

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	Одноцентрове дослідження з відкритою етикеткою із вивчення впливу щоденного застосування 240 мг АІС090027 на фармакокінетику разової дози мідазоламу для перорального і внутрішньовенного застосування.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	3 21 квітня 2010 року по 21 травня 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Germany
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 16 Фактична: 16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вивчити вплив пероральної дози 240 мг АІС090027 один раз на добу в рівноважному стані на фармакокінетику разової внутрішньовенної (в/в) дози 1 мг мідазоламу. • вивчити вплив пероральної дози 240 мг АІС090027 один раз на добу в рівноважному стані на фармакокінетику разової пероральної дози 2 мг мідазоламу. <p>Вторинна:</p> <ul style="list-style-type: none"> • оцінити безпеку та переносимість АІС090027.

11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове дослідження з відкритою етикеткою фази I за участю 16 здорових жінок. Всі учасниці отримували разову в / в дозу 1 мг мідазоламу в День -4 і в День 4. Разова пероральна доза 2 мг мідазоламу застосовувалася в День -2 і в День 6. АІС090027 (240 мг) застосовували перорально один раз на добу з Дня 1 по день 6. Учасниці були виписані з клініки на 9-й день (72 години після останньої дози).
12. Основні критерії включення	Здорові жінки будь-якого етнічного походження у віці від 18 до 45 років в перший день приймання препарату. Жінки репродуктивного віку повинні були застосовувати адекватні засоби контрацепції з поєднанням високоефективного методу контролю над народжуваністю і додаткової бар'єрної контрацепції. Маса тіла повинна бути нормальною, про що свідчить індекс маси тіла (ІМТ) від ≥ 18 до ≤ 28 кг / м ² , а маса тіла > 50 кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>АІС090027 Доза: 240 мг АІС090027 Спосіб застосування: пероральний; номер серії: 4100801Т АІС090027 застосовували один раз на добу, вранці, з 1 по 6 день (перорально натщесерце) з 240 мл негазованої води кімнатної температури.</p> <p>Внутрішньовенний мідазолам Доза: 1 мг/мл мідазоламу (Мідазолам-ратіофарм® 50 мг/50 мл, розчин для інфузій, Ратіофарм) Спосіб застосування: в/в; номер серії: Н28761, Н50790 Мідазолам застосовували у вигляді разової внутрішньовенної болюсної ін'єкції.</p> <p>Пероральний мідазолам Доза: 2 мг/мл мідазоламу (Мідазолам-ратіофарм® розчин для інфузій, Ратіофарм) Спосіб застосування: пероральне застосування; номер серії: І35255</p> <p>Тривалість лікування: 240 мг АІС090027 застосовували протягом 6 днів (Дні з 1 по 6); разова в / в доза 1 мг мідазоламу вводилася двічі (День -4 і День 4, в День 4 відразу після застосування АІС090027).</p> <p>Разову пероральну дозу 2 мг мідазоламу застосовували двічі (День -2 і День 6, в День 6 відразу після застосування АІС090027).</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Зразки крові для визначення концентрації AIC090027 в плазмі були зібрані перед введенням дози в Дні 3, 4, 5 і 6.</p> <p>Зразки крові для визначення мідазоламу і 1-гідроксимідазоламу брали в Дні -4, -2, 4 і 6: перед дозою, через 0,25, 0,50, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 і 24 години після застосування.</p> <p>Концентрації AIC090027 визначали в лабораторії A&M Labor für Analytik und Metabolismusforschung GmbH. Концентрації мідазоламу і 1-гідроксимідазоламу визначали в лабораторії CRS Clinical Research Services Mannheim GmbH. Всі сполуки були визначені з використанням валідованих методів ВЕРХ-МС / МС.</p> <p>Первинні фармакокінетичні змінні для мідазоламу: площа під кривою залежності концентрації в крові від часу до нескінченності (AUC0-inf) і до останньої вимірюваної концентрації в крові (AUC0-last), максимальна спостережувана концентрація в плазмі крові (Cmax).</p> <p>Вторинними фармакокінетичними змінними для мідазоламу були: час до Cmax (tmax), уявна константа швидкості термінальної елімінації (λ_z), уявний термінальний період напіввиведення (t1/2z), загальний системний кліренс лікарського засобу (CL) і системний об'єм розподілу (Vd) (в/в доза), уявний кліренс лікарського засобу після разової дози (CL/F) і уявний об'єм розподілу (Vd/F) (пероральна доза).</p> <p>Вторинними фармакокінетичними змінними для 1-гідроксимідазоламу були:</p> <p>AUC0-inf, AUC0-last, Cmax, tmax, λ_z і t1/2z</p> <p>Відношення метаболіт/батьківська молекула для AUC0-∞ і AUC0-last мідазоламу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Лабораторні параметри безпеки: на попередньому обстеженні, перед застосуванням препарату в Дні -4 і 3, перед виписуванням у День 9, і на обстеженні після дослідження.</p> <p>Скринінг сечі на заборонені речовини і бета-ХГЛ в сироватці або плазмі крові: на попередньому обстеженні і в День -5.</p>

	<p>Основні фізіологічні показники (систоличний та діастолічний артеріальний тиск і частота пульсу) і ЕКГ в 12 відведеннях:</p> <ul style="list-style-type: none"> • на попередньому обстеженні і на обстеженні після дослідження, • У Дні з -4 по 6: перед застосуванням дози, • У Дні -4, -2 і 4: додатково через 1, 2, 3, 4, 8 і 12 годин після отримання дози, • У День 6: додатково через 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 48 і 72 години після отримання дози <p>Медичний огляд:</p> <ul style="list-style-type: none"> • на попередньому обстеженні, через 72 години після отримання останньої дози, і на обстеженні після дослідження. <p>Фармакогенетичний відбір зразків крові: перед отриманням дози в День -4. Небажані явища (НЯ) реєструвалися протягом усього періоду випробування.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Концентрації мідазоламу, 1-гідроксимідазоламу і AIC090027 в плазмі крові визначали з використанням нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) 0,051 мкг/л, 0,055 мкг/л і 1,0 мкг/мл, відповідно.</p> <p>Фармакокінетичні параметри (C_{max}, t_{max}, AUC_{0-last}, $AUC_{0-\infty}$, λ_z, $t_{1/2z}$, $CL/(F)$, $Vd/(F)$ для мідазоламу, C_{max}, t_{max}, AUC_{0-last}, $AUC_{0-\infty}$, λ_z, $t_{1/2z}$ для 1-гідроксимідазоламу і C_{0h} для AIC090027) були розраховані в WinNonlin з використанням фактичного часу відбору зразків. Описова статистика була розрахована для концентрацій мідазоламу, 1-гідроксимідазоламу і AIC090027 в плазмі крові, а також для похідних фармакокінетичних параметрів. Статистика включала розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення (SD), відсоток коефіцієнта варіації (% CV), середнє геометричне, медіанне, мінімальне і максимальне значення. Вплив AIC090027 на фармакокінетику мідазоламу і 1-гідроксимідазоламу оцінювали статистично, описово і графічно.</p> <p>Безпека:</p> <p>Для всіх параметрів використовували описову статистику.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Для цього випробування було заплановано включити шістнадцять жінок, і в нього було включено 16 учасниць. Всі 16 учасниць завершили випробування, як і планувалося. Всі 16 учасниць були включені в популяцію безпеки і в популяцію фармакокінетики (ФК).</p>
20. Результати ефективності	Фармакокінетика

AIC090027 показав інгібуючий вплив від слабкого до помірного на активність CYP3A4. Для в/в мідазоламу AUC0-last і AUC0-∞ були на 47% вище в присутності AIC090027 в порівнянні з тільки мідазоламом, в той час як Cmax була аналогічною.

Фармакокінетика мідазоламу (середнє арифметичне ± SD, tmax: медіана [діапазон])	День -4: разова доза 1 мг мідазоламу в/в	День 4: 240 мг AIC090027 раз на добу + разова доза 1 мг мідазоламу в/в
n	16	16
Cmax, мкг/л	21,63 ± 5,114	22,56 ± 4,192
tmax, год	0,25 (0,25-0,80)	0,25 (0,25-0,75)
AUC0-last, мкг*год/л	34,29 ± 8,638	49,73 ± 10,77
AUC0-∞, мкг*год/л	35,13 ± 8,621	51,14 ± 11,39
λz, 1/год	0,1742 ± 0,04794	0,1461 ± 0,02720
t1/2z, год	4,226 ± 0,9956	4,882 ± 0,8126
CL, л/год	30,52 ± 9,377	20,55 ± 4,880
Vd, л	180,2 ± 54,23	141,2 ± 24,80

Відношення LS means (90% ДІ) %

		День 4 порівняно з Днем -4 16 порівняно з 16
n		16 порівняно з 16
Cmax	-	105,2 (94,26-117,3)
AUC0-last	-	146,6 (136,0 - 158,1)
AUC0-∞	-	146,7 (136,5-157,8)

Для перорального мідазоламу Cmax і AUC0-last мідазоламу були на 72% і 125% вище в присутності AIC090027 в порівнянні з тільки мідазоламом.

Фармакокінетика мідазоламу (середнє арифметичне ± SD, tmax: медіана [діапазон])	День -2: разова пероральна доза 2 мг мідазоламу	День 6: 240 мг AIC090027 раз на добу + разова пероральна доза 2 мг мідазоламу
n	16*	16
Cmax, мкг/л	8,701 ± 1,804	15,09 ± 3,688
tmax, год	0,75 (0,50-1,00)	0,75 (0,50-1,00)
AUC0-last, мкг*год/л	18,83 ± 5,425	42,42 ± 12,19
AUC0-∞, мкг*год/л	20,59* ± 4,817*	44,25 ± 13,05
λz, 1/год	0,1740* ± 0,05220*	0,1575 ± 0,03251
t1/2z, год	4,330* ± 1,336*	4,553 ± 0,8141
CL/F, л/год	102,6* ± 26,44*	50,03 ± 18,77
Vd/F, л	624,6* ± 217,6*	317,1 ± 84,77

Відношення LS means (90% ДІ) %

		День 6 порівняно з Днем -2 16 порівняно з 16
n		16 порівняно з 16
Cmax	-	172,4 (154,8-192,0)
AUC0-last	-	225,3 (204,2 - 248,5)
AUC0-∞	-	-

* Точне визначення неможливе

* n=15 для AUC0-∞, λz, t1/2z, CL/F, Vd/F

Після в/в застосування мідазоламу Cmax 1-гідроксимідазоламу була на 21% нижче в присутності AIC090027 в порівнянні з тільки мідазоламом. AUC0-last була однаковою для обох видів лікування.

Фармакокінетика 1-гідроксимідазолу (середнє арифметичне ± SD, tmax: медіана [діапазон])			День -4: разова доза 1 мг мідазолу в/в (еталон)	День 4: 240 мг АІС090027 раз на добу + разова доза 1 мг мідазолу в/в (випробування)
n		16 ^a		16 ^b
Cmax, мкг/л		1,409 ± 0,3962		1,131 ± 0,4386
tmax, год.		0,63 (0,25-0,75)		0,75 (0,50-2,00)
AUC0-last, мкг*год/л		4,079 ± 1,196		4,035 ± 1,324
AUC0-∞, мкг*год/л		6,282* ± 2,230*		5,955* ± 1,633*
λz, 1/год.		0,1098* ± 0,04634*		0,1483* ± 0,1058*
t1/2z, год.		8,404* ± 6,740*		6,552* ± 3,418*
Відношення LS means (90% ДІ) %				
n				День 4 порівняно з Днем -4 16 порівняно з 16
Cmax		-		79,05 (67,10-93,13)
AUC0-last		-		98,60 (90,26-107,7)
* Точне визначення неможливе ^a n=8 для AUC0-∞, λz, t1/2z ^b n=5 для AUC0-∞, λz, t1/2z				
Після перорального приймання мідазолу Cmax і AUC0-last для 1-гідроксимідазолу були на 18% і 44% вище, відповідно				
Фармакокінетика 1-гідроксимідазолу (середнє арифметичне ± SD, tmax: медіана [діапазон])			День -2: разова пероральна доза 2 мг мідазолу (еталон)	День 6: 240 мг АІС090027 раз на добу + разова пероральна доза 2 мг мідазолу (випробування)
n		16		16 ^a
Cmax, мкг/л		3,182 ± 1,177		3,831 ± 1,806
tmax, год.		0,75 (0,50-1,00)		0,75 (0,50-1,00)
AUC0-last, мкг*год/л		6,039 ± 1,879		8,727 ± 3,190
AUC0-∞, мкг*год/л		-		13,15* ± 1,472*
λz, 1/год.		-		0,08114* ± 0,03926*
t1/2z, год.		-		11,09* ± 7,552*
Відношення LS means (90% ДІ) %				
n				День 6 порівняно з Днем -2 16 порівняно з 16
Cmax		-		118,4 (98,00-143,1)
AUC0-last		-		144,0 (122,3-169,5)
* Точне визначення неможливе ^a n=4 для AUC0-∞, λz, t1/2z				

21. Результати безпеки

Безпека

Резюме небажаних явищ, що виникають при лікуванні

Переважний термін системно-органного класу	Лікування				Загалом N=16
	Дні з -4 по 1 ¹ (тільки мідазолам) N=16	Дні з 1 по 4 ² (тільки АІС0900271) N=16	Дні з 4 ³ до кінця (АІС090027+мідазолам) N=16		
Загальна кількість учасників з НЯ	15 (93,8)	13 (81,3)	14 (87,5)	16 (100)	
Загальна кількість НЯ	28	39	31	98	
Загальна кількість учасників з НЯ, пов'язаними з препаратом	15 (93,8)	13 (81,3)	14 (87,5)	16 (100)	
Порушення з боку органу зору	Загалом	-	-	1 (6,3)	1 (6,3)
	Нечіткий зір	-	-	1 (6,3)	1 (6,3)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Загалом	-	12 (75,0)	2 (12,5)	12 (75,0)
	Сухість в роті	-	2 (12,5)	-	2 (12,5)
	Нудота	-	11 (68,8)	2 (12,5)	11 (68,8)
Ускладнення загального характеру і реакції в місці введення	Загалом	10 (62,5)	2 (12,5)	9 (56,3)	13 (81,3)
	Озноб	-	1 (6,3)	-	1 (6,3)
	Стомлюваність	10 (62,5)	1 (6,3)	9 (56,3)	13 (81,3)
Порушення з боку нервової системи	Загалом	9 (56,3)	5 (31,3)	10 (62,5)	13 (81,3)
	Запаморочення	2 (12,5)	4 (25,0)	1 (6,3)	7 (43,8)
	Головний біль	4 (25,0)	2 (12,5)	2 (12,5)*	5 (31,3)
	Сонливість	6 (37,5)	1 (6,3)	7 (43,8)	9 (56,3)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Загалом	-	-	1 (6,3)	1 (6,3)
	Біль у ротоглотці	-	-	1 (6,3)	1 (6,3)
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	Загалом	1 (6,3)	-	-	1 (6,3)
	Свербіж	1 (6,3)	-	-	1 (6,3)

¹ До Дня 1 перед застосуванням дози.

² Від Дня 1 після дози до Дня 4 перед застосуванням дози.

³ Від Дня 4 після дози і далі.

y (Z%): y = кількість учасників з певним небажаним явищем, z = відсоток учасників з певним небажаним явищем, які отримали відповідне лікування

* одне явище вважається не пов'язаним з досліджуванним препаратом, курсом = не пов'язані з досліджуванним препаратом

	<p>Загалом, всі 16 (100%) учасниць повідомили про 98 небажаних явищ, що виникають при лікуванні (ВЛНЯ), після лікування АІС090027 і / або мідазоламом: 15 учасниць (93,8%) повідомили про 28 небажаних явищ після приймання тільки мідазоламу, 13 учасниць (81,3%) повідомили про 39 небажаних явищ після лікування тільки АІС090027, і 14 учасниць (87,5%) повідомили про 31 небажане явище після лікування АІС090027 спільно з мідазоламом.</p> <p>Як і очікувалося, стомлюваність і сонливість від легкого до помірного ступеня тяжкості були найбільш частими побічними ефектами після лікування тільки мідазоламом і мідазоламом разом з АІС090027. Частота була подібною для обох явищ: про стомлюваність повідомили десять учасниць після прийому тільки мідазоламу, і дев'ять учасниць після прийому АІС090027 + мідазоламу, про сонливість повідомили шість учасниць після прийому тільки мідазоламу, і сім учасниць після прийому АІС090027 + мідазоламу. Про обидва ці явища повідомляли по одній учасниці на кожне після застосування тільки АІС090027.</p> <p>Нудота була найбільш частим проявом ВЛНЯ після лікування тільки АІС090027 (11 учасниць, 68,8%); у жодної учасниці не було нудоти після приймання тільки мідазоламу, і у двох учасниць вона була після приймання АІС090027 + мідазоламу. Всі інші побічні ефекти було зареєстровано лише по одному на одну учасницю, за винятком запаморочення (про яке повідомили дві учасниці після приймання тільки мідазоламу, чотири учасниці після приймання тільки АІС090027, і одна учасниця після приймання мідазоламу + АІС090027), головного болю (повідомили чотири учасниці після приймання тільки мідазоламу, і по одній учасниці після тільки АІС090027 і АІС090027 + мідазоламу) і сухості в роті (повідомлялося двома учасницями після тільки АІС090027).</p> <p>Загалом, більшість побічних ефектів (95 з 98) були розцінені дослідником як пов'язані з лікуванням АІС090027 і / або мідазоламом.</p> <p>Всі побічні ефекти були від легкого до помірного ступеня тяжкості, і пройшли без будь-якого лікування, за винятком одного випадку головного болю (учасниця отримувала парацетамол).</p> <p>Не було важких або серйозних небажаних явищ, і жодна з учасниць не була виключена з дослідження через небажаних явищ.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> • АІС090027 показав слабкий та помірний інгібуючий ефект на активність СYP3A4. • Для в/в мідазоламу AUC_{0-last} і $AUC_{0-\infty}$ були на 47% вище в присутності АІС090027 в порівнянні з тільки мідазоламом, в той час як Стмах була аналогічною.

	<p>Після в/в застосування мідазоламу Смах 1-гідроксимідазоламу була на 21% нижче в присутності АІС090027 в порівнянні з тільки мідазоламом. АUC0-last була однаковою для обох видів лікування.</p> <ul style="list-style-type: none">• Для перорального мідазоламу Смах і АUC0-last мідазоламу були на 72% і 125% вище в присутності АІС090027 в порівнянні з тільки мідазоламом, а Смах і АUC0-last для 1-гідроксимідазоламу були на 18% і 44% вище, відповідно. <p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none">• Повторні пероральні дози 240 мг АІС090027, введені окремо або разом з мідазоламом, добре переносились. Нудота була найчастішою побічною подією після лікування лише АІС090027.• Лабораторні параметри безпеки, основні фізіологічні показники і параметри ЕКГ не показали клінічно значущих змін, пов'язаних з часом або лікуванням.
--	---

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	Одноцентрове дослідження по вивченню відносної експозиції та біодоступності летермовіра 30 мг, застосовуваного внутрішньовенно, в порівнянні з пероральним прийманням (30 мг), а також безпеки, переносимості та фармакокінетики разових зростаючих внутрішньовенних доз летермовіра									
6. Фаза клінічного випробування	1									
7. Період проведення клінічного випробування	Когорта 1: з 16 вересня 2011 р. по 13 жовтня 2011 р. Когорти з 2 по 5: з 11 жовтня 2011 р. по 6 червня 2012 р.									
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина									
9. Кількість досліджуваних	Когорта 1: Заплановано: 12 здорових жінок Включено: 12 здорових жінок Аналіз безпеки: 12 здорових жінок Фармакокінетичний аналіз: 12 здорових жінок Завершили дослідження: 12 здорових жінок									
	Когорти 2-5: Заплановано: 8 здорових жінок на когарту (співвідношення активний препарат [летермовір]: плацебо 3: 1)									
	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Рандомізовані</th> <th style="text-align: center;">Летермовір</th> <th style="text-align: center;">Плацебо</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Когорта 2</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td>Когорта 3</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> </tbody> </table>	Рандомізовані	Летермовір	Плацебо	Когорта 2	6	2	Когорта 3	6	2
Рандомізовані	Летермовір	Плацебо								
Когорта 2	6	2								
Когорта 3	6	2								

	<table border="0"> <tr> <td>Когорта 4</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Когорта 5</td> <td>4*</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Загалом</td> <td>22</td> <td>8</td> </tr> </table> <p>Аналіз безпеки: 22 на летермовірі, 8 на плацебо ** Аналіз ФК: 22 на летермовірі, 8 на плацебо ** Завершили дослідження: 22 на летермовірі, 8 на плацебо * на підставі рішення комітету з оцінки користі і ризику/ спонсора припинити випробування ** об'єднані дані плацебо</p>	Когорта 4	6	2	Когорта 5	4*	2	Загалом	22	8
Когорта 4	6	2								
Когорта 5	4*	2								
Загалом	22	8								
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Когорта 1:</p> <p>Основні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити відносну експозицію 30-хвилинного внутрішньовенного введення 30 мг летермовіра в 150 мл 0,9% фізіологічного розчину в порівнянні з пероральним застосуванням 30 мг летермовіра. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити абсолютну біодоступність при пероральному застосуванні летермовіра 30 мг в порівнянні з 30-хвилинним внутрішньовенним введенням летермовіра 30 мг (%). • Оцінити безпеку і переносимість летермовіра у здорових осіб. <p>Когорти 2-5:</p> <p>Оцінити безпеку і переносимість летермовіра у здорових жінок з метою:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Охарактеризувати профіль дозозалежних небажаних явищ (НЯ). • Дослідити вплив на інтервал QT за допомогою холтеровської електрокардіограми (ЕКГ). • Оцінити фармакокінетику летермовіра. • Визначити максимальну переносиму дозу (МПД). 									
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Когорта 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • З відкритою етикеткою • Одноцентровий • Рандомізований (без послідовності лікування) • З 2 періодами, перехресним дизайном 									

	<ul style="list-style-type: none"> • Разова доза (таблетка / внутрішньовенно) протягом періоду / поетапне дозування для внутрішньовенного лікування періоду 1. <p>Кожна з когорт 2-5 * була спроектована як:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Подвійна сліпа • Рандомізована • З паралельним дизайном • Плацебо-контрольована • З поетапним дозуванням в когорті <p>Зростаючі разові дози (в / в) вводили, починаючи з 60 мг летермовіра в другій когорті і до 480 мг летермовіра в останній когорті.</p> <p>Після завершення включення в кожную когорту комітет з оцінки користі і ризику, що складається як мінімум з відповідального лікаря AiCuris, менеджера з фармаконагляду, фармакокінетика і головного дослідника або його відповідних заступників, повинен був розглянути і оцінити дані з безпеки, переносимості та фармакокінетики (ФК).</p> <p>На підставі цих даних вирішувалося, що робити з подальшою когортою.</p> <p>* За необхідності можна було впровадити до 2 додаткових когорт з проміжними етапами дозування з дозами <480 мг.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові жінки будь-якого етнічного походження, віком від 18 до 45 років (включно) • Негативний тест на вагітність на обстеженні перед дослідженням і в День -1 • Нормальна маса тіла, про що свідчить індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 18 кг/м² і ≤ 28 кг/м², і маса тіла >60,0 кг.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Когорта 1:</p> <p>Летермовір для перорального застосування (випробування для аналізу абсолютної біодоступності) Лікарська форма: таблетки з жовтою/охристою плівковою оболонкою, з негайним вивільненням Сила дії: 30 мг Доза: разова пероральна доза 30 мг Номер серії: 4189901T</p> <p>Летермовір для в/в застосування (еталон для аналізу абсолютної біодоступності) Лікарська форма: ліофілізат летермовіра (забуферований фосфатом аргініну) для відновлення водою для ін'єкцій</p>

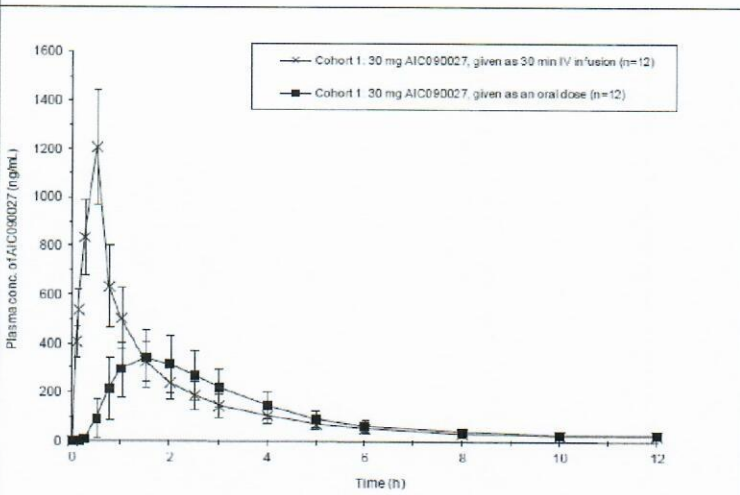
	<p>Сила дії: 30 мл з 5 мг летермовіра/мл для розведення в 0,9% фізіологічному розчині до 150 мл. Доза/тривалість: разова доза 30 мг протягом 30 хв. в/в інфузії. Номер серії: F11176, флакони по 150 мг в/в. Когорти 2-5: Летермовір для в/в застосування Лікарська форма: ліофілізат летермовіра (забуферований фосфатом аргініну) для відновлення водою для ін'єкцій. Сила дії: 30 мл з 5 мг летермовіра/мл для розведення в 0,9% фізіологічному розчині до 150 мл (Когорти 2-4) або 300 мл (Когорта 5) відповідно до необхідної дози. Доза/тривалість: Когорта 2: 60 мг, тривалість інфузії 30 хв. Когорта 3: 120 мг, тривалість інфузії 30 хв. Когорта 4: 240 мг, тривалість інфузії 30 хв. Когорта 5: 480 мг, тривалість інфузії 60 хв. Номер серії: F11176, флакони по 150 мг в/в, плацебо для в/в застосування Лікарська форма: 0,9% фізіологічний розчин для в/в інфузій. Доза/тривалість: Когорта 2: 150 мл, тривалість інфузії 30 хв. Когорта 3: 150 мл, тривалість інфузії 30 хв. Когорта 4: 150 мл, тривалість інфузії 30 хв. Когорта 5: 300 мл, тривалість інфузії 60 хв. Тривалість лікування: разова доза в День 1 відносно лікування (застосування поетапне і в шаховому порядку в кожній когорті).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Когорта 1: Фармакокінетика: Первинні змінні: • $AUC_{0-\infty}$ і C_{max} летермовіра Вторинні змінні: • F летермовіра в плазмі крові, AUC_{0-last}, t_{max}, λ_z, $t_{1/2z}$, CL/F, $(CL \text{ в/в})$, VD/F, $(VD \text{ в/в})$, MRT Когорти 2-5: Фармакокінетика: Первинні змінні: • $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-\infty}/D$, C_{max}, C_{max}/D, t_{max}, CL, VD, MRT Вторинні змінні: λ_z, $t_{1/2z}$, AUC_{0-last}, AUC_{0-last}/D летермовіра в плазмі крові</p>

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Всі когорти: Оцінка безпеки включала моніторинг НЯ (серйозних), моніторинг супутніх ліків, медичний огляд, оцінку місцевої переносимості, основні фізіологічні показники і моніторинг ЕКГ (1 відведення/пульсоксиметрія, 12 відведень і холтеровське добове моніторування ЕКГ), тест на вагітність і лабораторні параметри безпеки.</p>
18. Статистичні методи	<p>Обсяг вибірки та популяція дослідження Формальна оцінка розміру вибірки не проводилась.</p> <p>Характеристики досліджуваних Зведена статистика і частотні таблиці для якісних даних були надані за когортами і групами.</p> <p>Фармакокінетика <u>Загальна (Когорта 1 і Когорта 2)</u> Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі та для похідних фармакокінетичних параметрів летермовіра. Для кожної учасниці дані концентрація в плазмі крові-час для летермовіра були представлені графічно. Фармакокінетичні параметри летермовіра були піддані дослідному графічному аналізу, включаючи відповідні перетворення даних.</p> <p><u>Когорта 1</u> Крім описових аналізів, абсолютна біодоступність летермовіра також була досліджена статистично шляхом порівняння логарифмічно перетворених значень AUC_{0-го} для перорального летермовіра (випробування) та в / в летермовіра (еталон). Середні значення найменших квадратів (LSmeans) основних параметрів для кожного лікування повинні бути оцінені за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами, з урахуванням лікування як фіксованого ефекту, і учасниці - як випадкового ефекту.</p> <p><u>Когорти 2-5</u> Пропорційність дозі оцінювали графічно, порівнюючи значення нормалізованої за індивідуальною дозою максимальної спостережуваної концентрації аналіту (C_{max}), AUC від часу застосування до нескінченності (AUC_{0-∞}) і AUC від часу застосування до моменту останньої концентрації, що піддається кількісній оцінці (AUC_{0-last}) між групами доз.</p>

	<p>Для цього параметри були піддані дослідному дисперсійному аналізу ANOVA з логарифмічним перетворенням параметрів.</p> <p>Безпека Результати реєстрації НЯ, основних фізіологічних показників, ЕКГ в 12 відведеннях, даних ЕКГ в 1 відведенні і моніторингу пульсоксиметрії, клінічних лабораторних аналізів, результатів місцевої переносимості і медичного обстеження були перераховані за учасниками і проаналізовані за допомогою описової статистики у разі необхідності. Всі небажані явища були закодовані відповідно до Медичного словника термінів для регулятивної діяльності (MedDRA).</p> <p>Тільки в когортах 2-5 дані холтерівської ЕКГ зчитував кардіолог. Були надані відповідні списки і проведені аналізи (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини, відповідність керівництву E14 [ICH-E14]). Дані та аналізи холтерівської ЕКГ були представлені в окремому звіті 30 травня 2012 р</p>																				
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові жінки будь-якого етнічного походження, віком від 18 до 45 років (включно) • Негативний тест на вагітність на обстеженні перед дослідженням і в День -1 • Нормальна маса тіла, про що свідчить індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 18 кг/м² і ≤ 28 кг/м², і маса тіла $>60,0$ кг. 																				
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетика: Відносна експозиція У когорті 1 оцінювалися відносні експозиції 30-хвилинного внутрішньовенного (в/в) введення 30 мг летермовіра в порівнянні з пероральним прийманням 30 мг летермовіра. Стах була значно вище після внутрішньовенного введення, що супроводжувалося більш раннім часом досягнення максимальної спостережуваної концентрації в плазмі (tmax) в порівнянні з пероральним прийманням, що також проілюстровано на графіку залежності середньої концентрації в плазмі від часу нижче. Середня AUC0-last була трохи вищою після в/в застосування в порівнянні з пероральним прийманням.</p> <p>Відносна експозиція летермовіра в когорті 1 (когорта 1, n = 12)</p> <table border="1" data-bbox="738 1771 1461 1982"> <thead> <tr> <th data-bbox="738 1771 1011 1832">Фармакокінетика летермовіра (середнє \pm SD, tmax: медіана [діапазон])</th> <th data-bbox="1011 1771 1235 1832">Когорта 1: 30 мг летермовіра у вигляді 30 хв. інфузії</th> <th data-bbox="1235 1771 1461 1832">Когорта 1: 30 мг летермовіра у вигляді пероральної дози</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="738 1832 1011 1854">n</td> <td data-bbox="1011 1832 1235 1854">12^b</td> <td data-bbox="1235 1832 1461 1854">12^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="738 1854 1011 1877">Cmax, нг/мл</td> <td data-bbox="1011 1854 1235 1877">1209\pm235,3</td> <td data-bbox="1235 1854 1461 1877">363,5\pm118,4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="738 1877 1011 1899">tmax, год.</td> <td data-bbox="1011 1877 1235 1899">0,50 (0,50-0,50)</td> <td data-bbox="1235 1877 1461 1899">1,50 (1,00-3,00)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="738 1899 1011 1921">AUC0-last, нг*год/л</td> <td data-bbox="1011 1899 1235 1921">1980\pm473,5</td> <td data-bbox="1235 1899 1461 1921">1544\pm478,9</td> </tr> <tr> <td data-bbox="738 1921 1011 1944">AUC0-∞, нг*год/л</td> <td data-bbox="1011 1921 1235 1944">2245\pm353,4</td> <td data-bbox="1235 1921 1461 1944">1802*\pm298,8*</td> </tr> </tbody> </table>			Фармакокінетика летермовіра (середнє \pm SD, tmax: медіана [діапазон])	Когорта 1: 30 мг летермовіра у вигляді 30 хв. інфузії	Когорта 1: 30 мг летермовіра у вигляді пероральної дози	n	12 ^b	12 ^a	Cmax, нг/мл	1209 \pm 235,3	363,5 \pm 118,4	tmax, год.	0,50 (0,50-0,50)	1,50 (1,00-3,00)	AUC0-last, нг*год/л	1980 \pm 473,5	1544 \pm 478,9	AUC0- ∞ , нг*год/л	2245 \pm 353,4	1802* \pm 298,8*
Фармакокінетика летермовіра (середнє \pm SD, tmax: медіана [діапазон])	Когорта 1: 30 мг летермовіра у вигляді 30 хв. інфузії	Когорта 1: 30 мг летермовіра у вигляді пероральної дози																			
n	12 ^b	12 ^a																			
Cmax, нг/мл	1209 \pm 235,3	363,5 \pm 118,4																			
tmax, год.	0,50 (0,50-0,50)	1,50 (1,00-3,00)																			
AUC0-last, нг*год/л	1980 \pm 473,5	1544 \pm 478,9																			
AUC0- ∞ , нг*год/л	2245 \pm 353,4	1802* \pm 298,8*																			

t1/2z, год.	12,66±4,082	15,49*±5,869
CL/F, л/год.	13,66±2,215	17,07*±2,857
Vd/F, л	251,5±92,34	382,2*±175,2

* Точне визначення неможливе
^a n=9 для AUC0-∞, t1/2term, CL/F, Vd/F
^b n=8 для AUC0-∞, t1/2term, CL, Vd
Криві залежності середньої концентрації летермовіра в плазмі крові від часу після приймання разової дози летермовіра 30 мг перорально і внутрішньовенно (30-хвилинна інфузія), лінійна шкала (Когорта 1, n=12)



Абсолютна біодоступність летермовіра оцінювалася для одноразової пероральної дози 30 мг. На підставі статистичного аналізу AUC0-last абсолютна біодоступність летермовіра складала 76% (90% довірчий інтервал [ДІ]: 68-84%). При аналізі AUC0-∞ абсолютна біодоступність становила 82% (90% ДІ: 75-90%). Оскільки термінальна фаза виведення не може бути ефективно охарактеризована у кількох учасників, AUC0-last вважається більш надійним щодо визначення абсолютної біодоступності.

Резюме статистичної оцінки абсолютної біодоступності летермовіра 30 мг перорально (когорта 1, n = 12)

Параметр	LSmeans		Відношення LSmeans %	90% ДІ, % ^c	p-величина		
	30 мг летермовіра 30 хв. в/в інфузія	30 мг летермовіра пероральна доза			Період	Послідовність	Лікування
AUC0-last, нг*год./мл ^a	1924	1459	75,82	68,40 84,04	0,4707	0,4719	0,0006*
AUC0-∞, нг*год./мл ^b	2158	1771	82,07	74,53 90,37	0,2929	0,1322	0,0072*

^a n=12 для інфузії та пероральної дози
^b n=8 для інфузії та пероральної дози
^c 90% довірчі інтервали
* статистично значуща різниця

Фармакокінетика після збільшення разових внутрішньовенних доз

Фармакокінетика летермовіра оцінювалася після одноразового внутрішньовенного введення в діапазоні від 30 до 480 мг (30, 60, 120, 240 і 480 мг в Когортах 1-5, відповідно). AUC_{0-last} і AUC_{0-∞} збільшувалися більше, ніж пропорційно дозі, в діапазоні доз від 30 до 480 мг. Спостерігалася дозозалежне зниження кліренсу летермовіра з 30 до 480 мг. C_{max} також збільшувалася більше, ніж пропорційно дозі, в діапазоні доз від 30 мг до 240 мг (треба зауважити, що доза 480 мг вводилася в вигляді 60-хвилинної інфузії замість 30-хвилинної інфузії, і тому її не можна порівнювати з іншими рівнями доз).

Для доз 30 мг, 60 мг і 120 мг середній загальний системний об'єм розподілу після разового внутрішньовенного введення (V_d) виявився постійним, проте більш низькі значення спостерігалися для доз 240 мг і 480 мг. Жодної стійкої тенденції (збільшення/зменшення) не спостерігалася для уявного термінального періоду напіввиведення (t_{1/2z}) для всього діапазону доз. Оскільки фаза термінальної елімінації не може бути точно охарактеризована у всіх випадках, спостереження, що стосуються V_d і t_{1/2z}, слід інтерпретувати з обережністю.

Фармакокінетичні результати летермовіра після введення одноразових внутрішньовенних доз летермовіра (60, 120, 240 мг у вигляді 30-хвилинної інфузії та 480 мг у вигляді 60-хвилинної інфузії), (Когорти 2-5 в / в, n = 22)

Фармакокінетика летермовіра (середнє ± SD, t _{max} : медіана [діапазон])	Летермовір, внутрішньовенна інфузії протягом 30 хв.				60 хв.
	Когорта 1: 30 мг	Когорта 2: 60 мг	Когорта 3: 120 мг	Когорта 4: 240 мг	Когорта 5: 480 мг
n	12 ^a	6 ^a	6	6	4
C _{max} , мкг/л	1209±235,3	2953±353,1	6166±360,8	14207±3082	27328±3401
t _{max} , год.	0,50 (0,50-0,500)	0,50 (0,50-0,50)	0,50 (0,50-0,50)	0,50 (0,50-0,50)	1,00 (1,00-1,00)
AUC _{0-last} , мкг*год/л	1980±473,5	5049±1170	12025±1745	31140±8810	87389±22188
AUC _{0-∞} , мкг*год/л	2245 ^b ±353,4 ^b	5436 ^c ±974,7 ^c	12244 ^d ±2061 ^d	31242±8804	88569 ^e ±23460 ^e
t _{1/2z} , год.	12,66 ^b ±4,082 ^b	14,68 ^c ±5,340 ^c	18,31 ^d ±14,92 ^d	11,21 ±4,667	15,43 ^e ±13,80 ^e
CL, л/год	13,66 ^b ±2,215 ^b	11,31 ^c ±1,883 ^c	10,02 ^d ±1,613 ^d	8,126±1,951	5,721 ^e ±1,521 ^e
V _d , л	251,5 ^b ±92,34 ^b	238,1 ^c ±83,86 ^c	240,7 ^d ±145,0 ^d	132,1 ±59,47	115,7 ^e ±79,84 ^e
C _{max} /D, мкг/л,мг	40,30 ^b ±7,844 ^b	49,21 ^c ±5,885 ^c	51,39 ^d ±3,006 ^d	59,20 ± 12,84	56,93 ^e ±7,086 ^e
AUC _{0-last} /D, мкг*год/л/мг	65,99 ^b ±15,78 ^b	84,15 ^c ±19,50 ^c	100,2 ^d ±14,54 ^d	129,8 ±36,71	182,1 ^e ±46,22 ^e
AUC _{0-∞} /D, мкг*год/л/мг	74,85 ^b ±11,78 ^b	90,61 ^c ±16,25 ^c	102,0 ^d ±17,17 ^d	130,2 ±36,68	184,5 ^e ±48,88 ^e

^a Когорта 1: n=8 для AUC_{0-∞}, AUC_{0-∞}/D, t_{1/2term}, CL, V_d;

Когорта 2: n=5 для AUC_{0-∞}, AUC_{0-∞}/D, t_{1/2term}, CL

^b Точне визначення неможливе у 8 учасниць

^c Точне визначення неможливе у 2 учасниць

^d Точне визначення неможливе у 1 учасниці

^e Точне визначення неможливе у 1 учасниці

21. Результати безпеки

Безпека:

Сорок дві (42) учасниці були включені в аналіз безпеки: 12 учасниць у частині біодоступності (Когорта 1, перехресне

застосування 30 мг перорального і 30 мг забуферованого фосфатом аргініну летермовіра в/в) і 30 учасниць у частині збільшення дози (когорта 2-5), з дозами від 60 мг до 480 мг забуферованого фосфатом аргініну летермовіра внутрішньовенно (22 учасниці) або плацебо (8 учасниць).

У когортах 2-5 по дві учасниці з кожної отримували плацебо, і дані були об'єднані. Через докази місцевої непереносимості випробування було зупинено після того, як 4 пацієнтки отримали 480 мг летермовіра внутрішньовенно і 2 пацієнтки отримали плацебо в когорті 5, оскільки виконувалися наступні критерії припинення випробування: а) понад 2 досліджуваних з заданим рівнем дози постраждали від пов'язаних з лікуванням (оцінюваних як можливо, ймовірно або визначено пов'язані) і клінічно значущих НЯ середнього або важкого ступеня; б) принаймні 1 (одне) серйозне небажане явище (СНЯ) через досліджуваний лікарський засіб (ДЛЗ) сталося при даному рівні дози та с) була досягнута мінімальна непереносима доза (МНД). МНД визначається як етап дозування, при якому більше 50% учасників страждають від клінічно значущих небажаних явищ (середнього або важкого ступеня) або який включає 1 учасника з неприйнятною небажаною реакцією (тобто, серйозною побічною реакцією).

В цілому, разові внутрішньовенні інфузії від 30 до 240 мг летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, були безпечними і добре переносилися. Проблеми з місцевою переносимістю були очевидні після разової внутрішньовенної інфузії 480 мг летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну. Після внутрішньовенної інфузії небажаними явищами, що виникають при лікуванні (ВЛНЯ), реєструються принаймні у 2 учасниць і пов'язані з ДЛЗ (за оцінкою дослідника сліпим методом), з більшою частотою після інфузії летермовіра, ніж після плацебо були: гіпергідроз (у 2 з 6 учасниць після 60 мг), реакція в місці інфузії (у 1 з 6 учасниць після 60 мг, і у 1 з 6 учасниць після 240 мг), тромбоз в місці інфузії (у 3 з 4 учасниць після 480 мг). Ніяких клінічно значущих результатів, пов'язаних з летермовіром, не спостерігалось в клінічних лабораторних аналізах, основних фізіологічних показниках або ЕКГ в 12 відведеннях.

Смертних випадків не було. У цьому дослідженні повідомлялося про два серйозні НЯ (SAE), термін переважного застосування (ПТ) «тромбоз в місці інфузії», обидва також були підозрюваною непередбаченою серйозною небажаною реакцією (ПНСНР) середньої тяжкості, обидва після внутрішньовенного лікування 480 мг летермовіра. Обидва явища були ймовірно пов'язані з досліджуваним лікарським засобом (ДЛЗ). Одне СНЯ було невеликим флеботромбозом (тобто, тромбозом глибоких вен) в одній з 4-х плечових вен в групі інфузії у учасниці 503, який був діагностований на УЗД через 2 тижні після інфузії, і був вилікуваний за допомогою антикоагулянтної терапії приблизно через 1 місяць.

Ця пацієнтка також зазнала несерйозний тромбофлебіт в головний вені в групі інфузії. Іншим СНЯ був поверхневий тромбофлебіт в головний вені в групі інфузії у пацієнтки Х, який, незважаючи на антикоагуляційну терапію, не зник повністю через кілька місяців (результат - одужання з ускладненням).

У частині біодоступності (когорта 1) 12 ВЛНЯ були зареєстровані у 7 з 12 (58,3%) пацієток, що піддалися експозиції, 4 ВЛНЯ у 4 з 12 (33,3%) пацієток після перорального приймання разової дози 30 мг летермовіра, і 8 ВЛНЯ у 5 з 12 пацієток (41,7%) після внутрішньовенної інфузії разової дози 30 мг летермовіра.

Найчастіше повідомлялося про ВЛНЯ (переважний термін) головного болю, який виник у 3 з 12 (25,0%) учасниць, про нього повідомили у 2 учасниць після тільки внутрішньовенного лікування, і у 1 учасниці після обох курсів лікування. Всі зареєстровані ВЛНЯ були помірними за тяжкістю. Чотири (4) ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, були зареєстровані у 4 з 12 (33,3%) учасниць, що піддалися експозиції: 1 ВЛНЯ (нудота) у 1 (8,3%) учасниці після перорального приймання летермовіра, і 3 ВЛНЯ (головний біль) у 3 (25,0%) учасниць після в/в летермовіра.

Після одноразових внутрішньовенних інфузій від 60 мг до 480 мг летермовіра (когорти 2-5) було зареєстровано 41 ВЛНЯ у 16 з 22 (72,7%) учасниць, що піддалися експозиції: 19 ВЛНЯ у 6 з 6 (100,0%) учасниць після 60 мг, 4 ВЛНЯ у 2 з 6 (33,3%) учасниць після 120 мг, 11 ВЛНЯ у 4 з 6 (66,7%) учасниць після 240 мг, та 7 ВЛНЯ у 4 з 4 (100,0%) учасниць після 480 мг летермовіра арг. в/в.

Після разових інфузій плацебо у 7 з 8 (87,5%) пацієток, що піддалися експозиції, було зареєстровано 12 ВЛНЯ. Припинень участі через НЯ не було. Всі небажані явища були легкого або середнього ступеня тяжкості.

Найбільш частими небажаними явищами (НЯ) після внутрішньовенного введення летермовіра, зустрічаються принаймні у 2 учасниць, були: контактний дерматит (5 ВЛНЯ у 5 учасниць), головний біль (4 ВЛНЯ у 4 учасниць), тромбоз в місці інфузії (4 ВЛНЯ у 3 учасниць), реакція в місці інфузії (2 ВЛНЯ у 2 учасниць), гіпергідроз (2 ВЛНЯ у 2 учасниць), біль в ротоглотці (2 ВЛНЯ у 2 учасниць) і шкірна реакція (2 ВЛНЯ у 2 учасниць).

Найбільш частим переважним терміном після плацебо був головний біль (2 ВЛНЯ у 2 учасниць). Контактний дерматит був зареєстрований тільки в групі 60 мг летермовіра, і вважався пов'язаним з електродами ЕКГ, накладеними на шкіру для 72-годинного запису холтерівської ЕКГ.

Після завершення етапу дозування 60 мг та заміни менш подразливими електродів для ЕКГ про це явище більше не повідомлялося.

Важких ВЛНЯ не було. Помірні ВЛНЯ включали блювоту (1 пацієнтка) після 60 мг; припливи жару (1), синусову тахікардію (1) та травму (1) після 240 мг; назофарингіт (1) та тромбоз у місці інфузії (3) після введення 480 мг летермовіра внутрішньовенно; а також реакція у місці проколу судини (1) та радикуліт (1) після плацебо в/в введення. Інші ВЛНЯ були слабкими.

Повідомлялося про двадцять (20) ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, у 9 із 22 (40,9%) учасниць, що піддалися експозиції летермовіра: 8 ВЛНЯ у 3 з 6 (50,0%) учасниць після приймання 60 мг, 1 ВЛНЯ у 1 з 6 (16,7%) учасниць після 120 мг, 6 ВЛНЯ у 2 з 6 (33,3%) учасниць після 240 мг, та 5 ВЛНЯ у 3 з 4 (75,0%) учасниць після 480 мг летермовіра.

Чотири (4) ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, були зареєстровані у 2 з 8 (25,0%) пацієнток, які отримували плацебо. Пов'язані з ДЛЗ ВЛНЯ у пацієнток, які отримували летермовір, включали: тромбоз в місці інфузії (3 пацієнтки), реакцію в місці інфузії (2), головний біль (2), гіпергідроз (2), синусову тахікардію (1), диспепсію (1), нудоту (1), блювоту (1), стомлюваність (1), запаморочення (1), постуральне запаморочення (1), холодний піт (1) і приливи жару (1). Пов'язані з ДЛЗ ВЛНЯ у пацієнток, які отримували плацебо, включали: головний біль (2), синусову тахікардію (1) і біль в спині (1).

ВЛНЯ, що відносяться до місцевої переносимості інфузії в групі інфузії, включали: тромбоз в місці інфузії після 480 мг летермовіра внутрішньовенно у 3 учасниць і реакцію в місці інфузії після 60 мг і 240 мг летермовіра внутрішньовенно (по 1 учасниці). Про тромбоз в місці інфузії повідомлялося як про СНЯ у 2 з 3 учасниць, і описувалося як флеботромбоз у однієї з них (учасниця Х1), і як тромбофлебіт у місці інфузії у іншої (учасниця Х) (докладний опис див. вище). В учасниці Х1, крім того, був несерйозний помірний поверхневий тромбофлебіт в групі інфузії, як і в іншій учасниці (учасниця Х2) після інфузії 480 мг летермовіра.

Реакції в місці інфузії включали помірну біль, набряк і еритема, які виникли в день інфузії у учасниці Х3 (група 60 мг), і на наступний день після інфузії у учасниці Х4 (група 240 мг). Вони пройшли через кілька годин у учасниці 206, і через 11 днів - у учасниці Х4. Після внутрішньовенного введення 30 мг летермовіра у 1 учасниці підвищилося значення фібриногену (дослівно: погіршення підвищеного значення фібриногену), що перевищувало верхню межу норми в 2,2 рази, і було класифіковане як клінічно значуще явище, та повідомлялося як ВЛНЯ, вважається малоймовірно пов'язаним з ДЛЗ.

	<p>Рівень фібриногену в крові знизився до значення, що передувало введенню дози, і яке також було аномальним (в 1,2 рази перевищувало верхню межу норми), протягом декількох днів. В жодній з інших пацієток не було клінічно значущих змін в клінічних лабораторних аналізах. Також не було клінічно значущих змін в клінічних лабораторних аналізах після приймання 30 мг летермовіра перорально і 60-480 мг летермовіра внутрішньовенно.</p> <p>Не було інших клінічно значущих змін основних фізіологічних показників або ЕКГ в 12 відведеннях, крім двох явищ синусової тахікардії, описаних вище. Ніякого значного впливу на інтервали QT або QTcF, отримані з холтерівської ЕКГ і оцінені кардіологом сліпим методом, не було виявлено аж до максимальної введеної дози летермовіра 480 мг включно. Не повідомлялося ні про інтервали QTcF, що перевищують 450 мс, ні про збільшення QTcF в порівнянні з вихідним значенням на більш ніж 30 мс.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> Абсолютна біодоступність [90% ДІ] летермовіра 30 мг після перорального приймання склала 76% [68%, 84%] на підставі статистичного аналізу AUC_{0-last} при одноразовому пероральному та внутрішньовенному введенні 30 мг (30-хвилинна інфузія). Після внутрішньовенного введення 30 мг летермовіра-арг. C_{max} була в 3,3 рази вище в порівнянні з пероральним прийманням 30 мг летермовіра. C_{max} після в/в введення була досягнута наприкінці інфузії (0,5 г) у порівнянні з 1,5 години після перорального приймання. Середнє значення AUC_{0-last} була приблизно в 1,28 рази вище після внутрішньовенного введення 30 мг в порівнянні з пероральним прийманням. Після разового внутрішньовенного введення від 30 мг до 480 мг загальний системний кліренс летермовіра після разового позасудинного введення (CL) знижувався зі збільшенням доз, що призводило до більше, ніж пропорційного дозі збільшення експозиції летермовіра (AUC). C_{max} летермовіра також збільшувалася більше, ніж пропорційно дозі в діапазоні доз від 30 мг до 240 мг. <p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> Пероральне лікування летермовіром 30 мг було клінічно безпечним та добре переносилось. Одноразові дози 30-240 мг летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, що вводяться шляхом периферичної внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин, як правило, безпечні і добре переносяться. Про реакції в місці інфузії повідомлялося один раз після внутрішньовенної інфузії 60 мг летермовіра, і один раз після 240 мг.

	<ul style="list-style-type: none"> • Явище «тромбозу в місці інфузії» було зареєстроване у 3 з 4 учасниць (75,0%) після разової дози 480 мг летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, введеного шляхом периферичної внутрішньовенної інфузії протягом 60 хвилин. Два з них вважалися серйозними небажаними явищами: тромбофлебіт у місці інфузії в поверхневій вені руки в однієї учасниці, і флеботромбоз в місці інфузії в глибокій вені руки в іншій учасниці, у якій додатково було виявлено поверхневий тромбофлебіт, що вважався несерйозним. Ще в однієї учасниці, якій вводили внутрішньовенно 480 мг летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, розвинувся помірний тромбофлебіт у місці інфузії. • Інтервалів QTcF, що перевищують 450 мс, або збільшення QTcF в порівнянні з вихідним рівнем, що перевищує 30 мс, не було зареєстровано із записів холтерівської ЕКГ, оцінених кардіологом сліпим методом, аж до дози летермовіра 480 мг включно. • МПД для 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, була досягнута з одноразовою дозою 240 мг.
--	--

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	<p>Одноцентрове дослідження, що складається з 3 частин, для вивчення (А) безпеки, переносимості та фармакокінетики багаторазових зростаючих пероральних доз і (В) багаторазових внутрішньовенних доз летермовіра, і (С) впливу летермовіра в умовах рівноважної концентрації на фармакокінетику разової пероральної дози дигоксину, чутливого субстрату Р-глікопротеїну.</p> <p>Звіт про клінічні випробування</p> <p>Частина А:</p> <p>Одноцентрове дослідження по вивченню безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразових і багаторазових зростаючих пероральних доз летермовіра.</p>
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	3 08 жовтня 2011 року по 02 березня 2012 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<p>Richmond Pharmacology Ltd, лікарня Кройдон Юніверсіті, крило Торнтон, 530 London Rd, Кройдон, CR7 7YE (клінічне відділення).</p> <p>Richmond Pharmacology Ltd, Лондонський університет Сент Джордж, Cranmer Terrace, Лондон, SW17 0RE (Кардіологічні дисципліни).</p>

9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 52 здорових жінок. Фактично: 32 здорових досліджуваних жіночої статі були проаналізовані на безпеку (учасниці, які одержували летермовір і плацебо), а 28 досліджуваних - на ФК (які одержували тільки летермовір).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Частина А</p> <p>Основні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість летермовіра у здорових пацієнтів. • Визначити максимальну переносиму дозу. • Оцінити експозицію летермовіра після разового приймання і при рівноважній концентрації. • Оцінити можливий вплив високих доз летермовіра при рівноважній концентрації на інтервал QT/QTc. <p>Вторинна ціль:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити подальші фармакокінетичні зміни летермовіра після одноразового приймання та при рівноважній концентрації.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це клінічне випробування було проведено 3 частинами:</p> <p>Частина А Для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразових і багаторазових зростаючих пероральних доз летермовіра.</p> <p>Частина В Для вимірювання фармакокінетики летермовіра після одноразового або багаторазового внутрішньовенного введення очікуваної терапевтичної дози.</p> <p>Частина С Отримати фармакокінетичні (ФК) дані про потенціал спільно введеного летермовіра модулювати фармакокінетику дигоксину, який є чутливим зондом для ABCB1 (також відомого як Р-глікопротеїн [P-gp]).</p> <p>У цьому звіті про клінічне випробування описані результати Частини А. Для Когорти 1 був використаний дизайн з відкритою етикеткою без контролю плацебо. Дванадцять здорових жінок в когорті 1 отримували два рази на добу пероральну дозу летермовіра 240 мг з Дня 1 по День 6. ФК зразки були відібрані через 1 інтервал дозування, до 12 годин після введення дози в День 6. Дані когорти 1 частини А отримані з Частини С випробування (див. Звіт про клінічне випробування AIC246-01-I-13, частина С), тобто, дані з ФК та з безпеки по День 6 у учасників частини С послідовності 1 ідентичні таким в частині А. дані щодо безпеки включають тільки період дозування протягом 6 днів при дозі 240 мг 2 рази на добу.</p>
	Когорти 2 і 7 були вивчені в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (летермовір: плацебо як 8: 2) з одноразовим і багаторазовим пероральним

прийманням зростаючих доз летермовіра у здорових жінок. У когорті 2 10 учасниць отримували одноразову дозу 360 мг або плацебо в День 1, з профілюванням ФК до Дня 4 (72 години), і дозу 360 мг або плацебо двічі на добу з Дня 4 по День 9 для досягнення рівноважної концентрації в разі активного препарату. Після останньої дози на 10-й день зразки ФК були взяті через 72 години (13-й день) після введення дози.

Результати безпеки включають період дозування 360 мг разової дози і 6,5 днів прийому 360 мг два рази на день, а також період спостереження протягом 10-24 днів після останнього приймання (загальний період дослідження 19-33 дня). У когорті 7 10 здорових жінок отримували разову пероральну дозу 360 мг або дозу плацебо в День 1 з профілюванням ФК до Дня 4 (72 години), з подальшим прийманням 360 мг один раз на добу або дози плацебо з Дня 4 по День 9 для досягнення умов рівноважної концентрації в разі активного препарату. Після останньої дози на 10-й день зразки ФК були відібрані через 120 годин (День 15) після введення дози. Результати безпеки включають період дозування 360 мг разової дози і 7 днів дозування 360 мг 1 раз на добу, а також період подальшого спостереження протягом 12-26 днів після останнього приймання (загальний період дослідження 21-35 днів).

Дизайн дослідження дозволяв поступово збільшувати дозу з інтенсивним моніторингом безпеки для забезпечення безпеки учасниць. У протоколі було заплановано в цілому 4 когорти з дозуванням два рази на добу протягом 6 днів, і 1 когорту для перорального приймання один раз на добу (доза, обрана на основі результатів попередніх когорт з дозуванням два рази на добу). Можуть бути включені до 2 необов'язкових когорт для проміжних рівнів доз, як визначено Комітетом з оцінки безпеки (SRC).

Крім інших критеріїв зупинки дослідження, збільшення дози повинно було бути зупинено, якщо $2 \times AUC_{\tau}$ при рівноважній концентрації з $\tau = 12$ год перевищувала загальну експозицію 149 400 нг.год/мл, що спостерігається при найнижчому рівні спостережуваних небажаних явищ (LOAEL) (250/200 мг/кг, AUC₀₋₂₄ тиждень 39) у самок в 39-тижневому дослідженні на макаках-крабоїдах (Cynomolgus) після перорального приймання. Цей критерій виконувався після дозування двічі на добу в когорті 2. Тому було вирішено припинити подальше підвищення дозування двічі на добу в когорті 2 і почати когорту дозування раз на добу (когорта 7). Додаткову когорту не розпочинали.

12. Основні критерії включення	Щоб мати право на включення, кожна учасниця відповідав наступним критеріям. Досліджуваними були жінки будь-якого етнічного походження (мінімум 70% досліджуваних були європеїдної раси в кожній когорті), у віці від 18 до 45 років включно, мали індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 28 кг/м ² включно, використовували ефективний метод контрацепції, визнаний раціональним на підставі історії хвороби, фізичного огляду, рутинних лабораторних аналізів і скринінгової електрокардіограми (ЕКГ).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Рівні дози:</u> Когорта 1: 240 мг двічі на добу (одна таблетка 240 мг двічі на добу); Когорта 2: 360 мг двічі на добу (одна таблетка 240 мг и одна таблетка 120 мг двічі на добу) і Когорта 7: 360 мг один раз на добу (одна таблетка 240 мг и одна таблетка 120 мг один раз на добу)</p> <p>Рівні дози летермовіра склалися з таких одиниць дозування:</p> <p><u>Досліджуваний препарат:</u> AIC090027 (летермовір) таблетки 120 мг і 240 мг з жовтою/охристою плівковою оболонкою, з негайним вивільненням</p> <p><u>Номер серії</u> Летермовір: Таблетки 120 мг (номер серії: 4709001Т) Таблетки 240 мг (номер серії: 4709101Т)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо відповідає рівням дози 360 мг, 480 мг та 720 мг летермовіра для перорального приймання, і складається з наступних одиниць:</p> <p><u>Номер серії</u> Плацебо, що відповідає таблеткам летермовіра 120 мг (номер серії: 4736501Т; 4206401Т). Плацебо, що відповідає таблеткам летермовіра 240 мг (номер серії: 4206501Т).</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакокінетика:</u> У частині А випробування для летермовіра були визначені такі параметри ФК:</p> <p>Для Когорти 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Перша доза: AUC_{0-12h}, AUC_{0-12h/D}, C_{max}, C_{max/D}, t_{max} летермовіра в плазмі крові В умовах рівноважної концентрації: AUC_{t,ss}, AUC_{t,ss/D}, C_{0h}, C_{min}, C_{ss,max}, t_{max}, C_{ss,av}, FI, CL/F RA(C_{max}), RA(AUC) <p>Для Когорт 2 і 7</p> <ul style="list-style-type: none"> Одноразова доза: AUC_{0-∞}, AUC_{0-∞/D}, C_{max}, C_{max/D}, AUC_{0-last}, AUC_{0-last/D}, AUC_{0-12h}, AUC_{0-12h/D}, (+

	<p>AUC0-24h для дозування раз на добу), t_{max}, CL/F, VD/F, λ_z, $t_{1/2z}$, MRT</p> <ul style="list-style-type: none"> В умовах рівноважної концентрації: $AUC_{\tau,ss}$, $AUC_{\tau,ss}/D$, C_{0h}, C_{min}, $C_{ss,max}$, t_{max}, $C_{ss,av}$, FI, λ_z, $t_{1/2z}$, CL/F, V_{ss}/F, RA(C_{max}), RA(AUC), MRT <p>Пропорційність дозам оцінювалася шляхом порівняння нормалізованої пікової і системної експозиції між різними когортами. Нормалізація дози проводилася шляхом ділення відповідного параметра ФК на дозу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Оцінки безпеки, включаючи стандартні лабораторні тести безпеки (гематологія, біохімія, коагуляція і аналіз сечі), основні фізіологічні показники (осцилометричний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і тимпанальна температура), дані електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, холтерівської ЕКГ були узагальнені з використанням описової статистики (середнє значення, стандартне відхилення, мінімальні і максимальні значення). Небажані явища (НЯ) заносилися в таблицю відповідно до основного системно-органного класу (СОК) MedDRA і переважного терміну (РТ).</p>
18. Статистичні методи	<p>Безпека:</p> <p>Результати реєстрації НЯ, основних фізіологічних показників, автоматичної ЕКГ в 12 відведеннях, клінічного лабораторного та фізичного обстеження були перераховані по учасниках і проаналізовані за допомогою описової статистики в залежності від конкретного випадку. Дані щодо безпеки учасниць, які отримували плацебо, в когортах 2 і 7 (всього 4 учасниці, по 2 в кожній когорті) були об'єднані.</p> <p>Аналіз ЕКГ:</p> <p>На додаток до записів автоматизованої ЕКГ в 12 відведеннях, ЕКГ в 12 відведеннях для схем лікування летермовіром 360 мг 2 рази на добу і 360 мг 1 раз на добу були переглянуті кардіологом відповідно до принципів, викладених в керівництві Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) E14. Було перераховано індивідуальні значення і розрахована зведена статистика для змінних ЕКГ (QT, QTc, HR, RR, PR, QRS) для кожної часової точки і схеми лікування. Зміни від вихідного рівня і зведені статистичні дані про зміну від вихідного рівня для кожної часової точки і схеми лікування були розраховані для змінних QT/QTc, і аналіз QTc використовував корекцію за формулою Фрідерічіа (QTcF) в якості найбільш відповідного поправного коефіцієнта серцевого ритму.</p> <p>Прочитані кардіологом ЕКГ були піддані додатковому аналізу ФК-ФД, заснованому на даних QTcF і концентрації в плазмі крові в День 1 і День 10, який був виконаний з використанням лінійної моделі зі змішаними ефектами, з</p>

	<p>DQTcF (зміна від вихідного рівня до введення дози в День 1 QTcF) як залежною змінною, а концентрацією і моментом часу - як фіксованими ефектами і випадковими ефектами для точки перетину і нахилу.</p> <p>Фармакокінетика: Всі виміряні ФК змінні і похідні параметри ФК були перераховані індивідуально і узагальнені описовою статистикою. У цьому випробуванні пропорційність дози оцінювалася описово (описова статистика значень C_{max} і AUC, нормалізованих за дозою) і графічно (графіки розкиду значень C_{max} і AUC, нормалізованих за дозою).</p> <p>Для статистичної оцінки лінійності доз в дослідженні нормалізовані за дозою значення C_{max} і AUC_{0-12h} (разова доза) і значення C_{ss,max} і AUC_{x,ss} (рівноважна концентрація) були піддані дослідному дисперсійному аналізу (ANOVA) з логарифмічно перетвореними параметрами. Цей дисперсійний аналіз був заснований на результатах даних по всіх учасниках, і інтерпретований на виключно описовому рівні. Якщо р-величини для параметрів ФК, нормалізованих за основною дозою, між лікуваннями були менше 0,05, було зазначено відхилення від пропорційності дозі. У цьому випадку аналіз ANOVA проводився для меншого діапазону рівнів доз. З метою оцінки пропорційності дозі на AUC в рівноважній концентрації, для груп з дозуванням двічі на добу AUC_{t,ss} (тобто 0-12 годин) множили на 2, щоб отримати добову AUC. Нормалізація дози була заснована на загальній добовій дозі.</p> <p>Досягнення рівнів рівноважної концентрації оцінювали графічно, будуючи графіки мінімальних рівнів, які були отримані. Накопичення до рівнів рівноважної концентрації оцінювали описово, шляхом обчислення середнього відношення накопичення (RA(C_{max})) та RA(AUC)). Залежність від часу ФК летермовіра оцінювали описово, обчислюючи індивідуальні співвідношення AUC_{0-∞}/AUC_{t,ss}.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Жінки будь-якого етнічного походження (мінімум 70% досліджуваних були європеїдної раси в кожній когорті), у віці від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 28 кг/м² включно.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати ФК продемонстрували, що після перорального приймання летермовіра в дозах 240 мг 2 рази на добу, 360 мг 2 рази на добу і 360 мг 1 раз на добу, щоденна рівноважна експозиція летермовіра (AUC_{0-24h,ss}; для схем приймання двічі на добу розрахована як 2 * AUC_{12h,ss}) показала тенденцію до збільшення, що перевищує пропорційне дозі, при збільшенні добової дози з 360 мг (раз на добу) до 720 мг (360 мг двічі на добу).</p>

Для Стмах явних відхилень від пропорційності дозі не спостерігалось. Середній уявний кліренс (CL/F) при рівноважній концентрації знижувався зі збільшенням добової дози. Значення середнього уявного термінального періоду напіввиведення (t1/2z) були аналогічними (t1/2z не був доступним для дозування 240 мг два рази на день). Накопичення до рівноважної експозиції було помірним для режиму дозування 360 мг два рази на добу, з середніми значеннями RA(AUC) і RA(Стмах) на День 6/День 10, що становили 1,9 і 1,5, відповідно. Для режиму дозування 360 мг 1 раз на добу накопичення не спостерігалось, із середніми значеннями для RA(AUC) і RA(Стмах) на День 6/День 10, що становили 1,1 і 0,9, відповідно.

ФК параметри летермовіра	Когорта 1: 240 мг летермовіра двічі на добу	Когорта 7: 360 мг летермовіра раз на добу	Когорта 2: 360 мг летермовіра двічі на добу
n	12	8	8 ^a
День 1			
Стмах, нг/мл	-	9140 ± 1913	10750 ± 2142
tmax, год.	-	2,54(1,00-3,00)	2,0 (2,00-3,02)
AUC0-12h, нг*год/л	-	40854 ± 8391	52829 ± 14672
AUC0-24h, нг*год/л	-	48005 ± 11879	-
AUC0-last, нг*год/л	-	52846 ± 14466	70414 ± 27395
AUC0-∞, нг*год/л	-	53404 ± 14697	71220 ± 27733
t1/2z, год.	-	14,57 ± 2,630	15,37 ± 4,731
День 6/ День 10*			
Css,max, нг/мл	9721 ± 3493	7971 ± 3038	15441 ± 4417
tmax, год.	2,00 (1,50-2,50)	2,00 (1,00-5,02)	2,00 (1,00-4,00)
AUC0-12h,ss, нг*год/л	51973 ± 19873	-	103308 ± 45464
AUC0-24h,ss, нг*год/л	-	55952 ± 21034	-
t1/2z, год.	-	21,53 ± 11,79	24,87* ± 7,452*
RA(Стмах)	-	0,8568 ± 0,2396	1,473 ± 0,4245
RA(AUC)	-	1,136 ± 0,2002	1,918 ± 0,3391

^a n = 6 для t1/2 Дня 10;

* Точне визначення неможливе.

* День 6 для Когорти 1 (6-й день для дозування двічі на добу) День 10 для Когорт 2 і 7 (7-й день для дозування двічі/раз на добу).

21. Результати безпеки

В цілому результати цього дослідження в частині А продемонстрували, що всі схеми лікування летермовіром добре переносилися учасницями. Серйозних небажаних явищ (СНЯ) і скасування лікування через НЯ або з будь-яких інших причин не було. Повідомлень про обмеження дози або важкі НЯ не надходило. Повідомлялося про НЯ при кожному рівні доз, і при порівнянні плацебо з дозами летермовіра 240 мг 2 рази на добу, 360 мг 2 рази на добу і 360 мг 1 раз на добу не спостерігалось тенденції в частоті або характері побічних ефектів. У схемі лікування 360 мг 1 раз на добу 28 ВЛНЯ були зареєстровані у 7 з 8 (87,5%) учасниць. У схемі лікування 360 мг два рази на добу 23 ВЛНЯ були зареєстровані у 6 з 8 (75%) учасниць. У схемі лікування 240 мг два рази на добу (добова доза 480 мг) 6 з 12 [50%] учасниць повідомили про 9 ВЛНЯ. У групі плацебо, що складається з 4 учасниць (по 2 з кожної когорти, когорти 2 і 7), 14 ВЛНЯ були зареєстровані у 3 з 4 (75%) учасниць.

З 28 ВЛНЯ, про які повідомлялося в схемі лікування 360 мг 1 раз на добу, 26 були легкої тяжкості, і 2 - середньої (біль в місці встановлення катетера і запаморочення), за якими слідували 14 ВЛНЯ легкої тяжкості і 9 - середньої (головний біль, мігрень, біль в животі і нудота) у схемі лікування 360 мг 2 рази на добу. Всі 9 ВЛНЯ, про які повідомлялося в схемі лікування 240 мг 2 рази на добу (добова доза 480 мг), мали помірну тяжкість. З 14 ВЛНЯ, зареєстрованих в групі плацебо, 7 ВЛНЯ були легкої тяжкості, і 7 - середньої (диспепсія і біль в місці встановлення катетера).

Найбільш частими ВЛНЯ були порушення з боку нервової системи (27 явищ у 14 учасниць в цілому) з найбільш частим переважним терміном головного болю (головний біль: 14 явищ у 8 учасниць в цілому).

При порівнянні плацебо з дозами летермовіра 240 мг 2 рази на добу, 360 мг 2 рази на добу і 360 мг 1 раз на добу не спостерігалось тенденції в частоті або характері НЯ, які дослідники вважали пов'язаними. Більшість пов'язаних з летермовіром (за оцінкою дослідника сліпим методом) явищ були зареєстровані в схемі лікування 360 мг 1 раз на добу (24 ВЛНЯ були зареєстровані у 7 з 8 [87,5%] учасниць), за якими слідували 19 ВЛНЯ, зареєстровані у 5 з 8 (62,5%) учасниць, які отримували курс лікування летермовіром 360 мг 2 рази на добу (добова доза 720 мг). У схемі лікування 240 мг два рази на добу (добова доза 480 мг) 5 з 12 (41,7%) учасниць повідомили про 8 ВЛНЯ, всі з яких були легкого ступеня тяжкості, і за винятком одного явища (діарея), яке дослідник вважав умовно пов'язаним з лікуванням, всі інші ВЛНЯ в схемі лікування 240 мг 2 рази на добу (добова доза 480 мг) були розцінені дослідником як можливо пов'язані з лікуванням.


З 24 пов'язаних ВЛНЯ, про які повідомлялося в схемі лікування 360 мг 1 раз на добу, 23 мали легку тяжкість, і 1 - помірну (запаморочення тривало протягом 5 хвилин, про що повідомлялося у пацієнтки ХАЕ № 5). Більшість пов'язаних ВЛНЯ в схемі лікування летермовіром в дозі 360 мг 1 раз на добу (всього 15 з 24 пов'язаних ВЛНЯ), на думку дослідника, були можливо пов'язані з лікуванням. З 19 пов'язаних ВЛНЯ, про які повідомлялося в схемі лікування летермовіром 360 мг 2 рази на добу (добова доза 720 мг), 15 були легкої тяжкості, і 4 - середньої (біль в животі і нудота).

У цій схемі лікування летермовіром більшість пов'язаних ВЛНЯ, на думку дослідника, були можливо пов'язані з лікуванням (в цілому 11 з 19 ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ). У групі плацебо 3 з 4 учасниць повідомили про 11 ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, з яких 10 були легкого ступеня тяжкості, а 1 - середнього (диспепсія). У групі плацебо більшість ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, на думку дослідника були можливо пов'язані з лікуванням (в цілому 8 з 11 ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ).

	<p>Найбільш поширеними ВЛНЯ, які, на думку дослідника, були пов'язані з летермовіром, були порушення з боку нервової системи (23 явища у 12 з 28 [42,8%] учасниць, в цілому) з головним болем і запамороченням як найбільш частими переважними термінами (головний біль: 12 явищ у 7 з 28 [25%] учасниць, про які повідомили виключно в схемах лікування летермовіром 360 мг 1 раз на добу і 240 мг 2 рази на добу [добова доза 480 мг]; запаморочення: 7 випадків у 4 з 28 [14,3%] учасниць, про який повідомлялося тільки для схем лікування летермовіром 360 мг 1 раз на добу і 360 мг 2 рази на добу [добова доза 720 мг]), і порушення з боку шлунково-кишкового тракту (22 явища у 7 з 28 [25%] учасниць) з нудотою в якості найбільш поширеного переважного терміна (11 явищ у 5 з 28 [17,9%] учасниць, які спостерігалися тільки в схемах лікування летермовіром 360 мг 1 раз на добу і 360 мг 2 рази на добу [добова доза 720 мг]).</p> <p>Серед учасниць, які отримували плацебо, 3 з 4 (75%) учасниць повідомили про 11 ВЛНЯ, найбільш поширені з яких були пов'язані з шлунково-кишковими порушеннями (9 явищ у 2 з 4 [50%] учасниць), за якими слідували порушення нервової системи (2 явища у 2 з 4 [50%] учасниць). За винятком одного ВЛНЯ (5 епізодів диспепсії у 1 учасниці), всі інші ВЛНЯ, зареєстровані після приймання плацебо, були поодинокими епізодами.</p> <p>Під час частини А цього дослідження не було клінічно значущих змін в біохімії, гематології, параметрах згортання крові і аналізу сечі. У більшості учасниць були нормальні результати фізичного обстеження, телеметрії, холтерівської ЕКГ, основних фізіологічних показників і параметрів ЕКГ, а відхилення їхніх значень за межі нормального діапазону, на думку дослідника, не мали клінічної значущості.</p> <p>Летермовір, що вводиться перорально в дозах 360 мг 1 раз на добу і 2 рази на добу протягом періоду до 7 днів, не впливав на інтервал QTcF, про що свідчить відсутність будь-якого ефекту, пов'язаного з концентрацією в плазмі крові, на QTcF. При середньому геометричному C_{max}, що дорівнює 14980 нг/мл, точкова оцінка склала 0,2 мс з 90% довірчим інтервалом +/- 3 мс.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пероральне введення летермовіра 240 мг два рази на добу, 360 мг два рази на добу та 360 мг раз на добу було безпечним і добре переносилось. • Серйозних НЯ не було, про важкі НЯ не повідомлялося, і жодна з учасниць була виключена з дослідження через НЯ. При порівнянні плацебо з дозами летермовіра 240 мг 2 рази на добу, 360 мг 2 рази на добу і 360 мг 1 раз на добу не спостерігалось тенденції в частоті або характері НЯ.

	<ul style="list-style-type: none">• Клінічно значущих змін у клінічних лабораторних аналізах, результатах фізичних обстежень, основних фізіологічних показників, холтерівської ЕКГ, телеметрії та параметрів ЕКГ на 12 відведень не було.• Не спостерігалось впливу на QTcF аж до найвищої дози летермовіра, що становила 360 мг два рази на добу.• У цьому дослідженні не було досягнуто максимальної переносимої дози. <p><u>Фармакокінетика</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Після перорального введення летермовіра при дозі 240 мг два рази на добу, 360 мг два рази на добу і 360 мг раз на добу добова рівноважна експозиція летермовіра (тобто AUC_{0-24h,ss}) показала збільшення більше, ніж пропорційне дозі, із збільшенням добової дози з 360 мг до 720 мг (360 мг на добу). Явного відхилення від пропорційності дозі для C_{max} летермовіра не спостерігалось.• Середній уявний кліренс летермовіра при рівноважній концентрації зменшувався із збільшенням добової дози.• Зазвичай стан рівноважної концентрації досягався до відбору зразків ФК у День 6/7.• Накопичення до рівноважної експозиції було помірним для схеми дозування 360 мг двічі на добу із середнім значенням RA(AUC) та RA(C_{max}) 1,9 та 1,5, відповідно. Для схеми дозування 360 мг раз на добу накопичення не спостерігалось.
--	--

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	<p>Одноцентрове дослідження, що складається з 3 частин, для вивчення (А) безпеки, переносимості та фармакокінетики багаторазових зростаючих пероральних доз і (В) багаторазових внутрішньовенних доз летермовіра, і (С) впливу летермовіра в умовах рівноважної концентрації на фармакокінетику разової пероральної дози дигоксину, чутливого субстрату Р-глікопротеїну.</p> <p>Звіт про клінічні випробування Частина В:</p> <p>Одноцентрове дослідження по вивченню безпеки, переносимості та фармакокінетики разових і застосовуваних раз на добу внутрішньовенних інфузій летермовіра у вигляді розчину, забуферованого фосфатом аргініну.</p>
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	3 30 квітня 2012 р. до 07 вересня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<p>Richmond Pharmacology Ltd, лікарня Кройдон Юніверсіті, крило Торнтон, 530 London Rd, Кройдон, CR7 7YE (клінічне відділення).</p> <p>Richmond Pharmacology Ltd, Лондонський університет Сент Джордж, Cranmer Terrace, Лондон, SW17 0RE (Кардіологічні дисципліни).</p>

9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 24 здорових жінки. Фактично: 24 здорових досліджуваних жіночої статі були проаналізовані на безпеку (учасниці, які одержували летермовір і плацебо), і 16 досліджуваних - на ФК (які одержували тільки летермовір).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Частина А</p> <p><u>Основні цілі</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити фармакокінетику летермовіра після одноразової внутрішньовенної (в/в) інфузії та в рівноважній концентрації. <p><u>Вторинна ціль</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити безпеку та переносимість багаторазових внутрішньовенних інфузій летермовіра.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це клінічне випробування було проведено 3 частинами:</p> <p>Частина А Для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразових і багаторазових зростаючих пероральних доз летермовіра.</p> <p>Частина В Для вимірювання фармакокінетики летермовіра після одноразового або багаторазового внутрішньовенного введення очікуваної терапевтичної дози.</p> <p>Частина С Отримати фармакокінетичні (ФК) дані про потенціал спільно введеного летермовіра модулювати фармакокінетику дигоксину, який є чутливим зондом для ABCB1 (також відомого як Р-глікопротеїн [P-gp]).</p> <p>У цьому звіті представлені результати Частини В щодо лікарської форми летермовіра з фосфатом аргініну для внутрішньовенного введення.</p> <p>Двадцять чотири (24) здорових жінки, по 12 на групу дозування, отримували щоденні інфузії летермовіра або плацебо в День 1 Періоду 1 і з Дня 1 по День 7 Періоду 2, і були рандомізовані в пропорції 8: 4.</p> <p>Учасниці в Когорті 1 отримували разову інфузію вранці Дня 1 Періоду 1 і щоденні інфузії з Дня 1 по День 7 Періоду 2 по 120 мг летермовіра в 300 мл 0,9% фізіологічного розчину, забуферованого фосфатом аргініну, або плацебо (0,9% фізіологічний розчин без летермовіра) протягом 60 хвилин.</p> <p>Учасниці в Когорті 2 отримували разову інфузію вранці Дня 1 Періоду 1 і щоденні інфузії з Дня 1 по День 7 Періоду 2 по 240 мг летермовіра в 300 мл 0,9% фізіологічного розчину, забуферованого фосфатом аргініну, або плацебо (0,9% фізіологічний розчин без летермовіра) протягом 60 хвилин.</p> <p>Між Днем 1 Періоду 1 і Днем 1 Періоду 2 було мінімум 7 днів вимивання.</p>

	<p>Кожна когорта складалася з 12 здорових жінок, 8 з яких отримували активний лікарський засіб (лікарська форма летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, для внутрішньовенного введення) і 4 - плацебо.</p> <p>Дизайн дослідження дозволяв поступове підвищення дози з інтенсивним моніторингом безпеки для забезпечення безпеки учасниць, тобто, Когорта 1 була завершена до початку Когорти 2. Після першої інфузії в День 1 Періоду 1, ФК летермовіра була профільована до Дня 5 (96 годин після початку інфузії). У Періоді 2 ФК летермовіра при рівноважній концентрації була профільована до Дня 11 (96 годин після початку останньої інфузії Періоду 2).</p>
12. Основні критерії включення	<p>Щоб мати право на включення, кожна учасниця відповідав наступним критеріям. Досліджуваними були жінки будь-якого етнічного походження (мінімум 70% досліджуваних були європеїдної раси в кожній когорті), у віці від 18 до 45 років включно, мали індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 28 кг/м² включно, використовували ефективний метод контрацепції, визнаний раціональним на підставі історії хвороби, фізичного огляду, рутинних лабораторних аналізів і скринінгової електрокардіограми (ЕКГ).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Рівні дози</u> Когорта 1: 120 мг; Когорта 2: 240 мг складалася з наступних одиниць дозування: <u>Досліджуваний препарат:</u> Ліофілізат 150 мг летермовіра для відновлення в воді для ін'єкцій, розведення в 0,9% фізіологічному розчині для внутрішньовенного введення 300 мл летермовіра (300 мл 0,9% фізіологічного розчину, забуферованого аргініну фосфатом, для внутрішньовенного введення летермовіра) <u>Номер серії:</u> Ліофілізат летермовіра, флакон 150 мг: серія F11221.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо (0,9% фізіологічний розчин) для введення 300 мл внутрішньовенно, що складається з: Номер серії Розчин хлориду натрію 0,9%, мішки для інфузій по 500 мл: серія 12DO3BF</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>У Частині В випробування, заснованого на індивідуальних даних концентрації в плазмі і часу з використанням фактичного часу відбору зразків, такі параметри ФК були отримані для летермовіра на основі результатів біоаналіза: Одноразова доза (Період 1): AUC_{0-∞}, AUC_{0-∞/D}, C_{max}, C_{max/D}, AUC_{0-last}, AUC_{0-last/D}, AUC_{0-24h} (не планується) AUC_{0-24h/D} (не планується), t_{max}, CL, V_d, λ_z, t_{1/2z}, MRT.</p>

	<p>В умовах рівноважної концентрації (Період 2): $AUC_{\tau,ss}$, $AUC_{\tau,ss/D}$, C_{0h}, C_{min}, $C_{ss,max}$, t_{max}, $C_{ss,av}$, FI, λ_z, $t_{1/2z}$, CL, V_{ss}, MRT, $RA(C_{max})$, $RA(AUC)$.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Оцінка безпеки, включаючи стандартні лабораторні дослідження безпеки (гематологія, біохімія, коагуляція і аналіз сечі), основні фізіологічні показники (осцилометричний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і тимпанальна температура), УЗД вен руки, візуальна аналогова шкала (ВАШ, для оцінки болю в місці інфузії), візуальна оцінка інфузійного флебіту (ВІФ) (для оцінки місцевої переносимості в місці інфузії), ЕКГ в 12 відведеннях і холтеровської ЕКГ були перераховані і підсумовані з використанням описової статистики (середнє значення, стандартне відхилення, мінімальні і максимальні значення).</p> <p>Небажані явища (НЯ) заносилися в таблицю відповідно до основного системно-органного класу (СОК) MedDRA і терміну переважного застосування (ПТ). Небажані явища, що виникають при лікуванні (ВЛНЯ), які, за оцінкою, були принаймні можливо пов'язані з ДЛЗ, були класифіковані як НЯ, пов'язані з ДЛЗ.</p> <p>ЕКГ безпеки</p> <p>ЕКГ безпеки склалися з усіх доступних автоматичних записів ЕКГ в 12 відведеннях для учасниць, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату, і для яких були доступні будь-які ЕКГ після введення дози.</p> <p>Кардіолог перечитав трикратну ЕКГ, що складається з аналізів ЕКГ для оцінки QT, QTcF, HR, RR, PR і QRS.</p> <p>Оцінені вручну ЕКГ в 12 відведеннях з когорт внутрішньовенного введення в учасниць, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату, і для яких були доступні будь-які ЕКГ після введення дози, були переглянуті кваліфікованим кардіологом за допомогою сліпого методу, що було спрямоване на досягнення цілей керівництва ICH-E14. Автоматичні вимірювання QT і RR для кожної ЕКГ також були переглянуті кардіологом.</p> <p>Перечитуючи значення QT та RR, кардіолог також виконував морфологічні / якісні оцінки ЕКГ, щоб включити:</p> <ul style="list-style-type: none"> • морфологічні варіації зубця P та зубця T, • виникнення U-хвилі, • виникнення аритмії. <p>Також оцінювалися описи будь-яких морфологічних змін ЕКГ для окремих учасниць з набору ЕКГ, розглянутого кардіологом.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Результати реєстрації НЯ, основних фізіологічних показників, автоматичної ЕКГ в 12 відведеннях, клінічного лабораторного та фізичного обстеження були перераховані по учасницях і проаналізовані за допомогою описової статистики в залежності від конкретного випадку</p>

На додаток до записів автоматизованої ЕКГ в 12 відведеннях, ЕКГ в 12 відведеннях для 2 в/в доз були переглянуті кардіологом відповідно до принципів, викладених в керівництві Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) E14. Було перераховано індивідуальні значення і розрахована зведена статистика для змінних ЕКГ (QT, QTc, HR, RR, PR, QRS) для кожного моменту часу і схеми лікування. Зміни від вихідного рівня і зведені статистичні дані про зміну від вихідного рівня для кожного моменту часу і схеми лікування були розраховані для змінних QT/QTc, і аналіз QTc використовував QTcF в якості найбільш відповідного поправного коефіцієнта серцевого ритму.

В аналізі QTc використовувалася найбільш підходяща корекція частоти серцевих скорочень, якою була корекція за формулою Фрідерічія (QTcF). QTcF по групі лікування - абсолютне значення і зміна в порівнянні з вихідним рівнем; - оцінювалися індивідуальні значення QTcF на момент часу для кожної учасниці. Категоріальний аналіз проводився для визначення кількості учасниць в кожній групі лікування і кожному моменті часу, у яких було збільшення QTcF від вихідного рівня більш ніж на 30 мс., і більш ніж на 60 мс. Аналогічним чином було проведено категоріальний аналіз для визначення кількості учасниць в кожній групі лікування і кожному моменті часу, у яких значення QTcF було більше 450 мс., більше 480 мс., і більше 500 мс.

Фармакокінетичний і статистичний аналізи були виконані Kinesis Pharma з використанням WinNonlin Professional™ (версія 4.1). Модель 202 некомпартментного аналізу (постійна інфузія, дані плазми крові) застосовували для ФК аналізу. Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі крові і для отриманих параметрів ФК. Статистика включала розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення (SD), відсоток коефіцієнта варіації (% CV), середнє геометричне, медіанне, мінімальне і максимальне значення. Для параметрів ФК також був розрахований % CV за логарифмічною шкалою (% gCV).

Для кожної учасниці дані про концентрацію летермовіра в плазмі крові за часом були графічно представлені як в лінійному, так і в логарифмічному форматі. Аналогічним чином були побудовані графіки середніх профілів концентрація в плазмі - час, і графіки з комбінованими індивідуальними профілями концентрація в плазмі - час.

Фармакокінетичні параметри летермовіра були піддані дослідному графічному аналізу, включаючи відповідні перетворення даних, щоб отримати загальний огляд.

	<p>Досягнення рівноважних рівнів оцінювали графічно, наносячи на графік отримані мінімальні рівні. Накопичення до рівноважних рівнів оцінювали описово, обчислюючи $RA(C_{max})$ і $RA(AUC)$. Залежність фармакокінетики летермовіра від часу оцінювалася описово, шляхом розрахунку індивідуальних співвідношень $AUC_{0-\infty}/AUC_{\tau,ss}$.</p> <p>Пропорційність дозі оцінювалася описово (описова статистика значень C_{max} і AUC, нормалізованих за дозою) і графічно (графіки розкиду значень C_{max}, AUC_{0-last}, $AUC_{0-\infty}$, нормалізованих за дозою [Період 1]) і значень $C_{ss,max}$ і $AUC_{\tau,ss}$ [період 2]. Статистичне порівняння було виконано на релевантних логарифмічно перетворених параметрах ФК, нормалізованих за дозою, в Періоді 1 і Періоді 2, з використанням ANOVA.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Жінки будь-якого етнічного походження (мінімум 70% досліджуваних були європеїдної раси в кожній когорті), у віці від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 28 кг/м² включно.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати ФК продемонстрували, що після разового внутрішньовенного введення і щоденної інфузії доз 120 мг і 240 мг, відповідно, експозиція летермовіра (AUC_{0-last}, $AUC_{0-\infty}$ і C_{max} після разової дози, та $AUC_{\tau,ss}$ і C_{max} після повторного введення) не відхилялася статистично значуще від пропорційності дозі.</p> <p>Середні значення уявного кліренсу (CL) і термінального періоду напіввиведення ($t_{1/2z}$) були однаковими для обох рівнів доз, як після разового введення, так і після повторного. Виходячи з рівнів летермовіра перед дозою в Дні 6, 7 і 8 (День 7, 24 години), рівноважна концентрація не могла бути повністю досягнута до 7-го дня. Рівні (середньоарифметичні значення) в День 7 (272,4 нг/мл) і День 8 (257,8 нг/мл), як правило, були дещо нижчими в порівнянні з Днем 6 (329,4 нг/мл).</p> <p>Накопичення після введення один раз на добу протягом 7 днів було невеликим і однаковим для обох рівнів доз із середніми значеннями відношення накопичення, розрахованими з AUC, $RA(AUC)$, що склали 1,33 для рівня дози 120 мг, і 1,23 - для рівня дози 240 мг. Відношення накопичення $RA(C_{max})$ під час дозування один раз на добу протягом 7 днів також було невеликим, і подібним для обох рівнів доз із середніми значеннями 1,05 для рівня дози 120 мг, і 1,08 для рівня дози 240 мг.</p>

<p>Фармакокінетичні результати летермовіра після введення разової 60-хвилинної внутрішньовенної інфузії 120 мг (Когорта 1) або 240 мг (Когорта 2) летермовіра у здорових жінок:</p>		
Фармакокінетика летермовіра (середнє ± SD, tmax: медіана [діапазон])	Одноразова інфузія 120 мг летермовіра, яка вводиться протягом 60 хвилин	Одноразова інфузія 240 мг летермовіра, яка вводиться протягом 60 хвилин
N	3	8
День 1		
Cmax, нг/мл	5,984±1,010	13,180±1,946
tmax, год.	1,00 (0,75-1,00)	1,00 (1,00-1,02)
AUC0-24h, нг*год/л	16,333±4,258	36,217±10,193
AUC0-last, нг*год/л	17,847±4,979	38,882±11,516
AUC0-∞, нг*год/л	18,018±5,042	39,158±11,588
t1/2z, год.	18,97±7,219	17,84±9,463
CL, л/год.	7,074±1,772	6,618±1,929
Vd, л	193,3±84,29	169,9±106,3
<p>Джерело: Таблиця 1 Частини В клінічного фармакокінетичного звіту (CD110044, версія 1.0, 2 квітня 2013р.).</p> <p>Фармакокінетичні результати летермовіра після 60-хвилинних внутрішньовенних інфузій летермовіра в дозі 120 мг TDS (Когорта 1) і 240 мг раз на добу (Когорта 2) протягом 7 днів у здорових жінок:</p>		
Фармакокінетика летермовіра (середнє ± SD, tmax: медіана [діапазон])	Інфузія 120 мг летермовіра раз на добу з Дня 1 по День 7, введення протягом 60 хвилин	Інфузія 240 мг летермовіра раз на добу з Дня 1 по День 7, введення протягом 60 хвилин
N	7	6*
День 7		
C0h, нг/мл	139,4±27,70	272,4±149,8
Css,max, нг/мл	6,014±1,018	13,972±2,135
tmax, год.	1,00 (0,75-1,05)	1,00(1,00-1,02)
AUCt,ss нг*год/мл	19,869±2,696	43,914±11,392
Css,av, нг/мл	827,9±112,4	1,830±474,9
FI, %	715,1±114,3	800,4± 107,3
t1/2z, год.	23,31±7,345	20,70±11,01
CL, л/год.	6,138±0,8572	5,821 ±1,677
Vss, л	65,41±19,05	50,12± 14,87
RA(Cmax)	1,046±0,1930	1,084±0,07641
RA(AUC)	1,328±0,1097	1,233±0,1410
<p>*N=5 для C0h і FI</p> <p>Джерело: Таблиця 2 Частини В клінічного фармакокінетичного звіту (CD110044, версія 1.0, 2 квітня 2013р.).</p>		
21. Результати безпеки	<p>Загалом, результати цього дослідження показали, що летермовір 120 мг і 240 мг, введений внутрішньовенно (лікарська форма з аргініном), добре переноситься системно, але не локально, в цій групі здорових жінок.</p> <p>Три учасниці достроково припинили участь в дослідженні через НЯ: дві учасниці, які одержували летермовір по 240 мг протягом 4 і 2 днів, відповідно, через НЯ тромбозу в місці інфузії, які, на думку дослідника, могли бути пов'язані з лікуванням, і одна учасниця, яка одержала разову дозу 120 мг летермовіра, через СНЯ (потенційний тромбоз глибоких вен плечової вени в руці без інфузії), яке, на думку дослідника, не пов'язане з лікуванням.</p>	

Про НЯ повідомляли при кожному рівні дози. Найбільша кількість небажаних явищ, що виникають при лікуванні (ВЛНЯ), була зареєстрована в групі лікування летермовіром в дозі 120 мг внутрішньовенно (63 ВЛНЯ були зареєстровані у 8 з 8 [100%] учасниць), тоді як 38 ВЛНЯ були зареєстровані у 7 з 8 (87, 5%) учасниць в групі лікування летермовіром в дозі 240 мг внутрішньовенно.

Найменша кількість ВЛНЯ була зареєстрована в групі лікування плацебо (6 з 8 [75%] учасниць повідомили про 21 ВЛНЯ). З 63 ВЛНЯ, зареєстрованих в групі лікування летермовіром в дозі 120 мг внутрішньовенно, 60 мали слабку тяжкість, а 3 - помірну (термін переважного застосування [ПТ]: біль у місці інфузії, яка була розцінена дослідником як можливо пов'язана з лікуванням). З 38 ВЛНЯ в групі лікування летермовіром в дозі 240 мг внутрішньовенно, 36 мали слабку тяжкість, і 2 - помірну (одне болю в місці інфузії, і ще одне - тромбозу в місці інфузії, обидва оцінювалися дослідником як можливо пов'язані з лікуванням).

З 21 ВЛНЯ, про які повідомлялося в групі лікування плацебо, 20 ВЛНЯ були легкої тяжкості, і 1 - середньої (ПТ: мігрень, яка була оцінена дослідником як можливо пов'язана з лікуванням). Ніяких тенденцій в частоті або характері ВЛНЯ не спостерігалось при збільшенні дози, насправді результати виявили більшу кількість ВЛНЯ, а також можливо пов'язаних ВЛНЯ (див. нижче) в групі лікування 120 мг летермовіра внутрішньовенно в порівнянні з групою лікування 240 мг летермовіра внутрішньовенно. Беручи до уваги ці дані, найбільш часті ВЛНЯ у учасниць, які отримували летермовір (120 мг і 240 мг), порівнювали з такими у учасниць, які отримували плацебо.

Найбільш частими ВЛНЯ у учасниць, які отримували лікування в дозі 120 і 240 мг, разом узятих, були загальні порушення і реакції в місці введення (41 явище у 11 з 16 [68,8%] учасниць в цілому) з болем в місці інфузії (15 явищ у 10 з 16 [62,5%] учасниць в цілому) і тромбозом в місці інфузії (15 явищ у 10 з 16 [62,5%] учасниць в цілому), як найбільш частими ПТ. У учасниць, які отримували плацебо, найбільш частими ВЛНЯ були порушення з боку шлунково-кишкового тракту (7 явищ у 5 з 8 [62,5%] учасниць в цілому) з болем в животі (4 явища у 2 з 8 [25,0%] учасниць в цілому) як найбільш частим ПТ, за яким слідували загальні порушення і реакції в місці введення (6 явищ у 4 з 8 [50,0%] учасниць в цілому).

Більшість пов'язаних з ДЛЗ (за оцінкою дослідника) ВЛНЯ були зареєстровані в групі лікування летермовіром в дозі 120 мг внутрішньовенно (48 ВЛНЯ були зареєстровані у 7 з 8 [87,5%] учасниць в цілому), за якими слідували 28 ВЛНЯ, зареєстровані у 7 з 8 (87,5%) учасниць, які отримували летермовір в дозі 240 мг внутрішньовенно.

Найбільш частими ВЛНЯ, які, на думку дослідника, були пов'язані з летермовіром, були загальні порушення і реакції в місці введення (36 явищ у 11 з 16 [68,8%] учасниць в цілому) з болем в місці інфузії (15 явищ у 10 з 16 [62,5%] учасниць в цілому) і тромбозом в місці інфузії (15 явищ у 10 з 16 [62,5%] учасниць в цілому) в якості найбільш частих термінів переважного застосування, за якими слідує шлунково-кишкові розлади (18 явищ у 6 з 16 [37,5%] учасниць в цілому) з нудотою в якості найбільш частого ПТ (всього 7 явищ у 3 з 16 [18,8%] учасниць; см. Таблицю нижче).

У порівнянні з групами, які отримували летермовір в / в 120 і 240 мг, після лікування плацебо повідомлялося про меншу кількість пов'язаних ВЛНЯ (6 з 8 [75%] учасниць повідомили про 18 ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ), причому найбільш часті з них були пов'язані з шлунково-кишковими порушеннями (6 явищ у 5 з 8 [62%] учасниць в цілому), за якими слідували загальні порушення і реакції в місці введення (5 явищ у 4 з 8 [50%] учасниць в цілому) і порушення з боку нервової системи (5 явищ у 3 з 8 [37,5%] учасниць в цілому).

Оцінка ВАШ показала, що пацієнтки відчували більш сильний біль при лікуванні летермовіром, ніж при лікуванні плацебо. У Період 1 учасниці в групі лікування летермовіром 240 мг мали вищі бали за ВАШ (площа під збільшенням кривої від вихідного рівня [год. * мм]) 776,6 год.*мм ± 2177,9 (n = 8) в порівнянні з такими учасницями в групі лікування 120 мг летермовіра (5,1 год.*мм ± 6,5 [n = 8]) і групі лікування плацебо (0,0 год.*мм ± 0,0 [n = 8]).

Аналогічним чином, в Період 2 учасниці в групі лікування летермовіром в дозі 240 мг мали набагато більш високі бали по ВАШ (2739,7 год.*мм ± 6274,5 [n = 8]) в порівнянні з такими учасницями в групі лікування летермовіром в дозі 120 мг (720,3 год.*мм ± 820,1 [n = 7]) і в групі лікування плацебо (121,8 год.*мм ± 190,4 [n = 8]). Учасниці також були більш схильні до розвитку флебіту при лікуванні летермовіром, ніж при лікуванні плацебо, за оцінкою за шкалою ВІФ (у 5 з 16 [31,2%] учасниць були біль і набряк в місці інфузії [за ВІФ ≥ 2 балів], і в жодної з учасниць групи лікування плацебо не було >1 бала).

Ультразвукова оцінка показала, що більшість аномальних результатів УЗД отримано після повторних інфузій (період лікування 2). Їхня кількість, що спостерігається при багаторазових інфузіях (період лікування 2, 7 днів), була в 9,6 рази вище, ніж при разовій інфузії (період лікування 1, один день). В період лікування 2 найбільшу кількість пов'язаних з інфузією результатів, оцінених дослідником сліпим методом, було відзначено на 8-й день (через 24 години після введення дози [17 клінічно незначущих результатів ультразвукового дослідження і 23 клінічно значущих результатів]). Частота цих аномальних результатів ультразвукового дослідження була аналогічною через 48 годин і 72 години після введення дози.

Більше пов'язаних з інфузією аномальних результатів УЗД, оцінених дослідником за допомогою сліпого методу, було при дозі летермовіра 240 мг внутрішньовенно в порівнянні з летермовіром 120 мг внутрішньовенно або плацебо. Крім того, більш тривалі оклюзії спостерігалися частіше при лікуванні 240 мг летермовіра внутрішньовенно (лікування багаторазовими дозами - період 2), ніж при лікуванні 120 мг летермовіра внутрішньовенно або плацебо (лікування багаторазовими дозами - період 2).

Пов'язані з ДЛЗ ВЛНЯ (Період 1 і Період 2), повідомлені як мінімум у двох учасниць, які отримували летермовір, згідно з переважним терміном MedDRA, за зменшення частоти для летермовіра в цілому:

Переважаний термін	Летермовір 120 мг в/в, N=8			Летермовір 240 мг в/в, N=8			Летермовір, загалом, N=16			Плацебо, N=8		
	№Я	N	%	№Я	N	%	№Я	N	%	№Я	N	%
Загальна кількість учасниць/явищ	-	8	100,0	-	8	100,0	-	16	100,0	-	8	100,0
Учасниці с ВЛНЯ*	48	7	87,5	28	7	87,5	76	14	87,5	18	6	75,0
Біль у місці інфузії	7	4	50,0	8	6	75,0	15	10	62,5	-	-	-
Тромбоз у місці інфузії	6	5	62,5	9	5	62,5	15	10	62,5	1	1	12,5
Запаморочення	9	5	62,5	1	1	12,5	10	6	37,5	-	-	-
Головний біль	5	4	50,0	1	1	12,5	6	5	31,3	2	2	25,0
Закріп	3	3	37,5	1	1	12,5	4	4	25,0	-	-	-
Нудота	5	2	25,0	2	1	12,5	7	3	18,8	3	3	37,5
Біль в животі	3	2	25,0	-	-	-	3	2	12,5	3	2	25,0
Реакція у місці інфузії	1	1	12,5	2	1	12,5	3	2	12,5	1	1	12,5
Діарея	1	1	12,5	1	1	12,5	2	2	12,5	-	-	-
Свербіж	2	2	25,0	-	-	-	2	2	12,5	-	-	-

№Я = кількість явищ.

Пов'язані з ДЛЗ: оцінка причинно-наслідкового зв'язку дослідником = певний, умовний, можливий

* Можливо більше одного зауваження; закодовано згідно з MedDRA 14.1

Під час частини В цього дослідження не було клінічно значущих змін в біохімії, гематології, параметрах згортання крові і аналізу сечі. У більшості досліджуваних були нормальні результати фізичного обстеження, основні фізіологічні показники, параметри холтерівської ЕКГ, телеметрії і стандартної ЕКГ в 12 відведеннях.

Значення, що виходять за межі нормального діапазону, не були розцінені дослідником як клінічно значущі.

Кардіолог, перевіряючи ЕКГ в 12 відведеннях тричі, не виявив будь-яких клінічно значущих ефектів на QTcF аж до максимальної в / в дози летермовіра 240 мг 1 раз на добу.

22. Висновок (заключення)

Фармакокінетика

• Після разового введення і після 60-хвилинних внутрішньовенних інфузій раз на добу 120 мг і 240 мг забуферованого фосфатом аргініну летермовіра в периферичну вену, експозиція летермовіра (AUC_{0-1ast} і $AUC_{0-\infty}$ для разової дози і $AUC_{t,ss}$ на 7-й день періоду 2) не відхилялася статистично значуще від пропорційності дозі. Нормалізовані за індивідуальною дозою значення AUC і C_{max} знаходилися в одному і тому ж діапазоні для обох рівнів доз.

• Середні значення CL , $t_{1/2z}$, V_d (разова доза) та V_{ss} (День 7) не відрізнялися суттєво для дози 120 мг та 240 мг як після одноразового введення, так і після введення один раз на добу протягом 7 днів.

• Накопичення після введення дози один раз на добу протягом 7 днів було невеликим і подібним для обох рівнів дози, із середніми значеннями $RA(AUC)$ 1,33 для рівня дози 120 мг та 1,23 для рівня дози 240 мг.

• Накопичення $RA(C_{max})$ під час дозування один раз на добу протягом 7 днів також було невеликим, і подібним для обох рівнів дози із середніми значеннями $RA(C_{max})$ 1,05 для рівня дози 120 мг і 1,08 для рівня дози 240 мг.

Безпека

• Разова і багаторазова добові дози 120 мг і 240 мг летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, у вигляді периферичної внутрішньовенної інфузії протягом 60 хвилин добре переносилися системно, але не місцево.

• Смертельних випадків або важких НЯ не було. Одне СНЯ непов'язаного потенційного тромбозу глибоких вен плечової вени на руці без інфузії відбулося у учасниці, що одержувала летермовір в дозі 120 мг. ВЛНЯ помірної тяжкості були біль в місці інфузії (2 учасниці в групі летермовіра 120 мг, і одна - в групі летермовіра 240 мг); тромбоз в місці інфузії (одна пацієнтка в групі 240 мг летермовіра); і мігрень (1 пацієнтка в групі плацебо).

• Три учасниці припинили участь в дослідженні через НЯ: одна учасниця була передчасно виключена з дослідження після приймання першої дози 120 мг летермовіра через СНЯ, тобто потенційний тромбоз глибоких вен плечової вени на руці без інфузії, який вважався не пов'язаним з летермовіром; ще двоє учасниць були передчасно виключені з дослідження через тромбофлебіт в місці інфузії під час лікування багаторазовими дозами летермовіра 240 мг 1 раз на добу, обидва явища вважалися можливо пов'язаними з летермовіром.

	<ul style="list-style-type: none">• Найбільш частими пов'язаними з ДЛЗ ВЛНІА були біль в місці інфузії (15 явищ у 10 з 16 [62,5%] пацієток, які отримували летермовір) і тромбоз в місці інфузії (15 явищ у 10 з 16 [62,5%] пацієток, які отримували летермовір) як в групі, що одержували 120 мг, так і групі, що одержували 240 мг летермовіра, тоді як відсутність болю в місці інфузії і тільки 1 явище тромбозу в місці інфузії були зареєстровані в групі тих, що одержували плацебо (у 0 (0%) і 1 (12,5 %) з 8 пацієток, відповідно).• Клінічно значущих змін у клінічних лабораторних аналізах, результатах фізичних обстежень, основних фізіологічних показників, холтерівської ЕКГ, телеметрії та параметрів ЕКГ на 12 відведень не було.• Триразовий запис ЕКГ в 12 відведеннях в День 1 і День 7 багаторазового внутрішньовенного введення 120 мг або 240 мг летермовіра один раз на добу не виявив клінічно значущих аномалій або змін, які могли б бути пов'язані з летермовіром.
--	---

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів



Маковей О.О.
(П.І.Б)