторазовому пероральному введенні МК-8228 та рифампіну була подібною до величини $AUC_{\text{таб}}$ після багаторазового

перорального введення тільки МК-8228. Як пов'язаний з цим основний результат, тривале сполучене введення рифампіну з МК-8228 призводило до помітного зниження величини C_{tau} , клінічне значення якого залишається невідомим.

- Величина $AUC_{0-\infty}$ після одноразового перорального введення МК-8228 та одночасного одноразового внутрішньовенного введення рифампіну була подібною до величини, визначеної після одноразового перорального введення тільки МК-8228.

Крім того, було отримано такі важливі результати:

- Після одноразового внутрішньовенного введення рифампіну ступінь впливу на системну дію МК-8228 був меншим, ніж після перорального введення рифампіну.
- Введення тільки МК-8228 через 24 години після тривалого сполученого введення разом з рифампіном, призводило до клінічно значущого зниження (на ~ 82%) системного впливу МК-8228 порівняно з системним впливом при тривалому сполученому введенні.
- • Введення тільки МК-8228 через 24 години після тривалого сполученого введення разом з рифампіном, призводило до клінічно значущого зниження (на ~ 85%) системного впливу МК-8228 порівняно з системним впливом при досягненні рівноважного стану при введенні тільки МК-8228.
- Протягом 14 днів введення не відбувалося накопичення МК-8228.
- Препарат МК-8228 загалом добре переносився пацієнтками як при самостійному застосуванні, так і при введенні разом з рифампіном.

Представник
Заявника (власника
реєстраційного
посвідчення)


Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
(П.І.В)

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Превіміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтуйте
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження для характеристики потенційної двосторонньої фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів між разовими пероральними дозами летермовіра (МК-8228) і флуконазолу у здорових жінок
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	з 11.07.2017р. по 26.09.2017р.
8. Країни, де проводилося клінічне	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 14 Фактична: 14
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <p>1: Для характеристики ФК разової пероральної дози флуконазолу як окремо, так і після одночасного введення з летермовіром (за допомогою AUC_{0-∞}, AUC_{0-last}, AUC₀₋₂₄, C_{max}, C₂₄, CL/F, Vz/F, T_{max} і t_{1/2}) у здорових дорослих жінок.</p> <p>2: Для характеристики ФК разової пероральної дози летермовіру як окремо, так і після одночасного введення з флуконазолом (за допомогою AUC_{0-∞}, AUC_{0-last}, AUC₀₋₂₄, C_{max}, C₂₄, CL/F, Vz/F, T_{max} і t_{1/2}) у здорових дорослих жінок.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <p>Оцінити безпеку та переносимість одночасного приймання летермовіру з флуконазолом у здорових дорослих жінок.</p>

11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було дослідження з трьома періодами, відкритої етикеткою і фіксованою послідовністю у здорових дорослих жінок. У дослідження були включені чотирнадцять (14) здорових дорослих жінок у віці від 19 до 55 років (включно). Скринінг проводився протягом 28 днів до першої дози. У 1-й день Періоду 1 вводили разову пероральну дозу флуконазолу з подальшим відбором фармакокінетичних (ФК) проб протягом 168 годин.</p> <p>У 1-й день Періоду 2 вводили разову пероральну дозу летермовіру з подальшим відбором ФК проб протягом 72 годин.</p> <p>У 1-й день Періоду 3 разову пероральну дозу флуконазолу вводили одночасно з разовою пероральною дозою летермовіру. ФК проби для флуконазолу відбирали протягом 168 годин після введення дози, а ФК проби для летермовіру - протягом 72 годин після дози.</p> <p>Досліджувані голодували з вечора напередодні і принаймні протягом 8 годин перед введенням кожного досліджуваного лікарського засобу, а також продовжували голодування протягом принаймні 4 годин після введення дози. Після цього у відповідний час надавалися стандартні страви і закуски. Період вимивання між дозами Періоду 1 і Періоду 2 склав 14 днів, а між дозами Періоду 2 і Періоду 3 - не менше 7 днів.</p>	
12. Основні критерії включення	У дослідженні мали право брати участь дорослі здорові жінки ≥ 19 і ≤ 55 років з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ і $\leq 32,0$ кг/м ² під час попереднього (скринінгового) візиту.	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тільки флуконазол: Разова пероральна доза флуконазолу 400 мг (2 таблетки по 200 мг), що вводиться в годину 0 в День 1 Періоду 1.</p> <p>Тільки летермовір: Разова пероральна доза летермовіру 480 мг (2 таблетки по 240 мг), що вводиться в годину 0 в День 1 Періоду 2</p> <p>Флуконазол + Летермовір: Разова пероральна доза флуконазолу 400 мг (2 таблетки по 200 мг) і разова пероральна доза летермовіра 480 мг (2 таблетки по 240 мг), які вводяться одночасно в годину 0 в День 1 Періоду 3.</p>	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Опис нефасованого препарату	Номер виробничої серії
	ТПО МК-S228 240 мг	WL00060857
Флуконазол, таблетки USP 200 мг (вироблені Aurobindo Pliarma Limited, номер серії FL2016013-A, термін придатності до листопада 2018р.) був наданий дослідником. ТПО = таблетка, вкрита плівковою оболонкою		

15. Супутня терапія	
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною кінцевою точкою показника ФК флуконазолу та летермовіру була AUC _{0-∞} . Також були розраховані наступні ФК параметри: AUC _{0-last} , AUC ₀₋₂₄ , C _{max} , C ₂₄ , T _{max} , уявний кінцевий t _{1/2} , CL/F і Vz/F.
17. Критерії оцінки безпеки	Вторинні кінцеві точки безпеки включали побічні явища (ПЯ), лабораторні дослідження безпеки (гематологія, біохімія та аналіз сечі), електрокардіограми на 12 відведень (ЕКГ), основні фізіологічні показники та результати медичного огляду.
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика</p> <p>Для оцінки основної гіпотези для AUC_{0-∞} використовувалася лінійна модель змішаних ефектів, що відповідає дизайну з 3 періодами та фіксованою послідовністю. Модель включала умову фіксованого ефекту для терапії.</p> <p>Неструктурована (UN) коваріаційна матриця використовувалася, щоб врахувати нерівні варіації терапії і змодельовати кореляцію між двома вимірами терапії в межах кожного досліджуваного за допомогою ствердження REPEATED в SAS PROC MIXED. Метод Кенварда-Роджера був використаний для обчислення оцінки ступенів свободи для фіксованих ефектів (DDFM = KR).</p> <p>Щоб розглянути першу основну гіпотезу, окремі значення AUC_{0-∞} флуконазолу для Періодів 1 та 3 були перетворені за допомогою натурального логарифма (ln) і оцінені за допомогою вищевказаної моделі. 95% і 90% довірчі інтервали (ДІ) були розраховані для середніх значень методом найменших квадратів (LSM) для терапії, і LSM для різниці в терапії, відповідно, за логарифмічною шкалою для AUC_{0-∞} флуконазолу.</p> <p>Потенціювання результатів за логарифмічною шкалою дозволило отримати 95% і 90% довірчі інтервали для геометричних LSM (GM) AUC_{0-∞} флуконазолу і відносин геометричних LSM (GMR) (флуконазол + летермовір/ тільки флуконазол), відповідно. Якщо 90% ДІ для справжніх GMR AUC_{0-∞} флуконазолу знаходиться в межах [0,5, 2.0], перша основна гіпотеза про те, що зміна AUC_{0-∞} разової дози флуконазолу після одночасного застосування з разовою дозою летермовіра в порівнянні з призначенням тільки флуконазолу не має клінічної значущості, була підтверджена.</p>

Щоб відповісти на другу основну гіпотезу, індивідуальні значення $AUC_{0-\infty}$ для летермовіра з Періодів 2 і 3 були перетворені за допомогою \ln і оцінені з використанням моделі, описаної вище. Подібно до першої основної гіпотези, 95% і 90% ДІ були розраховані для GM і GMR $AUC_{0-\infty}$ летермовіра (флуконазол + летермовір / тільки летермовір), відповідно.

Якщо 90% ДІ для справжніх GMR $AUC_{0-\infty}$ летермовіра знаходиться в межах $[0,5, 3,0]$, друга основна гіпотеза про те, що зміна $AUC_{0-\infty}$ разової дози летермовіра після спільного введення з разовою дозою флуконазолу в порівнянні з введенням тільки летермовіра не має клінічного значення, була підтверджена.

Інші аналізи: для параметрів ФК і концентрацій флуконазолу і летермовіра в плазмі була надана описова статистика.

Безпека

Безпека і переносимість оцінювали за допомогою клінічних оцінок, включаючи ПЯ, основні фізіологічні показники, медичні огляди, ЕКГ в 12 відведеннях і стандартні лабораторні дослідження безпеки (гематологія, біохімія і аналіз сечі), які були отримані в заздалегідь визначені моменти часу протягом усього дослідження. Захворюваність з кількістю досліджуваних з ПЯ, викликаними лікуванням (ПЯВЛ), була зведена в таблицю за терапією і в цілому. Досліджувані з ПЯВЛ, пов'язаними з досліджуваним препаратом, також були включені в таблицю за терапією і в цілому. ПЯ були перераховані за досліджуваними. Оскільки ніяких значущих змін індивідуальних значень лабораторних досліджень безпеки, ЕКГ і основних фізіологічних показників не спостерігалось, зведена статистика не надавалася.

19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Загальні		
	N	(%)	
	Досліджуваних у дослідженні	14	
	Стать		
	Жінки	14	(100,0)
	Чоловіки	0	(0,0)
	Вік (років)		
	Від 19 до 55	14	(100,0)
	Середній	34,3	
	SD	11,33	
	Медіана	31,5	
	Діапазон	Від 19 до 55	
	Расова приналежність		
	Американські індіанці або корінні жителі		
	Аляски	1	(7,1)
	Негроїди або афроамериканці	3	(21,4)
	Європейці	10	(71,4)
	Етнічна приналежність		
	Американоїди або латиноамериканці	1	(7,1)
	Не американоїди або латиноамериканці	13	(92,9)
	Зріст (см)		
	Середній	164,1	
	Діапазон	Від 153 до 173	
	Вага (кг)		
	Середня	68,85	
	Діапазон	Від 46,5 до 87,8	
	ІМТ (кг/м ²)		
Середній	25,466		
Діапазон	Від 19,82 до 31,25		
Вік обчислюється від дати приймання першої дози. ІМТ = Індекс маси тіла. SD - Стандартне відхилення Джерело: [P037MK8228: adam-ads1] Програма: /CA22536/sas_prgrtsas.intext_tab adam_deni sas 29JAN2018 5:44			
20. Результати ефективності	<p>Флуконазол</p> <p>Статистичне порівняння і зведена статистика ФК флуконазолу в плазмі після введення разової пероральної дози 400 мг флуконазолу з одночасним введенням одноразової пероральної дози 480 мг летермовіра здоровим дорослим жінкам представлені в таблиці нижче. GMR AUC_{0-∞} флуконазолу (90% ДІ) для порівняння (флуконазол + летермовір)/тільки флуконазол становило 1,03 (0,99, 1,08). Оскільки 90%-й довірчий інтервал для дійсного GMR AUC_{0-∞} був включений в задалегідь визначені межі [0,5, 2,0], перша основна гіпотеза про те, що зміна AUC_{0-∞} одноразової дози флуконазолу після спільного введення з летермовіром в порівнянні з прийомом тільки флуконазолу не має клінічного значення, підтверджується. Аналогічні GMR і відповідні 90% довірчі інтервали спостерігалися для AUC_{0-last}, AUC₀₋₂₄, C_{max} і C₂₄. Порівнянні результати для уявного кінцевого t_{1/2}, CL/F і V_z/F були отримані при обох терапіях. Спостережувана медіана T_{max} збільшувалася після одночасного введення флуконазолу і летермовіра (2,75 години) в порівнянні з тільки флуконазолом (1,00 година).</p>		

Статистичне порівняння та узагальнена статистика значень фармакокінетичних параметрів флуконазолу в плазмі після введення разової пероральної дози 400 мг флуконазолу з разовою пероральною дозою 480 мг летермовіру у здорових жінок

Фармакокінетичні параметри флуконазолу	Тільки флуконазол			Флуконазол + летермовір			Флуконазол + летермовір/тільки флуконазол		% псевдо CV для того ж
	N	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	
AUC _{0-∞} [†] (нг*год/мл)	14	468000 452000	(423000, 518000)	14	483000 464000	(433000, 538000)	1.03	(0.99, 1.08)	6.7
AUC _{0-last} [†] (нг*год/мл)	14	177000 10400	(410000, 497000)	14	176000 9900	(420000, 511000)	1.03	(0.99, 1.07)	6.0
AUC ₀₋₂₄ [†] (нг*год/мл)	14	5810 1.00	(164000, 190000)	14	6050 2.75	(164000, 189000)	0.99	(0.97, 1.02)	3.4
C _{max} [‡] (нг/мл)	14	33.1	(9630, 11200)	14	33.7	(9270, 10600)	0.95	(0.92, 0.99)	5.5
C ₂₄ [‡] (нг/мл)	14	0.855	(5340, 6330)	14	0.829	(5610, 6540)	1.04	(1.00, 1.08)	5.4
T _{max} [‡] (год)	14	40.8	(1.00, 4.00)	14	40.3	(1.49, 3.52)			
Уявний кінцевий t _{1/2} [§] (год)	14		19.1			22.8			
CL/F (л/год)	14		17.8			18.8			
V _z /F (л)	14		13.7			15.3			

Тільки флуконазол: разова пероральна доза флуконазолу 400 мг (2 таблетки по 200 мг), що вводиться в годину 0 в День 1 Періоду 1.
 Флуконазол + Летермовір: разова пероральна доза 400 мг флуконазолу (2 таблетки по 200 мг) та разова пероральна доза 480 мг летермовіру (2 таблетки по 240 мг), що вводяться разом у годину 0 в День 1 Періоду 3.

[†] % псевдо CV для того ж самого досліджуваного = 100 x квадратний корінь [(σA² + σC² - 2*σ_{AC})/2], де σA² і σC² - розрахункові дисперсії за логарифмічною шкалою для 2 груп терапії, а σ_{AC} - відповідна розрахункова коваріація, кожна з яких отримана з лінійної моделі змішаних ефектів.

[‡] Середнє значення, отримане методом найменших квадратів, з зворотним перетворенням і довірчий інтервал з лінійної моделі змішаного ефекту виконуються для значень, перетворених за допомогою натурального логарифму.

[§] Медіана (мінімум, максимум), зазначена для T_{max}.

^{||} Середнє геометричне і геометричний відсоток коефіцієнта варіації, зазначені для уявного кінцевого t_{1/2}, CL/F і V_z/F.
 GM = геометричне середнє, розраховане методом найменших квадратів; ДІ = довірчий інтервал; GMR = відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів

Летермовір
 Статистичне порівняння і зведені статистичні дані ФК летермовіра в плазмі після введення разової пероральної дози 480 мг летермовіра з одночасним введенням разової пероральної дози 400 мг флуконазолу здоровим дорослим жінкам представлені в таблиці нижче. GMR AUC_{0-∞} летермовіра (90% ДІ) для порівняння (флуконазол + летермовір)/тільки летермовір становило 1,11 (1,01, 1,23).

Оскільки 90% ДІ для дійсного GMR AUC0-∞ був включений в заздалегідь визначені межі [0,5, 3,0], друга основна гіпотеза про те, що зміна AUC0-∞ разової дози летермовіра після спільного застосування з флуконазолом у порівнянні із застосуванням тільки летермовіра не має клінічного значення, підтверджується. Аналогічні результати спостерігалися для AUC0-last, AUC0-24 і Cmax. При одночасному призначенні летермовіра з флуконазолом спостерігалось збільшення ФК-параметра C24 на 28% в порівнянні з введенням тільки летермовіра. Порівнянні результати були отримані між обома терапіями для уявного кінцевого t1/2, CL/F і Vz/F. Спостережувана медіана Tmax була коротшою після введення летермовіра разом з флуконазолом (2,50 години) в порівнянні з летермовіром, що застосовувався окремо (3,00 години).

Статистичне порівняння та узагальнена статистика значень фармакокінетичних параметрів летермовіру в плазмі після введення разової пероральної дози 480 мг летермовіру з разовою пероральною дозою 400 мг флуконазолу та без неї у здорових жінок

Фармакокінетичні параметри летермовіру	Тільки летермовір			Флуконазол + летермовір			Флуконазол + летермовір/тільки летермовір		% псевдо CV для того ж
	N	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	
AUC0-∞ [†] (нг*год/мл)	14	109000	(91600, 129000)	14	121000	(98500, 149000)	1.11	(1.01,1.23)	15.2
AUC0-last [†] (нг*год/мл)	14	108000	(90900, 128000)	14	119000	(97800, 146000)	1.11	(1.00, 1.22)	14.7
AUC0-24 [†] (нг*год/мл)	14	96900	(81100, 116000)	14	105000	(86400, 129000)	1.09	(0.98,1.21)	15.2
Cmax [†] (нг/мл)	14	14200	(11200, 18000)	14	15100	(12200, 18700)	1.06	(0.93,1.21)	19.4
C24 [†] (нг/мл)	14	691	0 (545, 876)	14	884	(691, 1130)	1.28	(1.15, 1.43)	16.4
Tmax [‡] (год)	14	3.00	(1.56, 4.00)	14	2.50	(1.50, 3.12)			
Уявний кінцевий t1/2 [†] (год)	14	10.5		14	10.3				
CL/F [†] (л/год)	14	4.41		14	3.97				
Vz/F [†] (л)	14	67.1		14	588				

Тільки летермовір: разова пероральна доза летермовіра 480 мг (2 таблетки по 240 мг), що вводиться в годину 0 в День 1 Періоду 2.
 Флуконазол + Летермовір: разова пероральна доза 400 мг флуконазолу (2 таблетки по 200 мг) та разова пероральна доза 480 мг летермовіру (2 таблетки по 240 мг), що вводяться разом в годину 0 в День 1 Періоду 3.

[†] % псевдо CV для того ж самого досліджуваного = 100 x квадратний корінь [(σB² + σC² - 2*σBC)/2], де σB² і σC² - розрахункові дисперсії за логарифмічною шкалою для 2 груп терапії, а σBC - відповідна розрахункова коваріація, кожна з яких отримана з лінійної моделі змішаних ефектів.

	<p>‡ Середнє значення, отримане методом найменших квадратів, з зворотним перетворенням і довірчий інтервал з лінійної моделі змішаного ефекту виконуються для значень, перетворених за допомогою натурального логарифму.</p> <p>§ Медіана (мінімум, максимум), зазначена для T_{max}.</p> <p> Середнє геометричне і геометричний відсоток коефіцієнта варіації, зазначені для уявного кінцевого t_{1/2}, CL/F і Vz/F.</p> <p>GM = геометричне середнє, розраховане методом найменших квадратів; ДІ = довірчий інтервал; GMR = відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів</p>
21. Результати безпеки	<p>Спільне введення разової пероральної дози флуконазолу 400 мг з разової пероральної дозою летермовіра 480 мг зазвичай добре переносилося здоровими жінками. Одинадцять (11,79%) з 14 включених в випробування досліджуваних повідомили про ПЯВЛ, в тому числі 10 досліджуваних (71% в цілому) повідомили про ПЯ, які, на думку дослідника, були пов'язані з препаратом (4 досліджуваних після прийому тільки флуконазолу, 7 після прийому тільки летермовіра, і 5 після флуконазолу + летермовіра). В ході дослідження не було зареєстровано серйозних побічних явищ (СПЯ), явищ, що представляють клінічний інтерес (ЯКІ), припинення терапії через ПЯ або випадків смерті.</p> <p>Всі ПЯ були помірними за ступенем тяжкості, і всі минули до кінця дослідження, за винятком пухиря і 2 проявів набряку у 1 досліджуваної, які не минули до того, як вона була втрачена для подальшого спостереження. Найбільш частими ПЯ, пов'язаними з прийомом ліків, були головний біль (5 пацієток; 36%), нудота (4 пацієтки; 29%), а також еритема, свербіж і папульозні висипання (по 2 пацієтки; 14%). У деяких пацієток розвинулися одні і ті самі ПЯ, пов'язані з препаратом, під час більш ніж однієї терапії; ПЯ, пов'язані з препаратами (і кількість пацієток, що їх зазнали під час лікування), були головний біль (3 пацієтки після прийому тільки флуконазолу, 2 пацієтки після прийому тільки летермовіра, і 2 пацієтки після прийому флуконазолу + летермовіра); нудота (4 пацієтки після прийому тільки летермовіра); еритема (2 пацієтки після флуконазолу + летермовіра); свербіж (1 пацієтка після прийому тільки летермовіра, і 2 пацієтки після прийому флуконазолу + летермовіра); і папульозний висип (1 пацієтка після прийому флуконазолу + летермовіра, і 1 пацієтка з тією ж датою</p>

	<p>початку ПЯ, що і при прийманні тільки летермовіра, але з невідомим часом початку). Не було клінічно значущих пов'язаних з лікуванням змін лабораторних показників, основних фізіологічних показників або значень параметрів безпеки на ЕКГ.</p>
<p>22. Висновок</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Зміна $AUC_{0-\infty}$ разової дози флуконазолу після одночасного прийому разової дози летермовіру порівняно із введенням тільки флуконазолу не є клінічно значущою. • Зміна $AUC_{0-\infty}$ разової дози летермовіру після одночасного прийому разової дози флуконазолу порівняно із введенням тільки летермовіру не є клінічно значущою. • Спільне введення разової пероральної дози 400 мг флуконазолу та разової пероральної дози 480 мг летермовіру зазвичай добре переноситься у здорових жінок.

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)



Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
(П.І.Б.)

Додаток 30

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтуйте
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження односторонньої взаємодії лікарських засобів для визначення впливу багаторазових пероральних доз летермовіру на фармакокінетику разової дози сиролімуму у здорових дорослих жінок
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	З 10.05.2016р. по 07.07.2016р.
8. Країни, де проводилося клінічне	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 14 Фактична: 13
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <p>Визначити вплив летермовіру у рівноважному стані на ФК (наприклад, AUC₀₋₁₂, AUC₀₋₂₄, AUC_{0-last}, AUC_{0-∞}, C_{max}, C₁₂, C₂₄, T_{max}, CL/F, Vz/F і уявний кінцевий період напіввиведення (t_{1/2})) разової дози сиролімуму у здорових жінок.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <p>Оцінити безпеку та переносимість одночасного прийому летермовіру з сиролімумом у здорових жінок.</p>

11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було дослідження з відкритою етикеткою, двома періодами і з фіксованою послідовністю для оцінки впливу багаторазових пероральних доз лєтермовіру на фармакокінетику (ФК) разової дози сіролімусу.</p> <p>У дослідження були включені чотирнадцять (14) здорових дорослих жінок. У день 1 періоду 1 була введена разова пероральна доза сіролімусу 2 мг. У Період 2 багаторазові пероральні дози лєтермовіра вводили один раз на добу (QD) протягом 16 днів поспіль, при цьому разова пероральна доза сіролімусу 2 мг вводилася паралельно в День 8. Між прийманням в Період 1 і першою дозою Періоду 2 був період вимивання тривалістю 15 днів.</p>				
12. Основні критерії включення	<p>У дослідженні мали право брати участь дорослі здорові жінки ≥ 19 і ≤ 55 років з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ і $\leq 32,0$ кг/м² під час попереднього (скрінінгового) візиту.</p>				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Один сіролімус: разова пероральна доза сіролімусу 2 мг, що вводиться в день 1 періоду 1, n = 14</p> <p>Сіролімус + лєтермовір: багаторазові пероральні дози лєтермовіра 480 мг QD, що вводяться в Дні 1-16, спільно з разовою пероральною дозою 2 мг сіролімусу на 8-й день періоду 2, n = 14</p>				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="724 1106 1198 1151">Опис нефасованого препарату ТПО МК-S228 480 мг (Plitix Clinical Image, Баллідін)</td> <td data-bbox="1198 1106 1452 1151">Номер виробничої серії WL00060932</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="724 1151 1452 1220">Сіролімус 2 мг таблетки (номер партії L51295, термін придатності до вересня 2017р., Greenstone LLC) був наданий дослідником. ТПО = таблетка, вкрита плівковою оболонкою</td> </tr> </table>	Опис нефасованого препарату ТПО МК-S228 480 мг (Plitix Clinical Image, Баллідін)	Номер виробничої серії WL00060932	Сіролімус 2 мг таблетки (номер партії L51295, термін придатності до вересня 2017р., Greenstone LLC) був наданий дослідником. ТПО = таблетка, вкрита плівковою оболонкою	
Опис нефасованого препарату ТПО МК-S228 480 мг (Plitix Clinical Image, Баллідін)	Номер виробничої серії WL00060932				
Сіролімус 2 мг таблетки (номер партії L51295, термін придатності до вересня 2017р., Greenstone LLC) був наданий дослідником. ТПО = таблетка, вкрита плівковою оболонкою					
15. Супутня терапія	Дві досліджуваних використовували ацетамінофен.				
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Були розраховані наступні ФК параметри сіролімусу в цільній крові: AUC_{0-∞}, AUC₀₋₁₂, AUC₀₋₂₄, AUC_{0-last}, C_{max}, C₁₂, C₂₄, T_{max}, уявний кінцевий t_{1/2}, CL/F, і Vz/F.</p> <p>Були розраховані наступні ФК параметри лєтермовіра в плазмі: AUC_t, C_{max_ss}, T_{max_ss} і уявний кінцевий t_{1/2}.</p>				
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки безпеки включали всі типи побічних явищ (ПЯ), медичні огляди (МО), основні фізіологічні показники (ЧСС, артеріальний тиск, частота дихання і температура), електрокардіограми в 12 відведеннях (ЕКГ) і лабораторні дослідження безпеки (гематологія, біохімія та аналіз сечі), отримані в заздалегідь визначені моменти часу.</p>				
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика</p> <p>Для досягнення основної мети AUC_{0-∞} і C_{max} сіролімусу були перетворені за допомогою натурального логарифма (ln) і проаналізовані з використанням лінійної моделі змішаних ефектів, що підходить для цього дизайну з двома періодами і</p>				

фіксованою послідовністю. Модель включала умови фіксованого ефекту для терапії. Неструктурована коваріаційна матриця використовувалася, щоб врахувати нерівні варіації терапії і змодельовати кореляцію між двома вимірами терапії в межах кожного досліджуваного за допомогою ствердження REPEATED в SAS PROC MIXED. Поправка Кенварда-Роджера використовувалася для розрахунку оцінки ступенів свободи для фіксованих ефектів $DDFM = KR$. Дев'яностовідсотковий (90%) довірчий інтервал (ДІ) був побудований для різниці середніх значень, отриманих методом найменших квадратів, за шкалою ln для $AUC_{0-\infty}$ і C_{max} сіролімусу. Потенціювання 90% ДІ за шкалою ln забезпечило 90% довірчий інтервал для відношення геометричних середніх (GMR) $AUC_{0-\infty}$ і C_{max} сіролімусу (сіролімус + лєтермовір /тільки сіролімус). AUC_{0-12} , AUC_{0-24} , AUC_{0-last} , C_{12} і C_{24} були ln-перетворені і проаналізовані з використанням тієї ж лінійної моделі з точковими оцінками і відповідним 90% довірчим інтервалом для GMR.

Безпека

Кількість досліджуваних з ПЯ було описово підсумовано і перераховано в залежності від терапії. Зведена інформація про кількість досліджуваних з ПЯ, пов'язаними з препаратом, була описово підсумована за терапією. Оскільки ніяких значущих змін індивідуальних значень для лабораторних досліджень безпеки, ЕКГ і ОФП не спостерігалось, зведена статистика не надавалася.

19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

	Всі досліджувані	
	N	(%)
Досліджуваних в популяції	14	
Стать		
Жіноча	14	(100,0)
Чоловіча	0	(0,0)
Вік (років)		
≤19	0	(0,0)
20 - 39	9	(64,3)
40 - 59	5	(35,7)
60 - 65	0	(0,0)
Середній	37,2	
SD	7,6	
Медіана	35,5	
Діапазон	27 - 53	
Расова приналежність		
Негроїд або афроамериканець	2	(14,3)
Європеїд	12	(85,7)
Етнічна приналежність		
Американоїд або латиноамериканець	0	(0,0)
Не американоїд або латиноамериканець	14	(100,0)
Зріст (см)		
Середній	164,2	
Діапазон	151 - 175	
Вага (кг)		
Середня	68,3	
Діапазон	55 - 96	
ІМТ (кг/м ²)		
Середній	25,2	
Діапазон	23 - 32	

Вік обчислюється від дати приймання першої дози.
 ІМТ = Індекс маси тіла. SD - Стандартне відхилення

20. Результати ефективності

Статистичне порівняння і зведені статистичні дані параметрів ФК сіролімусу в цільній крові після застосування разової пероральної дози сіролімусу 2 мг з одночасним прийомом багаторазових пероральних доз 480 мг летермовіра QD протягом 16 днів у здорових дорослих жінок представлено в таблиці нижче. Експозиції сіролімусу (AUC) були приблизно в 3 рази вище після одночасного прийому з летермовіром в рівноважному стані. GMR AUC_{0-∞}, AUC₀₋₁₂, AUC₀₋₂₄ і AUC_{0-last} (90% ДІ) для порівняння сіролімус + летермовір/тільки сіролімус становили 3,40 (3,01, 3,85), 2,88 (2, 63, 3,15), 2,99 (2,71, 3,30) і 3,28 (2,92, 3,68), відповідно. GMR C_{max}, C₁₂ і C₂₄ (90% ДІ) для порівняння сіролімус + летермовір/тільки сіролімус становили 2,76 (2,48, 3,06), 3,39 (2,84, 4,06) і 3,15 (2,80, 3,55), відповідно. Спостережувана медіана T_{max} сіролімусу склала ~ 1,5 години після спільного приймання сіролімусу і летермовіра в рівноважному стані (3,49 години) в порівнянні з тільки сіролімусом (2,00 години). Спостережуване GM уявного кінцевого t_{1/2} виявилось трохи довше після спільного введення сіролімусу і летермовіру в рівноважному стані (88,64 години) в порівнянні з тільки сіролімусом (75,04 години).

Статистичне порівняння і зведені статистичні дані фармакокінетичних параметрів сіролімусу в цільній крові після введення разової пероральної дози 2 мг сіролімусу з багаторазовими пероральними дозами 480 мг летермовіра QD протягом 16 днів і без них з одночасним введенням сіролімусу на 8-й день у здорових дорослих жінок

Фармакокінетичні параметри сіролімусу	Тільки сіролімус			Сіролімус + летермовір			Сіролімус + летермовір / Тільки сіролімус		% псевдо CV для того ж самого досліджуваного ¹
	N	GM	95% ДІ	N ^a	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	
AUC _{0-∞} [†] (нг*год/мл)	14	149	(128, 173)	13	506	(442, 578)	3.40	(3.01, 3.85)	17.3
AUC ₀₋₁₂ [†] (нг*год/мл)	14	37.9	(33.5, 42.9)	13	109	(97.1, 123)	2.88	(2.63, 3.15)	13.0
AUC ₀₋₂₄ [†] (нг*год/мл)	14	56.3	(49.8, 63.7)	13	169	(151, 188)	2.99	(2.71, 3.30)	14.1
AUC _{0-last} [†] (нг*год/мл)	14	134	(115, 155)	13	438	(386, 497)	3.28	(2.92, 3.68)	16.2
C _{max} [†] (нг/мл)	14	5.39	(4.60, 6.33)	13	14.9	(13.0, 17.0)	2.76	(2.48, 3.06)	15.1
C ₁₂ [†] (нг/мл)	14	1.87	(1.56, 2.24)	13	634	(5.48, 7.35)	3.39	(2.84, 4.06)	26.0
C ₂₄ [†] (нг/мл)	14	1.19	(1.00, 1.41)	13	3.75	(3.33, 4.22)	3.15	(2.80, 3.55)	17.0
T _{max} [‡] (год)	14	2.00	(1.50, 6.00)	13	3.49	(2.00, 7.99)			
Уявний кінцевий t _{1/2} [‡] (год)	14	75.04	17.3	13	88.64	16.7			
CL/F (л/год)	14	13.5	26.6	13	3.88	20.7			
Vz/F (л)	14	1460	24.5	13	496	22.6			

Тільки сіролімус: разова пероральна доза сіролімусу 2 мг, що вводиться в день 1 періоду 1.

Сіролімус + летермовір: багаторазові пероральні дози 480 мг летермовіра QD в дні 1-16 з разовою пероральною дозою сіролімусу 2 мг, що вводиться одночасно на 8-й день періоду 2.

	<p>¶ % псевдо CV для того ж самого досліджуваного = $100 \times \sqrt{(\sigma A^2 + \sigma B^2 - 2 * \sigma_{AB}) / 2}$, де σA^2 і σB^2 - розрахункові дисперсії за логарифмічною шкалою для 2 груп терапії, а σ_{AB} - відповідна розрахункова коваріація, кожна з яких отримана з лінійної моделі змішаних ефектів.</p> <p>‡ Середнє значення, отримане методом найменших квадратів, з зворотним перетворенням і довірчий інтервал з лінійної моделі змішаного ефекту виконуються для значень, перетворених за допомогою натурального логарифму.</p> <p>§ Медіана (мінімум, максимум), зазначена для Tmax.</p> <p> Середнє геометричне і геометричний відсоток коефіцієнта варіації, зазначені для уявного кінцевого t1/2, CL/F і Vz/F. GM = геометричне середнє, розраховане методом найменших квадратів; ДІ = довірчий інтервал; GMR = відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів</p> <p>¶ Один (1) досліджуваний вибув на 3-й день 2-го періоду.</p>
21. Результати безпеки	<p>Спільне введення 480 мг летермовіра з 2 мг сіролімусу зазвичай добре переносилося здоровими дорослими жінками. Десять (71%) з 14 включених в дослідження досліджуваних повідомили про побічні явища, викликані лікуванням (ПЯВЛ). Дев'ять досліджуваних (64%) повідомили принаймні про 1 ПЯВЛ, яке, на думку дослідника, було пов'язано з препаратом (4 досліджуваних після прийому сіролімусу, 5 досліджуваних після прийому тільки летермовіра, і 3 досліджуваних після лікування сіролімусом + летермовіром), при цьому деякі досліджувані повідомили про ПЯВЛ під час терапії більш ніж 1 досліджуваним препаратом. Під час дослідження не було серйозних побічних явищ (СПЯ), явищ, що представляють клінічний інтерес (ЯКІ), або летальних випадків. Один досліджуваний вибув через ПЯВЛ блювоти, яке, на думку дослідника, було пов'язано тільки з летермовіром. Всі ПЯВЛ були помірного ступеня тяжкості. Найбільш частими ПЯВЛ, повідомленими досліджуваними, були нудота (5 пацієток, 36%); стомлюваність, головний біль і ринорея (по 3 пацієтки, 21%); і діарея, дисфонія і біль в горлі (по 2 пацієтки, 14%). Найбільш частими ПЯВЛ, пов'язаними з препаратами, про які повідомляли досліджувані, були нудота (5 пацієток, 36%); стомлюваність і головний біль (по 3 пацієтки, 21%) і діарея (2 пацієтки, 14%). Не було клінічно значущих пов'язаних з терапією змін в лабораторних аналізах, показниках ОФП або ЕКГ, і всі ПЯ минули до завершення дослідження.</p>

22. Висновок	<p>1. Коли разова пероральна доза сіролімусу 2 мг вводилася спільно з багаторазовими пероральними дозами летермовіру 480 мг QD, експозиція сіролімусу, яка вимірюється за допомогою $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-12}, AUC_{0-24} і AUC_{0-last}, збільшувалася приблизно в 3 рази, і C_{max}, C_{12} і C_{24} сіролімусу також збільшилися приблизно в 3 рази в порівнянні з окремим прийманням сіролімусу.</p> <p>2. Спільне введення 480 мг летермовіру з 2 мг сіролімусу зазвичай добре переносилося у здорових дорослих жінок.</p>
--------------	---

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)


(підпис)
Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
(П.І.Б)

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для оцінки впливу багаторазового перорального введення летермовіру на фармакокінетику контрацептивного засобу (етинілестрадіол та левоноргестерел) після його одноразового перорального введення у здорових дорослих жінок, не здатних мати дітей
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	3 07 жовтня 2015 року по 06 січня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 22 фактична: 22

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета</p> <p>Визначити вплив багаторазового введення летермовіру на профіль фармакокінетики (тобто $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-0\text{астанн}}$, C_{max}, T_{max} та уявний кінцевий період напіввиведення $t_{1/2}$) етинілестрадіолу та левоноргестерелу, які є компонентами перорального контрацептивного засобу, після одноразового сполученого введення препарату Нордетт®-28 (або еквівалентного дженерика [0,03 мг етинілестрадіолу / 0,15 мг левоноргестерелу]).</p> <p>Другорядна мета</p> <p>Оцінити безпеку та переносимість одночасного прийому летермовіру та Нордетту®-28 (або еквівалентного дженерика) у здорових дорослих жінок.</p>	
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було відкритим, складалося з двох періодів, мало фіксовану послідовність введення та проводилося для оцінки впливу багаторазового введення летермовіру на профіль фармакокінетики комбінованого перорального контрацептивного засобу, до складу якого входить етинілестрадіол (0,03 мг) та левоноргестерел (0,15 мг), після його одноразового введення. У дослідження було включено 22 здорових дорослих жінки, не здатні мати дітей. У день 1 періоду 1 пацієнтки прийняли всередину одну дозу комбінованого перорального контрацептивного засобу. Під час періоду 2 пацієнтки кожного дня приймали летермовір у дозі 480 мг один раз на добу протягом днів 1 – 12 з одноразовим пероральним введенням комбінованого перорального контрацептивного засобу у день 8. У дослідженні було заплановано період відновлення («вимивання») тривалістю 7 днів між введенням досліджуваного препарату під час періоду 1 та введенням першої дози досліджуваного препарату під час періоду 2. Перед кожним введенням досліджуваного препарату пацієнтки повинні були нічого не їсти протягом ночі, тобто протягом принаймні 10 годин.</p>	
12. Основні критерії включення	<p>До складу учасників дослідження допускалися здорові дорослі жінки (не здатні мати дітей), які мали вік від ≥ 18 до ≤ 65 років та індекс маси тіла від $\geq 18,5$ до $\leq 32,0$ кг/м² під час візиту перед дослідженням (скринінг).</p>	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тільки пероральний контрацептив:</p> <p>Одноразове пероральне введення 0,03 мг етинілестрадіолу та 0,15 мг левоноргестерелу у день 1 періоду 1.</p> <p>Пероральний контрацептив + летермовір:</p> <p>Багаторазове введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу у дні 1–12 та одноразове пероральне введення 0,03 мг етинілестрадіолу та 0,15 мг левоноргестерелу у день 8 періоду 2.</p>	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Опис нерозфасованого препарату</p>	<p>Номер виробленої партії</p>

	<p>Летермовір (МК-8228), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 480 мг (для клінічного застосування, компанія «Rottendorf») Левора® 0,15/30-28 (левоноргестрел та етинілестрадіол, таблетки USP, 0,15 мг/0,03 мг)¹</p> <p>¹ Левора® 0,15/30-28 (номер партії: TPBV; кінцевий термін придатності: червень 2017 р.; компанія «Patlieon Inc.»), надавався дослідником.</p>	<p>GL00003364/5213601C</p> <p>Не є застосовним</p>
15. Супутня терапія	<p>Застосування супутніх лікарських засобів полягало у прийомі ібупрофену пацієнткою X, а пацієнтки X1 застосовувала ранітидин та поліетиленгліколь.</p>	
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для етинілестрадіолу та левоноргестрелу розраховували такі параметри фармакокінетики: $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-останн}$, C_{max}, T_{max} та уявний кінцевий період напіввиведення $t_{1/2}$.</p>	
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцевими параметрами безпеки були побічні явища, результати фізикального обстеження, життєво важливі показники (частота серцевих скорочень та артеріальний тиск), параметри електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях та клінічні лабораторні параметри (що визначаються за допомогою загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі).</p>	
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Для оцінки основної мети використовували лінійну модель зі змішаними ефектами, яка підходить для такого дизайну з фіксованою послідовністю та двома періодами.</p> <p>Ця модель включала лікування як постійний ефект. Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між двома вимірюваннями під час лікування у кожної пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю за допомогою функції REPEATED у програмі SAS PROC MIXED. Для розрахунку знаменника ступенів свободи для постійних ефектів ($DDFM = KR$) використовували метод Кенварда і Роджера.</p> <p>До цієї моделі включали дані, отримані під час обох періодів дослідження. Для окремих величин $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-останн}$ та C_{max} для етинілестрадіолу та левоноргестрелу здійснювали перетворення на основі натуральних логарифмів (\ln), потім проводили аналіз за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів, що описувалася вище. Гіпотезу перевіряли шляхом порівняння величин $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} для етинілестрадіолу та левоноргестрелу після введення перорального контрацептиву з летермовіром з відповідними величинами, отриманими після введення одного перорального контрацептиву. За допомогою зазначеної вище лінійної моделі змішаних ефектів визначали двосторонній 90%-й довірчий інтервал (ДІ) для справжньої середньої різниці [пероральний контрацептив + летермовір – тільки пероральний контрацептив] для кожного параметру на логарифмічній шкалі. Потенціювання 90% ДІ на логарифмічній шкалі дозволило отримати</p>	

	<p>величини 90% ДІ для відношень справжніх середніх геометричних значень (GMR) (пероральний контрацептив + летермовір / тільки пероральний контрацептив) для кожного параметру. Якщо всі 4 90% довірчі інтервали для справжніх відношень GMR будуть знаходитись у межах [0,80; 1,25], то буде підтверджено основну гіпотезу, яка полягає у тому, що після одноразового введення перорального контрацептиву на фоні багаторазового введення летермовіру не відбувається суттєвої зміни величин $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} у плазмі крові для етинілестрадіолу та левоноргестрелу порівняно з величинами, отриманими тільки після одноразового введення перорального контрацептиву.</p> <p>Безпека:</p> <p>Для частоти побічних явищ та кількості пацієток, у яких з'являлися побічні явища, проводили описовий статистичний аналіз для узагальнення, а результати такого аналізу наводили для кожного варіанту лікування. Описовий статистичний аналіз також проводили для частоти побічних явищ, пов'язаних з лікуванням, і для кількості пацієток, у яких з'являлися такі побічні явища при застосуванні кожного варіанту лікування. Оскільки під час дослідження не відбувалося суттєвих змін індивідуальних величин лабораторних параметрів безпеки, параметрів ЕКГ та життєво важливих показників, то для цих параметрів не наводили результати статистичного аналізу для узагальнення.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові жінки (не здатні мати дітей).</p> <p>Вік від ≥ 18 до ≤ 65 років.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Етинілестрадіол</p> <p>У таблиці нижче наводяться результати статистичного порівняння та узагальненого статистичного аналізу параметрів фармакокінетики у плазмі крові для етинілестрадіолу після одноразового введення перорального контрацептивного засобу (0,03 мг етинілестрадіолу / 0,15 мг левоноргестрелу) на фоні багаторазового перорального введення летермовіру у дозі 480 мг або без такого введення летермовіру.</p> <p>Відношення середніх геометричних значень (GMR) (90% ДІ) $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-останн.}$ та C_{max} становили відповідно 1,42 (1,32; 1,52), 1,43 (1,33; 1,54) та 0,89 (0,83; 0,96). Отриманий 90% ДІ для відношення GMR для C_{max} етинілестрадіолу містився у встановлених межах [0,8; 1,25], вказуючи на те, що максимальна концентрація (C_{max}) етинілестрадіолу не змінювалася при сполученому застосуванні летермовіру. Величина $AUC_{0-\infty}$ для етинілестрадіолу збільшилася на 42%, і 90% ДІ для відношення GMR знаходився поза межами встановленого діапазону [0,8, 1,25], вказуючи на те, що при сполученому застосуванні летермовіру відбувається збільшення загального системного впливу етинілестрадіолу. Подібні результати було отримано і для величини $AUC_{0-останн.}$ Після прийому перорального контрацептиву разом з летермовіром медіана T_{max} для етинілестрадіолу майже не змінювалася і становила 1,75 години порівняно з 1,50 години після застосування одного перорального</p>

контрацептиву. Середні геометричні значення (GM) для уявного кінцевого періоду напіввиведення $t_{1/2}$ для етинілестрадіолу становили 20,53 та 23,09 години відповідно при застосуванні одного перорального контрацептиву та при застосуванні перорального контрацептиву разом з летермовіром.

Результати статистичного порівняння та узагальненого статистичного аналізу параметрів фармакокінетики етинілестрадіолу у плазмі крові після одноразового введення перорального комбінованого контрацептиву, в якому міститься 0,03 мг етинілестрадіолу / 0,15 мг левоноргестерелу на фоні багаторазового перорального введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу протягом 12 днів (при введенні перорального комбінованого контрацептиву у день 8) або без такого введення летермовіру у здорових дорослих жінок

Параметр фармакокінетики	N	Тільки пероральний контрацептив		Пероральний контрацептив + летермовір		Пероральний контрацептив + летермовір / тільки пероральний контрацептив		Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації %CV ¹
		GM	95% ДІ	GM	95% ДІ	GM R	90% ДІ	
$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл) ²	2	909	(789; 1050)	1290	(1130; 1470)	1,42	(1,32; 1,52)	13,8
$AUC_{0-останн}$ (нг*год/мл) ²	2	860	(740; 999)	1230	(1080; 1410)	1,43	(1,33; 1,54)	14,2
C_{max} (нг/мл) ²	2	80,5	(71,9; 90,1)	71,8	(64,7; 79,7)	0,89	(0,83; 0,96)	14,1
T_{max} (год) ³	2	1,50	(1,00; 2,00)	1,75	(1,00; 5,99)			
Уявний кінцевий період $t_{1/2}$ (год) ⁴	2	20,5	23,7	23,09	20,3			

Тільки пероральний контрацептив: одноразове пероральне введення 0,03 мг етинілестрадіолу / 0,15 мг левоноргестерелу у день 1 періоду 1.

Пероральний контрацептив + летермовір: багаторазове введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу у дні 1–12 та одноразове пероральне введення 0,03 мг етинілестрадіолу / 0,15 мг левоноргестерелу у день 8 періоду 2.

¹ Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = 100 * Sqrt $[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2*\sigma_{AB})/2]$, де σ_A^2 і σ_B^2 – це оцінені відхилення на логарифмічній шкалі для двох груп лікування, а σ_{AB} – це відповідна оцінена коваріація при розрахунку всіх цих показників за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

² Зворотно трансформована середньоквадратична величина та довірчий інтервал (ДІ) за даними моделювання за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.

³ Для T_{max} визначали медіану (мінімум, максимум).

⁴ Для періоду напіввиведення $t_{1/2}$ визначали середнє геометричне значення та геометричний коефіцієнт варіації.

GM = середнє геометричне значення, розраховане за методом найменших квадратів; ДІ = довірчий інтервал; GMR = відношення середніх геометричних значень, розрахованих за методом найменших квадратів.

Левоноргестрел

У таблиці нижче наводяться результати статистичного порівняння та узагальненого статистичного аналізу параметрів фармакокінетики у плазмі крові для левоноргестрелу після одноразового введення перорального комбінованого контрацептивного засобу (0,03 мг етинілестрадіолу / 0,15 мг левоноргестерелу) на фоні багаторазового перорального введення летермовіру у дозі 480 мг або без такого введення летермовіру. Відношення середніх геометричних значень (GMR) (90% ДІ) $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-останн}$ та C_{max} становили відповідно 1,36 (1,32; 1,43), 1,35 (1,29; 1,42) та 0,95 (0,86; 1,04). Отриманий 90% ДІ для відношення

GMR для C_{max} левоноргестрелу містився у встановлених межах [0,8; 1,25], вказуючи на те, що максимальна концентрація (C_{max}) не змінювалася при сполученому застосуванні ледермовіру. Величина $AUC_{0-\infty}$ для левоноргестрелу збільшилася на 36%, і 90% ДІ для відношення GMR знаходився поза межами встановленого діапазону [0,8, 1,25], вказуючи на те, що при сполученому застосуванні ледермовіру відбувається збільшення загального системного впливу левоноргестрелу. Подібні результати було отримано і для величини $AUC_{0-останн}$. Після прийому перорального комбінованого контрацептиву разом з ледермовіром медіана T_{max} для етинілестрадіолу майже не змінювалася і становила 1,01 години порівняно з 1,00 годиною після застосування одного перорального комбінованого контрацептиву. Середні геометричні значення (GM) для уявного кінцевого періоду напіввиведення $t_{1/2}$ для левоноргестрелу становили 38,77 та 37,99 години відповідно при застосуванні одного перорального комбінованого контрацептиву та при застосуванні перорального комбінованого контрацептиву разом з ледермовіром.

Результати статистичного порівняння та узагальненого статистичного аналізу параметрів фармакокінетики левоноргестрелу у плазмі крові після одноразового введення перорального комбінованого контрацептиву, в якому міститься 0,03 мг етинілестрадіолу / 0,15 мг левоноргестрелу на фоні багаторазового перорального введення ледермовіру у дозі 480 мг один раз на добу протягом 12 днів (при введенні перорального комбінованого контрацептиву у день 8) або без такого введення ледермовіру

у здорових дорослих жінок

Параметр фармакокінетики	N	Тільки пероральний контрацептив		Пероральний контрацептив + ледермовір		Пероральний контрацептив + ледермовір / тільки пероральний контрацептив		Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації %CV ¹
		GM	95% ДІ	GM	95% ДІ	GM R	90% ДІ	
$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл) ²	2 2	41,9	(35,9; 48,9)	57,1	(48,3; 67,7)	1,36	(1,30; 1,43)	9,2
$AUC_{0-останн}$ (нг*год/мл) ²	2 2	37,3	(31,7; 43,8)	50,4	(42,3; 60,1)	1,35	(1,29; 1,42)	8,9
C_{max} (нг/мл) ²	2 2	3,17	(2,67; 3,76)	3,01	(2,53; 3,57)	0,95	(0,86; 1,04)	18,2
T_{max} (год) ³	2 2	1,01	(0,51; 2,00)	1,00	(0,50; 4,00)			
Уявний кінцевий період $t_{1/2}$ (год) ⁴	2 2	38,7 7	22,4	37,99	21,6			

Тільки пероральний контрацептив: одноразове пероральне введення 0,03 мг етинілестрадіолу / 0,15 мг левоноргестрелу у день 1 періоду 1.

Пероральний контрацептив + ледермовір: багаторазове введення ледермовіру у дозі 480 мг один раз на добу у дні 1–12 та одноразове пероральне введення 0,03 мг етинілестрадіолу / 0,15 мг левоноргестрелу у день 8 періоду 2.

¹ Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = $100 * \text{Sqrt}[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 * \sigma_{AB}) / 2]$, де σ_A^2 і σ_B^2 – це оцінені відхилення на логарифмічній шкалі для двох груп лікування, а σ_{AB} – це відповідна оцінена коваріація при розрахунку всіх цих показників за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

² Зворотно трансформована середньоквадратична величина та довірчий інтервал (ДІ) за даними моделювання за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.

³ Для T_{max} визначали медіану (мінімум, максимум).

⁴ Для періоду напіввиведення $t_{1/2}$ визначали середнє геометричне значення та геометричний коефіцієнт

	<p>варіації. GM = середнє геометричне значення, розраховане за методом найменших квадратів; ДІ = довірчий інтервал; GMR = відношення середніх геометричних значень, розрахованих за методом найменших квадратів.</p> <p>Незважаючи на збільшення системного впливу етинілестріадіолу та левоноргестерелу (на ~ 30 - 40%), яке виходить за межі встановленого діапазону біоеквівалентності 0,8 – 1,25, таке збільшення не вважалося клінічно значущим. Це узгоджується з висновками у деяких інших дослідженнях. У попередніх версіях комбінованого перорального контрацептивного засобу застосовували вищі дози, а у випадку пропуску дози рекомендувалося прийняти подвійну дозу. Завдяки цьому, ймовірно, досягався більш високий системний вплив порівняно з тим, який спостерігався у цьому дослідженні, і тому таке збільшення знаходиться у межах встановленого резерву безпеки для цього препарату. Це узгоджується з тим, що при гострому прийомі дітьми пероральних контрацептивів у великих дозах не повідомлялося про серйозні несприятливі ефекти. Крім того, при станах, при яких зменшується системний вплив етинілестріадіолу, рекомендуються застосовувати додаткові методи контрацепції, щоб зменшити ймовірність неефективної контрацепції, але в інструкції для застосування цього засобу не надається жодних рекомендацій на випадок збільшення системного впливу, який відмічався у цьому дослідженні, що свідчить про відсутність ризику, пов'язаного з такими спостереженнями.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні здорові дорослі жінки загалом добре переносили сполучене введення лєтермовіру у дозі 480 мг разом з комбінованим пероральним контрацептивним засобом (0,03 мг етинілестріадіолу / 0,15 мг левоноргестерелу). Побічні явища, що виникали під час лікування, були зареєстровані у 13 (59%) із 22 пацієток. У 10 пацієток (46%) відмічалися побічні явища, які дослідник вважав пов'язаними з лікуванням (у 2 пацієток після введення одного перорального контрацептиву, у 7 пацієток, які приймали тільки лєтермовір, та у 5 пацієток, які приймали пероральний контрацептив разом з лєтермовіром). У цьому дослідженні не було задокументовано серйозних побічних явищ, побічних явищ, що становили клінічний інтерес, випадків смерті або випадків припинення лікування через побічне явище.</p> <p>Більшість побічних явищ (31/35) мали легкий ступінь тяжкості, 3 побічних явища мали середній ступінь тяжкості, а 1 побічне явище було тяжким. Найчастішими побічними явищами, про які повідомляли пацієтки, були головний біль (6 пацієток, 27%) та діарея (4 пацієтки, 18%). Найчастішими побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, були головний біль та діарея і про кожне таке побічне явище повідомляли 4 пацієтки (18%). У дослідженні не відбувалося пов'язаних з лікуванням клінічно значущих змін лабораторних параметрів, життєво важливих показників або параметрів ЕКГ, і всі побічні явища зникали до завершення дослідження.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>1. Величини 90% ДІ для відношень GMR для C_{max} етинілестріадіолу та левоноргестерелу у плазмі крові після прийому комбінованого перорального контрацептивного засобу на фоні багаторазового введення</p>

летермовіру порівняно із одноразовим введенням тільки перорального контрацептиву знаходились у межах встановленого діапазону 0,8 - 1,25, що вказує на відсутність значного впливу летермовіру на величину C_{max} етинілестріадіолу або левоноргестрелу.

2. Величини 90% ДІ для відношень GMR для $AUC_{0-\infty}$ етинілестріадіолу та левоноргестрелу у плазмі крові після прийому комбінованого перорального контрацептивного засобу на фоні багаторазового введення летермовіру порівняно із одноразовим введенням тільки перорального контрацептиву виходили за межі встановленого діапазону 0,8 - 1,25.

Таким чином, летермовір, ймовірно, збільшує системний вплив етинілестріадіолу та левоноргестрелу (приблизно на 30-40%), хоча таке збільшення не вважається клінічно значущим.

3. Здорові дорослі жінки загалом добре переносили сполучене введення летермовіру разом з 0,03 мг етинілестріадіолу / 0,15 мг левоноргестрелу.

Представник Заявника
(власника
реєстраційного
посвідчення)



Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
(П.І.Б)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)			
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія			
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В. 			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження взаємодії лікарських засобів при застосуванні летермовіру та ацикловіру у здорових жінок			
6. Фаза клінічного випробування	1			
7. Період проведення клінічного випробування	3 05 грудня 2014 року по 23 січня 2015 року			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних				
		Тільки ацикловір N (%)	Ацикловір + летермовір N (%)	Загалом м N (%)
Кількість осіб в усій популяції учасників		16	16	16
Кількість осіб, які завершили участь		16 (100,0)	13 (81,3)	13 (81,3)
Кількість осіб, які		0 (0,0)	3 (18,8)	3

	<table border="1"> <tr> <td>припинили участь</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(18,8)</td> </tr> <tr> <td>Через побічне явище</td> <td>0 (0,0)</td> <td>1 (6,3)</td> <td></td> <td>1 (6,3)</td> </tr> <tr> <td>Через відкликання згоди учасницею</td> <td>0 (0,0)</td> <td>2 (12,5)</td> <td></td> <td>2 (12,5)</td> </tr> </table> <p>Тільки ацикловір: одноразове пероральне введення ацикловіру у дозі 400 мг у день 1. Ацикловір + летермовір: багаторазове введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу протягом днів 2–7 при сполученому введенні ацикловіру у дозі 400 мг у день 7. У кожному рядку в межах кожної колонки лікування кожну пацієнтку враховували лише один раз на підставі останнього відповідного запису про розподіл.</p>	припинили участь				(18,8)	Через побічне явище	0 (0,0)	1 (6,3)		1 (6,3)	Через відкликання згоди учасницею	0 (0,0)	2 (12,5)		2 (12,5)
припинили участь				(18,8)												
Через побічне явище	0 (0,0)	1 (6,3)		1 (6,3)												
Через відкликання згоди учасницею	0 (0,0)	2 (12,5)		2 (12,5)												
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета</p> <p>Визначити вплив летермовіру після досягнення рівноважного стану на фармакокінетику ацикловіру ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} та уявний кінцевий період напіввиведення $t_{1/2}$) після одночасного одноразового введення ацикловіру у дозі 400 мг у здорових жінок.</p> <p>Другорядна мета</p> <p>Оцінити безпеку та переносимість одночасного прийому летермовіру та ацикловіру у здорових жінок.</p>															
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було відкритим, складалося з одного періоду, мало фіксовану послідовність введення та проводилося для оцінки впливу летермовіру після досягнення рівноважного стану на фармакокінетику ацикловіру. У дослідження було включено 16 здорових дорослих жінок. У день 1 пацієнтки прийняли всередину одну дозу ацикловіру 400 мг. Потім пацієнтки кожного дня приймали летермовір у дозі 480 мг один раз на добу протягом 6 днів поспіль (дні 2 – 7) з одноразовим пероральним введенням ацикловіру у дозі 400 мг у день 7.</p> <p>Запланована тривалість основної фази:</p> <p>5 тижнів з моменту скринінгу до завершення процедур дослідження (через 24 години після введення досліджуваного препарату у день 7).</p> <p>7 тижнів з моменту скринінгу до подальшого спостереження.</p>															
12. Основні критерії включення	<p>До складу учасників дослідження допускалися здорові жінки, які не палили, мали вік від ≥ 19 до ≤ 55 років та індекс маси тіла від $\geq 18,0$ до $\leq 32,0$ кг/м² під час візиту перед дослідженням (скринінг).</p>															
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тільки ацикловір: одноразове пероральне введення ацикловіру у дозі 400 мг у день 1.</p> <p>Ацикловір + летермовір: багаторазове введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу протягом днів 2–7 при сполученому введенні ацикловіру у дозі 400 мг у день 7.</p>															
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <tr> <td>Опис нерозфасованого препарату</td> <td>Номер виробленої партії</td> </tr> <tr> <td>МК-8228, таблетка, вкрита плівковою</td> <td>GL00003364</td> </tr> </table>	Опис нерозфасованого препарату	Номер виробленої партії	МК-8228, таблетка, вкрита плівковою	GL00003364											
Опис нерозфасованого препарату	Номер виробленої партії															
МК-8228, таблетка, вкрита плівковою	GL00003364															

	<p>оболонкою, 480 мг ЗОВІРАКС® (ацикловір), таблетка, 400 мг¹</p> <p>¹ ЗОВІРАКС® (ацикловір), 400 мг (номер партії: 4ZP3088; кінцевий термін придатності: жовтень 2017 р.; компанія «GlaxoSmithKline Research»), надавався дослідником.</p>	Не є застосовним
15. Супутня терапія	Застосування супутніх лікарських засобів полягало у прийомі гормональних контрацептивних засобів 6 пацієнтками.	
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Проби крові для визначення концентрації ацикловіру в плазмі крові брали у кожній пацієнтки перед введенням та у певні моменти часу протягом 24 годин після одноразового перорального введення ацикловіру у дозі 400 мг у день 1, а також після одночасного введення у день 7 на фоні багаторазового перорального введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу протягом днів 2 – 7. Фармакокінетику ацикловіру в плазмі крові у дні 1 та 7 оцінювали шляхом узагальнення таких параметрів фармакокінетики: $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max} та уявний кінцевий період напіввиведення $t_{1/2}$. Результати визначення $AUC_{0-останн}$ та AUC_{0-24} наводили як допоміжні параметри і тільки в таблиці індивідуальних даних.</p>	
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Основними кінцевими параметрами безпеки були всі типи побічних явищ на додаток до лабораторних параметрів безпеки (що визначаються за допомогою загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі), параметрів електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, життєво важливих показників та результатів фізикального обстеження, отриманих під час попередньо визначених моментів часу.</p>	
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика</p> <p>Для оцінки основної мети використовували лінійну модель зі змішаними ефектами, яка підходить для такого дизайну з фіксованою послідовністю. Перед проведенням аналізу для величин $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} для ацикловіру здійснювали перетворення на основі натуральних логарифмів (ln). Ця модель включала лікування як постійний ефект. Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між двома вимірюваннями під час лікування у кожній пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю за допомогою функції REPEATED у програмі SAS PROC MIXED. Для розрахунку знаменника ступенів свободи для постійних ефектів ($DDFM = KR$) використовували метод Кенварда і Роджера. Для різниці середньоквадратичних величин $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} для ацикловіру визначали 90% довірчі інтервали (ДІ) на логарифмічній шкалі.</p> <p>Потенціювання 90% ДІ на логарифмічній шкалі дозволило отримати величини 90% ДІ для відношень середніх геометричних значень (GMR) для $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} для ацикловіру (ацикловір + летермовір / тільки ацикловір) на початковій шкалі. Середні геометричні значення (GM) та відповідні 95% ДІ також визначали для зазначених вище параметрів для кожного лікування.</p>	

Безпека

Для частоти побічних явищ та кількості пацієнток, у яких з'являлися побічні явища, проводили описовий статистичний аналіз для узагальнення, а результати такого аналізу наводили для кожного варіанту лікування. Описовий статистичний аналіз також проводили для частоти побічних явищ, пов'язаних з лікуванням, і для кількості пацієнток, у яких з'являлися такі побічні явища при застосуванні кожного варіанту лікування. Оскільки під час дослідження не відбувалося суттєвих змін індивідуальних величин лабораторних параметрів безпеки, параметрів ЕКГ та життєво важливих показників, то для цих параметрів не наводили результати статистичного аналізу для узагальнення.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Здорові жінки.
Вік від ≥ 19 до ≤ 55 років.

20. Результати ефективності

У таблиці нижче наводяться результати аналізу параметрів фармакокінетики у плазмі крові ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} та уявний кінцевий період напіввиведення $t_{1/2}$) для ацикловіру після одноразового введення ацикловіру у дозі 400 мг на фоні багаторазового перорального введення летермовіру у дозі 480 мг або без такого введення летермовіру у здорових дорослих жінок. При сполученому введенні ацикловіру з летермовіром відношення середніх геометричних значень (GMR) (90% ДІ) $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} для ацикловіру становили відповідно 1,02 (0,87; 1,20) та 0,82 (0,71; 0,93). Таке незначне зниження C_{max} могло зумовлюватися зниженням абсорбції внаслідок невідомого механізму, та, ймовірно, не є пов'язаним з пригніченням органічного аніонного транспортера 3 (OAT3). Гальмування активності OAT3 швидше б призводило до збільшення системного впливу чутливих субстратів, а не до його зниження. Медіана для T_{max} та середнє геометричне значення для $t_{1/2}$ для ацикловіру були порівнянними після введення ацикловіру у комбінації з летермовіром і після введення тільки ацикловіру (~ 2 години та ~ 5 - 6 годин відповідно).

Результати статистичного порівняння та узагальненого статистичного аналізу параметрів фармакокінетики ацикловіру у плазмі крові після одноразового введення ацикловіру у дозі 400 мг на фоні багаторазового введення летермовіру у дозі 480 мг або без такого введення летермовіру у здорових дорослих жінок

Параметр фармакокінетики	Тільки ацикловір			Ацикловір + летермовір			Ацикловір + летермовір / тільки ацикловір		
	N	G M	95% ДІ	N ^s	GM	95% ДІ	G M R	90% ДІ	Псевдо-міжіндивідуальний коефіцієнт варіації %CV ¹
$AUC_{0-\infty}$, (мкг*год/мл) ²	1 6	3,3 9	(3,08; 3,75)	1 3	3,48	(2,88; 4,20)	1,0 2	(0,87; 1, 20)	22,741
C_{max} (мкг/мл) ²	1 6	0,6 39	(0,568; 0,719)	1 3	0,52 1	(0,438; 0, 620)	0,8 2	(0,71; 0,93)	18,695
T_{max} (год) ²	1	1,5	(1,00; 5,00)	1	2,02	(1,04;			

	6	1		3		4,00)			
Уявний кінцевий період $t_{1/2}$ (год) ^{4,6}	1	5,5	47,60	1	5,08	26,43			
	6	9		3					

Тільки ацикловір: одноразове пероральне введення ацикловіру у дозі 400 мг у день 1.
Ацикловір + лєтермовір: багаторазове пероральне введення лєтермовіру у дозі 480 мг один раз на добу протягом днів 2 - 7 та сполучене введення ацикловіру у дозі 400 мг у день 7.

¹ Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = 100 * sqrt $[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB})/2]$, де σ_A^2 і σ_B^2 – це оцінені відхилення на логарифмічній шкалі для двох груп лікування, а σ_{AB} – це відповідна оцінена коваріація при розрахунку всіх цих показників за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

² Зворотно трансформована середньоквадратична величина та довірчий інтервал (ДІ) за даними моделювання за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.

³ Для T_{max} визначали медіану (мінімум, максимум).

⁴ Для періоду напіввиведення $t_{1/2}$ визначали середнє геометричне значення та геометричний коефіцієнт варіації.

⁵ Три пацієнтки припинили участь у дослідженні після прийому тільки ацикловіру, і тому для них відсутні дані при застосуванні ацикловіру у комбінації з лєтермовіром.

⁶ У однієї пацієнтки після прийому тільки ацикловіру уявний кінцевий період напіввиведення $t_{1/2}$ для ацикловіру виявився більшим, ніж напівперіод тривалості взяття проб для фармакокінетичного аналізу (24 години) (примітка: для розрахунку фази елімінації було обрано щонайменше 3 моменти визначення).


GM = середнє геометричне значення, розраховане за методом найменших квадратів; GMR = відношення середніх геометричних значень, розрахованих за методом найменших квадратів, ДІ = довірчий інтервал.

21. Результати безпеки

У цьому дослідженні здорові жінки загалом добре переносили сполучене введення лєтермовіру з ацикловіром. У цьому дослідженні не було задокументовано серйозних побічних явищ, випадків вагітності, побічних явищ, що становили клінічний інтерес, або випадків смерті. Одна пацієнтка припинила участь у дослідженні відповідно до протоколу через появу побічного явища у вигляді блювання протягом 4 годин після введення у день 7. Принаймні 1 побічне явище з'являлося загалом у 10 з 16 пацієток (63%). Серед цих 16 осіб у 8 пацієток (50%) відмічалось принаймні 1 побічне явище, пов'язане з досліджуваним препаратом. Принаймні 1 побічне явище, пов'язане з досліджуваним препаратом, з'являлось у 6 (37,5%) з 16 пацієток, які приймали лише лєтермовір (перед сполученим введенням ацикловіру), та у 3 (21,4%) з 14 пацієток, які приймали ацикловір разом з лєтермовіром. Після введення одного ацикловіру не повідомлялося про появу, пов'язаний з наркотиками, лише. У цьому дослідженні найбільш часто повідомлялося про появу побічних явищ, пов'язаних з досліджуваним препаратом. У цьому дослідженні найчастішими побічними явищами, пов'язаними з досліджуваним препаратом, були нудота (25%), диспепсія (19%), головний біль (19%) та діарея (12%). Кожне з усіх інших побічних явищ, пов'язаних з досліджуваним препаратом, відмічалось лише у 1 пацієнтки. Усі побічні явища мали легкий ступінь тяжкості, носили транзиторний характер і зникали до завершення дослідження. У дослідженні не спостерігалось клінічно значущих лабораторних параметрів, життєво важливих показників або параметрів ЕКГ, а також не відбувалося змін цих параметрів безпеки, які б залежали від лікування.

22. Висновок (заключення)	<p>1. У здорових дорослих жінок одноразове пероральне введення ацикловіру у дозі 400 мг на фоні багаторазового перорального введення летермовіру у дозі 480 мг не призводило до зміни $AUC_{0-\infty}$ для ацикловіру порівняно з відповідною величиною, отриманою при введенні одного ацикловіру. Проте величина C_{max} для ацикловіру знижувалася на 18%, що не вважається клінічно значущою зміною.</p> <p>2. У цьому дослідженні здорові дорослі жінки загалом добре переносили сполучене введення летермовіру з ацикловіром.</p>
---------------------------	--

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)


Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.

(П.І.Б.)

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів МК-8228 (летермовір) та позаконазолу у здорових жінок
6. Фаза клінічного випробування	1

7. Період проведення клінічного випробування	З 22 жовтня 2014 року по 29 жовтня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	<p>- Кількість осіб, запланована для включення у дослідження: 16</p> <p>- Загальна кількість осіб, які завершили дослідження: 13</p> <p>- Кількість осіб, включених до аналізу даних про безпеку: 16</p> <p>- Кількість осіб, включених до аналізу даних про фармакокінетику: 16</p> <p>- Кількість осіб, включених до статистичного аналізу даних: 16</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Пацієнтки X1, X2 і X3 завершили перший період дослідження, отримуючи лікування А. ○ Всі 3 пацієнтки завершили принаймні один період дослідження і отримали одну схему лікування, тому відповідно до протоколу дані, отримані для них, було включено до аналізу фармакокінетики та статистичного аналізу. <p>Жодна пацієнтка не припинила участь у дослідженні через побічні явища.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета</p> <p>Визначити вплив концентрації летермовіру (МК-8228) у плазмі крові після досягнення рівноважного стану на концентрацію позаконазолу ($AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-останн}$, C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, C_{24}, CL/F та V_d/F) у плазмі крові після одночасного одноразового введення позаконазолу у дозі 300 мг у здорових жінок.</p> <p>Другорядна мета</p> <p>Оцінити безпеку та переносимість одночасного прийому позаконазолу та летермовіру та при введенні одного позаконазолу у стані натще у здорових жінок.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Це дослідження було відкритим, перехресним дослідженням, яке складалося з двох періодів, двох схем лікування та фіксованої послідовності введення. • Це дослідження було розроблено для оцінки фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів у здорових жінок при введенні у стані натще. • Концентрацію позаконазолу вимірювали у зразках, взятих протягом 168-годинного інтервалу після його введення протягом кожного періоду. При використанні некомпартментного підходу оцінювали такі параметри фармакокінетики: • $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-останн}$, C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, C_{24}, CL/F та V_d/F
12. Основні критерії	До складу учасників дослідження допускалися жінки-добровольці, які не палили, мали вік від 18 до 55 років (включно), індекс маси тіла від $\geq 18,5$ до $\leq 32,0$ kg/m^2 , які

включення	вважалися здоровими на основі медичного анамнезу, результатів реєстрації електрокардіограми (ЕКГ), лабораторних аналізів, фізикального обстеження та вимірювання життєво важливих показників.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ЛЕТЕРМОВІР МК-8228, таблетки по 480 мг (компанія «Merck Sharp & Dohme Corp.», США) Номер партії: WL00059140 Доза: 480 мг Спосіб застосування: пероральне введення в умовах натще. Тривалість лікування: введення у дозі 480 мг протягом 14 днів під час періоду 2.</p> <p>ПОЗАКОНАЗОЛ Ноксафіл[®], таблетки по 100 мг з уповільненим вивільненням активної речовини (компанія «N.V. Organon», м.Осс, Нідерланди, дочірнє підприємство корпорації «Merck & Co., Inc.»). Номер партії: K006054 Кінцевий термін придатності: липень 2015 р. Доза: 100 мг Спосіб застосування: пероральне введення в умовах натще. Тривалість лікування: одноразове введення у дозі 300 мг протягом кожного періоду дослідження.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним.
15. Супутня терапія	У дослідженні не повідомлялося про застосування супутніх лікарських засобів.
16. Критерії оцінки ефективності	$AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-останн}$, C_{max} і $C_{24 год}$ для позаконазолу.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, які виникали під час лікування та не під час лікування протягом усього періоду дослідження.
18. Статистичні методи	Для оцінки першої основної мети використовували лінійну модель зі змішаними ефектами, яка підходить для такого дизайну з фіксованою послідовністю. Ця модель включала лікування як постійний ефект. Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між двома вимірюваннями під час лікування у кожної пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю за допомогою функції REPEATED у програмі SAS PROC MIXED. Для розрахунку