

	<p>знаменника ступенів свободи для постійних ефектів (<math>DDFM = KR</math>) використовували метод Кенварда і Роджера.</p> <p>До цієї моделі включали величини <math>AUC_{0-\infty}</math> для позаконазолу + летермовір або тільки для позаконазолу при введенні протягом періодів 1 і 2. Для різниці середньоквадратичних величин <math>AUC_{0-\infty}</math> для позаконазолу визначали 90% довірчий інтервал (ДІ) на логарифмічній шкалі. Потенціювання 90% ДІ на логарифмічній шкалі дозволило отримати величини 90% ДІ для відношень середніх геометричних значень (GMR) для <math>AUC_{0-\infty}</math> (позаконазол + летермовір / тільки позаконазол). Гіпотезу про те, що величина <math>AUC_{0-\infty}</math> для позаконазолу при застосуванні на фоні багаторазового введення летермовіру є такою самою, як і після введення одного позаконазолу, буде підтверджено, якщо нижня межа 90% ДІ для відношення GMR для <math>AUC_{0-\infty}</math> буде перевищувати 0,50. Окремі величини <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-останн}</math> та <math>C_{24}</math> перетворювали на основі натурального логарифму та оцінювали за допомогою такої самої моделі, і при цьому визначали точкові оцінки та 95% ДІ для GMR. Для величин <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-останн}</math>, <math>C_{max}</math> та <math>C_{24}</math> будували графіки з окремими співвідношеннями, GMR та 90% довірчим інтервалом.</p> <p>Для кожного параметра фармакокінетики наводили індивідуальні величини для кожного варіанту лікування, а за допомогою методів описової статистики визначали наступні показники (не на основі моделі): N (кількість пацієнтів з не пропущеними даними), середнє арифметичне значення, стандартне відхилення, арифметичний коефіцієнт варіації CV у відсотках (розраховується як <math>100 \times</math> стандартне відхилення/середнє арифметичне значення), медіана, мінімум, максимум, середнє геометричне значення та геометричний CV у відсотках (розраховується як <math>100 \times \sqrt{\exp(s^2) - 1}</math>, де <math>s^2</math> – спостережувана варіація на шкалі натуральних логарифмів).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові жінки. Вік від 18 до 55 років.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У таблиці 1 наводяться результати статистичного порівняння фармакокінетики у плазмі крові (<math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-останн}</math>, <math>C_{max}</math> та <math>C_{24 \text{ год}}</math>) для позаконазолу після одноразового введення позаконазолу у дозі 300 мг на фоні введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу протягом 14 днів або без такого введення летермовіру у здорових жінок. Загальний системний вплив позаконазолу з летермовіром був майже таким самим, як і системний вплив одного позаконазолу (величини GMR та 90% ДІ для <math>AUC_{0-\infty}</math> становили 98,00% (82,32% - 116,68)). Величини GMR та 90% ДІ для максимального системного впливу та концентрації позаконазолу через 24 години після введення становили відповідно 111,04% (95,26% - 129,45%) та 110,42% (93,55% - 130,33%) при його застосуванні на фоні багаторазового введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу. Тривалість періоду до досягнення максимальної концентрації позаконазолу становила приблизно 4,5 години при самостійному введенні позаконазолу та приблизно 5,0 годин при його застосуванні на фоні багаторазового введення летермовіру.</p>

Гіпотезу про те що величина  $AUC_{0-\infty}$  для позаконазолу при застосуванні на фоні багаторазового введення лєтермовіру є такою самою, як і після введення одного позаконазолу, було підтверджено, оскільки нижня межа 90% ДІ для відношення GMR для  $AUC_{0-\infty}$  перевищувала 50% і становила 82,32%.

Таблиця 1

Результати статистичного порівняння фармакокінетики позаконазолу у плазмі крові після одноразового введення позаконазолу у дозі 300 мг на фоні введення лєтермовіру у дозі 480 мг один раз на добу протягом 14 днів або без такого введення лєтермовіру у здорових жінок

Параметр фармакокінетики <sup>2</sup>	Позаконазол, 3 таблетки DR по 100 мг (день 1 / період 1)			Позаконазол, 3 таблетки DR по 100 мг + лєтермовір, 1 таблетка 480 мг (день 14 / період 2)			Позаконазол, 3 таблетки DR по 100 мг + лєтермовір, 1 таблетка 480 мг (день 14 / період 2) / позаконазол, 3 таблетки DR по 100 мг (день 1 / період 1)		
	N	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ	GMR (%)	90% ДІ для GMR	Міжіндивідуальний коефіцієнт варіації %CV <sup>1</sup>
$AUC_{0-\infty}$ (нг*год/мл)	16	31600	25300 - 39400	13	30900	25000 - 38300	98,00	82,32 - 116,68	25,6
$AUC_{0-остаток}$ (нг*год/мл)	16	29700	23800 - 37000	13	29600	23700 - 37000	99,66	83,50 - 118,94	25,8
$C_{max}$ (нг/мл)	16	834	683 - 1020	13	927	756 - 1140	111,04	95,26 - 129,45	22,3
$C_{24}$ (нг/мл)	16	386	320-465	13	426	352-517	110,42	93,55 - 130,33	24,4

<sup>1</sup> Визначено на підставі елементів варіаційно-коваріаційної матриці за формулою:  $CV (\%) = 100 * \sqrt{(\sigma_T^2 + \sigma_R^2 - 2 * \sigma_{TR})/2}$ .

<sup>2</sup> Зворотно перетворені середньоквадратичні величини та довірчий інтервал, визначені за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на основі натуральних логарифмів.

GM = середнє геометричне значення на основі найменших квадратів; ДІ - довірчий інтервал; GMR = відношення середніх геометричних значень на основі найменших квадратів між варіантами лікування.

21. Результати безпеки

У таблиці нижче наводиться короткий опис побічних явищ, які виникали під час лікування та не під час лікування протягом усього періоду дослідження:


		Перед введенням	Лікування А	Лікування В	Загалом
Ступінь тяжкості	Легкий	1	3	42	46
	Середній	0	0	0	0
	Тяжкий	0	0	0	0
Зв'язок з досліджуваним препаратом (позаконазол)	Однозначний в'язок	0	0	0	0
	Імовірний в'язок	0	0	0	0
	Можливий в'язок	0	0	0	0
	Можлива відсутність в'язку	0	0	0	0
	Однозначна відсутність в'язку	1	3	0	4
Зв'язок з досліджуваним препаратом (лєтермовір)	Однозначний в'язок	0	0	0	0
	Імовірний в'язок	0	0	1	1
	Можливий в'язок	0	0	33	33
	Можлива відсутність в'язку	0	0	5	5
	Однозначна відсутність в'язку	0	0	0	0
Зв'язок з досліджуваним препаратом (позаконазол + лєтермовір)	Однозначний в'язок	0	0	0	0
	Імовірний в'язок	0	0	0	0
	Можливий в'язок	0	0	3	3
	Можлива відсутність в'язку	0	0	0	0
	Однозначна відсутність в'язку	0	0	0	0
Вжиті заходи	Збільшення дози	0	0	0	0
	Дозу не змінювали	0	0	0	0
	Зменшення дози	0	0	0	0
	Призупинення введення	0	0	0	0
	Припинення введення	0	0	0	0
	Не є застосовним	1	3	42	46
	Не відомо	0	0	0	0

Лікування А: позаконазол, 3 таблетки DR (з уповільненим вивільненням активної речовини) по 100 мг (день 1/період 1)

Лікування В: позаконазол, 3 таблетки DR по 100 мг (день 14/період 2) + лєтермовір, 1 таблетка 480 мг (день 1-14/період 2)

	<p>У цьому дослідженні жодна пацієнтка не припинила участь у цьому дослідженні через побічні явища.</p> <p>Під час проведення цього дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних явищ.</p> <p>Жодне побічне явище не чинило значного впливу на безпеку пацієток або на цілісність результатів дослідження.</p> <p>Досліджувані препарати добре переносились здоровими добровольцями, які брали участь у цьому дослідженні.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>1. Системний вплив позаконазолу при його застосуванні на фоні багаторазового введення летермовіру є таким самим, як і після прийому одного позаконазолу (GMR (90% ДІ) для <math>AUC_{0-\infty}</math> становить 98,00% (82,32%; 116,68%)).</p> <p>2. Здорові жінки загалом добре переносили прийом позаконазолу на фоні введення летермовіру, а також прийом одного позаконазолу у стані натще.</p>

Представник  
Заявника  
(власника  
реєстраційного  
посвідчення)

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

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

### ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> <li>• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу)</li> <li>• Шерінг-Плау Лабо Н.В.</li> </ul>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження з багаторазовим введенням МК-8228 та дослідження для оцінки взаємодії лікарських засобів при застосуванні МК-8228 та циклоспорину А у здорових жінок японського походження
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 11 серпня 2014 року по 30 жовтня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне	США

випробування	
9. Кількість досліджуваних	запланована: 17 фактична: 15
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основні цілі</p> <p>1) Оцінити параметри фармакокінетики летермовіру після багаторазового перорального введення летермовіру у дозі 480 мг щодня у здорових жінок японського походження та порівняти їх з попередніми параметрами фармакокінетики, отриманими для пацієток не японського походження, які приймали летермовір у дозі 480 мг.</p> <p>2) Оцінити фармакокінетику летермовіру у дозі 240 мг після багаторазового введення та після одночасного одноразового введення циклоспорину А у дозі 200 мг в умовах натще.</p> <p>Другорядна мета</p> <p>1) Оцінити безпеку та переносимість летермовіру при його багаторазовому пероральному введенні у дозі 480 мг щодня протягом 7 днів та при введенні летермовіру у дозі 240 мг щодня протягом 7 днів, а також при одночасному введенні циклоспорину А разом із летермовіром у дозі 240 мг після досягнення рівноважного стану (день 8) у здорових жінок японського походження.</p> <p>Групи лікування:</p> <p>Період 1: пероральне введення летермовіру у дозі 480 мг (N = 12) або плацебо (N = 3)</p> <p>Період 2: пероральне введення летермовіру у дозі 240 мг (N = 13) або плацебо (N = 3) разом із сполученим пероральним введенням циклоспорину А у дозі 200 мг (N = 15) у день 8.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було одноцентровим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням із багаторазовим введенням у фіксованій послідовності, призначеним для оцінки фармакокінетики летермовіру при багаторазовому введенні у жінок-японок, а також для оцінки будь-якої потенційної лікарської взаємодії циклоспорину А з фармакокінетикою летермовіру.</p> <p>У дослідженні брали участь сімнадцять здорових жінок-японок. Всім пацієткам проводили лікування у фіксованій послідовності (період 1 та період 2), і всі вони приймали такі досліджувані препарати:</p> <p>Період 1: летермовір у дозі 480 мг або плацебо один раз на добу протягом 7 днів з подальшим періодом відновлення тривалістю не менше ніж 3 дні.</p> <p>Період 2: летермовір у дозі 240 мг або плацебо один раз на добу протягом 8 днів. У день 8 пацієнти одночасно приймали одну дозу циклоспорину А.</p> <p>Запланована тривалість основної фази дослідження: приблизно 9 тижнів.</p>
12. Основні критерії включення	Здорові жінки-японки.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<b>Назва препарату</b>	<b>Сила дії препарату</b>	<b>Лікарська форма</b>	<b>Номер партії</b>
	Летермовір	240 мг	Таблетка	WL00055922
	Циклоспорин А (Неорал®)	100 мг	Капсула	Не є застосовним
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<b>Назва препарату</b>	<b>Сила дії препарату</b>	<b>Лікарська форма</b>	<b>Номер партії</b>
	Плацебо для летермовіру	Не є застосовним	Таблетка	WL00055923
15. Супутня терапія	Застосованими супутніми лікарськими засобами були ацетамінофен (n = 1) та ібупрофен (n = 1).			
16. Критерії оцінки ефективності	Величини $SS_{max}$ , $SS_{av}$ , $AUC_{0-24 год}$ , $C_{max}$ , $T_{max}$ , $CL$ , $t_{1/2}$ , $CL/F$ , $Vz/F$ , коефіцієнти накопичення на підставі $C_{max}$ , $SS_{max}$ , $SS_{av}$ і $AUC_{0-24 год}$ для летермовіру при його багаторазовому введенні.			
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, результати фізикального обстеження, життєво важливі показники, параметри електрокардіограми (ЕКГ) (включаючи результати холтерівського моніторингу ЕКГ у 12 відведеннях [добового]) та результати клінічних лабораторних досліджень.			
18. Статистичні методи	<p>Період 1:</p> <p>Окремі величини <math>AUC_{0-24 год}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>SS_{max}</math>, <math>SS_{av}</math>, отримані протягом періоду 1, перетворювали на основі шкали натуральних логарифмів та оцінювали за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів з постійним ефектом для дня та випадковим ефектом для пацієнтки. Середні геометричні значення (GM) та 95% довірчі інтервали (ДІ) визначали для кожного дня, і за допомогою цієї моделі також визначали коефіцієнт накопичення GM (день 7/день 1) та 90% ДІ. Коефіцієнт накопичення під час періоду 2 розраховували подібним чином.</p> <p>Для досягнення першої основної мети величини <math>AUC_{0-24 год}</math> та <math>C_{max}</math>, отримані під час періоду 1, порівнювали з попередніми результатами оцінки фармакокінетики у жінок-не японок, використовуючи модель аналізу варіацій. Попередні фармакокінетичні дані були отримані для 14 жінок-не японок, які приймали летермовір у дозі 480 мг один раз на добу з 8-го по 16-й день у дослідженні МК-8228 PN022. Величини <math>AUC_{0-24 год}</math> та <math>C_{max}</math>, визначені під час періоду 1 у день 7, порівнювали з величинами <math>AUC_{0-24 год}</math> та <math>C_{max}</math>, отриманими у день 16 у дослідженні МК-8228 PN022. Модель аналізу варіацій включала як фактор групу (японці, не японці). Для пристосування моделі здійснювали логарифмічне перетворення. При цьому визначали точкові оцінки та 95% ДІ для GM. За допомогою цієї моделі також визначали 90% ДІ для відношення GM (GMR) (японці /не японці).</p> <p>Період 2:</p> <p>Для досягнення другої основної мети дані фармакокінетики, отримані під час періоду 2 у день 7 та 8, використовували для аналізу за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів, яка підходить для цього дизайну з фіксованою послідовністю.</p>			

	<p>Ця модель включала лікування як постійний ефект. Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між двома вимірюваннями під час лікування у кожної пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю. Для різниці середньоквадратичних величин різниці визначали 90% довірчий інтервал (ДІ) на логарифмічній шкалі для <math>AUC_{0-24 \text{ год}}</math>. Потенціювання 90% ДІ на логарифмічній шкалі дозволило отримати величини 90% ДІ для відношень середніх геометричних значень (GMR) <math>AUC_{0-24 \text{ год}}</math> для летермовіру (летермовір при сполученому введенні з циклоспорином А /тільки летермовір). Величини <math>C_{\text{max}}</math>, <math>CSS_{\text{max}}</math> та <math>CSS_{\text{av}}</math> перетворювали на основі натурального логарифму та аналізували за допомогою такої самої моделі з повідомленням результату точкової оцінки та відповідного 90% ДІ для GMR. Для <math>AUC_{0-24 \text{ год}}</math>, <math>CSS_{\text{max}}</math>, <math>CSS_{\text{av}}</math> та <math>C_{\text{max}}</math> будували графіки з індивідуальними величинами співвідношень, GMR та 90% ДІ.</p> <p>Аналіз безпеки</p> <p>Інформацію про побічні явища збирали протягом усього періоду дослідження. У визначені моменти часу під час дослідження проводили фізикальне обстеження, лабораторні аналізи (клінічний біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові та аналіз сечі), визначали життєво важливі показники (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень та температура), а також реєстрували ЕКГ.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові жінки-японки.</p> <p>Вік від 27 до 59 років.</p> <p>Індекс маси тіла від <math>\geq 19,4</math> до <math>\leq 28,9</math> кг/м<sup>2</sup>.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Період 1</p> <p>Після багаторазового введення летермовіру у дозі 480 мг не відбувалося накопичення летермовіру; відношення середніх геометричних значень у день 7/день 1 [90% ДІ] для <math>AUC_{0-24 \text{ год}}</math>, <math>CSS_{\text{max}}</math> та <math>CSS_{\text{av}}</math> становили відповідно 0,97 [0,85; 1,11], 0,94 [0,83; 1,08] та 0,97 [0,85; 1,11]. Медіана для періоду <math>T_{\text{max}}</math> була майже однаковою як при одноразовому введенні летермовіру (2,50 години), так і при багаторазовому введенні летермовіру (2,25 години).</p> <p>Відношення GMR [90% ДІ] у жінок-японок/ жінок-не японок для <math>AUC_{0-24 \text{ год}}</math>, <math>CSS_{\text{max}}</math> та <math>CSS_{\text{av}}</math> становили відповідно 1,92 [1,40; 2,64], 1,60 [1,22; 2,09] та 1,92 [1,40; 2,64]. Результати показали, що у жінок-японок після введення дози 480 мг величини <math>AUC_{0-24 \text{ год}}</math>, <math>CSS_{\text{max}}</math> та <math>CSS_{\text{av}}</math> для летермовіру після досягнення рівноважного стану у плазмі крові виявилися більшими на 60% - 92% порівняно з відповідними величинами у жінок-не японок.</p> <p>Період 2</p> <p>Після багаторазового введення летермовіру у дозі 240 мг відбувалося мінімальне накопичення летермовіру; відношення середніх геометричних значень у день 7/день 1 [90% ДІ] для <math>AUC_{0-24 \text{ год}}</math>, <math>CSS_{\text{max}}</math> та <math>CSS_{\text{av}}</math> становили відповідно 1,25 [1,21; 1,30], 1,14 [1,00; 1,30] та 1,25 [1,21; 1,30]. Медіана для періоду <math>T_{\text{max}}</math> була майже однаковою при одноразовому та багаторазовому введенні летермовіру (2,00 години).</p> <p>Відношення GMR [90% ДІ] при застосуванні летермовіру + циклоспорин А/летермовіру для <math>AUC_{0-24 \text{ год}}</math>, <math>CSS_{\text{max}}</math> та <math>CSS_{\text{av}}</math> становили відповідно 2,11 [1,97; 2,26],</p>

1,48 [1,33; 1,65] та 2,11 [1,97; 2,26]. Результати показали, що при одночасному застосуванні лертермовіру у дозі 240 мг та циклоспорину А величини  $AUC_{0-24 \text{ год}}$ ,  $C_{ss \text{ max}}$  та  $C_{ss \text{ av}}$  для лертермовіру після досягнення рівноважного стану у плазмі крові збільшувалися на 48% - 111%.

Таблиця 2: Результати статистичної оцінки накопичення лертермовіру після багаторазового введення лертермовіру у дозі 480 мг один раз на добу у здорових жінок японського походження (N=12) (набір даних для аналізу відповідно до протоколу)

Параметр	День 7			День 1			День 7/день 1		rMSE (%)
	N <sup>1</sup>	GM	95% ДІ	N <sup>1</sup>	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	
$AUC_{0-24 \text{ год}}$ (нг*год/мл)	12	137000	(102000; 184000)	12	141000	(105000; 189000)	0,97	(0,85; 1,11)	18,1
$C_{ss \text{ max}}$ (нг/мл)	12	20800	(16000; 27100)	12	22000	(16900; 28700)	0,94	(0,83; 1,08)	18,4
$C_{ss \text{ av}}$ (нг/мл)	12	5720	(4260; 7670)	12	5890	(4390; 7890)	0,97	(0,85; 1,11)	18,1

$AUC_{0-24 \text{ год}}$  = площа під кривою залежності концентрації від часу в період від нуля до 24 годин;

ДІ - довірчий інтервал;

$C_{ss \text{ av}}$  = середня концентрація препарату протягом інтервалу введення;

$C_{ss \text{ max}}$  = максимальна концентрація в плазмі крові;

GM = середнє геометричне значення;

GMR = відношення середніх геометричних значень.

rMSE: квадратний корінь залишкової похибки на підставі цієї моделі;

ss = рівноважний стан

Параметри після досягнення рівноважного стану наводяться відносно введення у день 7, параметри при одноразовому введенні наводяться відносно введення у день 1.

Для аналізу використовували лінійну модель змішаних ефектів з постійним ефектом для дня дослідження та випадковим ефектом для пацієнтки.

Середні геометричні значення, відношення GMR та їх довірчі інтервали наводяться на початковій шкалі вимірювань.

<sup>1</sup> Наводиться кількість пацієнток, які кожного дня приймали досліджуваний препарат у дозі 480 мг та які використовувались у змішаній моделі.

Таблиця 3: Результати статистичної оцінки накопичення лертермовіру після багаторазового введення лертермовіру у дозі 240 мг один раз на добу (день 1 і 7) у здорових жінок японського походження (N=13) (набір даних для аналізу відповідно до протоколу)

Параметр	День 7			День 1			День 7/день 1		rMSE (%)
	N <sup>1</sup>	GM	95% ДІ	N <sup>1</sup>	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	
$AUC_{0-24 \text{ год}}$ (нг*год/мл)	12	50100	(41600; 60200)	13	40000	(33200; 48000)	1,25	(1,21; 1,30)	4,8
$C_{ss \text{ max}}$ (нг/мл)	12	9710	(3210; 11500)	13	8510	(7230; 10000)	1,14	(1,00; 1,30)	18,2
$C_{ss \text{ av}}$ (нг/мл)	12	2090	(1730; 2510)	13	1660	(1380; 2000)	1,25	(1,21; 1,30)	4,8

$AUC_{0-24 \text{ год}}$  = площа під кривою залежності концентрації від часу в період від нуля до 24 годин;

ДІ - довірчий інтервал;

$C_{24 \text{ год}}$  = концентрація у плазмі крові через 24 години після введення;

$C_{ss \text{ av}}$  = середня концентрація препарату протягом інтервалу введення;

$C_{ss \text{ max}}$  = максимальна концентрація в плазмі крові;

GM = середнє геометричне значення;

GMR = відношення середніх геометричних значень.

rMSE: квадратний корінь залишкової похибки на підставі цієї моделі;

ss = рівноважний стан

Для аналізу використовували лінійну модель змішаних ефектів з постійним ефектом для дня дослідження та випадковим ефектом для пацієнтки.

Середні геометричні значення, відношення GMR та їх довірчі інтервали наводяться на початковій шкалі вимірювань.

<sup>1</sup> Наводиться кількість пацієнток, які кожного дня приймали досліджуваний препарат у дозі 240 мг та які використовувались у змішаній моделі.

Період 2: введення лертермовіру у дозі 240 мг або плацебо один раз на добу у дні 1-8 та одночасне одноразове введення циклоспорину А у дозі 200 мг у день 8.

Таблиця 4: Результати статистичної оцінки порівняння фармакокінетики лертермовіру у різних етнічних групах за допомогою моделі варіаційного аналізу після багаторазового введення лертермовіру у дозі 480 мг один раз на добу у здорових жінок японського походження (N=12) та не японського походження (N=14) (набір даних для аналізу відповідно до протоколу)

Параметр	Японці			Не японці			Японці / не японці		rMSE (%)
	N <sup>1</sup>	GM	95% ДІ	N <sup>1</sup>	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	



AUC <sub>0-24 год</sub> (нг*год/мл)	12	137000	(103000; 182000)	14	71500	(55100; 92800)	1,92	(1,40; 2,64)	47,3
C <sub>ss max</sub> (нг/мл)	12	20800	(16400; 26400)	14	13000	(10400; 16200)	1,60	(1,22; 2,09)	39,9
C <sub>ss av</sub> (нг/мл)	12	5720	(4310; 7580)	14	2980	(2290; 3870)	1,92	(1,40; 2,64)	47,3

ANOVA = аналіз варіації;

AUC<sub>0-24 год</sub> = площа під кривою залежності концентрації від часу в період від нуля до 24 годин;

C<sub>24 год</sub> = концентрація у плазмі крові через 24 години після введення;

ДІ - довірчий інтервал; C<sub>ss av</sub> = середня концентрація препарату протягом інтервалу введення;

C<sub>ss max</sub> = максимальна концентрація в плазмі крові;

GM = середнє геометричне значення;

GMR = відношення середніх геометричних значень.

rMSE: квадратний корінь залишкової похибки на підставі цієї моделі;

ss = рівноважний стан

Попередні дані для контролю було отримано для жінок-не японок, які приймали лєтермовір у дозі 480 мг один раз на добу з 8-го по 16-й день у дослідженні за протоколом МК-8228 (PN) 022.

Була використана модель ANOVA з фактором етнічної групи (японці, не японці). Геометричні середні значення, GMR та їх СІ показані на оригінальній шкалі вимірювань.

Для аналізу використовували модель варіаційного аналізу, в якій фактором впливу була етнічна група (японці, не японці).

Середні геометричні значення, відношення GMR та їх довірчі інтервали наводяться на початковій шкалі вимірювань.

<sup>1</sup> Наводиться кількість пацієнток у кожній етнічній групі, які приймали досліджуваний препарат у дозі 480 мг та які використовувались у цій лінійній моделі.

Таблиця 5: Результати статистичної оцінки взаємодії лікарських засобів (лєтермовір + циклоспорин А / лєтермовір) після багаторазового введення лєтермовіру у дозі 240 мг один раз на добу без сполученого введення (день 7) та зі сполученим введенням циклоспорину А у дозі 200 мг (день 8) у здорових жінок японського походження (N=13) (набір даних для аналізу відповідно до протоколу)

Параметр	Лєтермовір + циклоспорин (день 8)			Лєтермовір (день 7)			Лєтермовір + циклоспорин А / лєтермовір		Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%) <sup>2</sup>
	N <sup>1</sup>	GM	95% ДІ	N <sup>1</sup>	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	
AUC <sub>0-24 год</sub> (нг*год/мл)	12	105000	(89000; 124000)	12	49900	(40700; 61100)	2,11	(1,97; 2,26)	9,5
C <sub>ss max</sub> (нг/мл)	12	14300	(12600; 16300)	12	9680	(8010; 11700)	1,48	(1,33; 1,65)	14,7
C <sub>ss av</sub> (нг/мл)	12	4380	(3710; 5180)	12	2080	(1700; 2550)	2,11	(1,97; 2,26)	9,5

AUC<sub>0-24 год</sub> = площа під кривою залежності концентрації від часу в період від нуля до 24 годин;

ДІ - довірчий інтервал;

C<sub>ss av</sub> = середня концентрація препарату протягом інтервалу введення;

C<sub>ss max</sub> = максимальна концентрація в плазмі крові;

GM = середнє геометричне значення;

GMR = відношення середніх геометричних значень.

ss = рівноважний стан

Аналіз за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів, в якій постійним ефектом було лікування. Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між вимірюваннями під час лікування у кожної пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю.

Пацієнтка X достроково припинила участь у дослідженні до дня 7, і її дані було виключено із набору даних для узагальненого статистичного аналізу.

Для моделювання міжіндивідуальних кореляцій у різний час було використано неструктуровану варіаційно-коваріаційну матрицю.

Середні геометричні значення, відношення GMR та їх довірчі інтервали наводяться на початковій шкалі вимірювань.

<sup>1</sup> Наводиться кількість пацієнток, які кожного дня приймали досліджуваний препарат у дозі 240 мг та які використовувались у цій змішаній моделі.

<sup>2</sup> Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = 100 \* Sqrt [(сигма A2 + сигма B2 - 2 \* covAB)/2], де сигма A2 і сигма B2 – це розраховані варіації на логарифмічній шкалі для 2 груп лікування, а covAB – відповідна оцінена коваріація при визначенні за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів.

Період 2: введення лєтермовіру у дозі 240 мг або плацебо один раз на добу у дні 1–8 та одночасне одноразове введення циклоспорину А у дозі 200 мг у день 8.

## 21. Результати безпеки

У дослідження було включено загалом 17 здорових жінок-японок, серед яких 15 пацієнок завершили участь у дослідженні.

У дослідженні не було задокументовано жодного випадку смерті, серйозних побічних явищ, тяжких побічних явищ, що виникали під час лікування, побічних явищ, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, або побічних явищ, що становлять клінічний інтерес. Двох пацієнок було виключено із дослідження, в обох випадках – через відмову пацієнтки від своєї згоди.

Протягом періоду 1 серед 3 пацієнок, які приймали плацебо, у 1 (33,3%) пацієнтки з'явилося 2 побічних явища в період лікування. Серед 12 пацієнок, які приймали летермовір у дозі 480 мг, 10 (83,3%) пацієнок повідомили про 23 побічних явища, що виникали під час лікування. Протягом періоду 2 серед 3 пацієнок, які приймали плацебо, у 1 (33,3%) пацієнтки з'явилося 1 побічне явище в період лікування. Усі 3 (100%) пацієнтки, які приймали плацебо одночасно з 200 мг циклоспорину А, повідомили про 4 побічних явища, що виникали під час лікування. Серед 13 пацієнок, які приймали летермовір у дозі 240 мг, 7 (53,8%) пацієнок повідомили про 11 побічних явищ, що виникали під час лікування. Летермовір у дозі 240 мг разом з циклоспорином А у дозі 200 мг прийняли загалом 12 пацієнок, і всі ці 12 (100%) пацієнок повідомили про 18 побічних явищ, що виникали під час лікування. Для частоти появи побічних явищ під час лікування не спостерігалось жодної чіткої залежності від дози (тобто між групами лікування). Більшість побічних явищ, що виникали під час лікування, були розцінені як пов'язані з лікуванням, це включало всі 23 побічних явища, що виникали в період лікування після введення плацебо та летермовіру у дозі 480 мг; 8 з 11 побічних явищ, що виникали під час лікування після введення летермовіру у дозі 240 мг; та 16 з 18 побічних явищ, що виникали під час лікування після введення летермовіру у дозі 240 мг та циклоспорину А. Деякі побічні явища, що виникали під час лікування, вважалися пов'язаними з введенням циклоспорину А, і це включало 3 з 4 побічних явищ, що виникали під час лікування після введення плацебо разом з циклоспорином А у дозі 200 мг, і всі 18 побічних явищ, що виникали під час лікування після введення летермовіру у дозі 240 мг разом з циклоспорином А у дозі 200 мг.

Лікування. Більшість побічних явищ, що виникли під час лікування, мали легкий ступінь тяжкості, а 1 побічне явище, що з'явилося під час лікування після введення летермовіру у дозі 240 мг, а також 2 побічних явищ, що виникали під час лікування після введення летермовіру у дозі 240 мг разом з циклоспорином А у дозі 200 мг, мали середній ступінь тяжкості.

Найчастішими побічними явищами, що виникали під час лікування активним лікарським засобом, були побічні явища для таких класів системних органів: «Шлунково-кишкові розлади», «Порушення з боку нервової системи», «Судинні порушення» та «Системні порушення та реакції у місці введення». У межах цих класів системних органів пацієнтки, які приймали летермовір у дозі 480 мг, повідомляли про нудоту (N = 6); сонливість (N = 4); втому та головний біль (N = 3); запаморочення (N = 2), а також про біль у верхній частині живота, диспепсію, дисгевзію, гіперестезію та гіпестезію (N = 1).

Пацієнтки, які приймали плацебо разом з циклоспорином А у дозі 200 мг, повідомляли про припливи крові до обличчя (N = 3). Жінки, які приймали летермовір у дозі 240 мг, повідомляли про сонливість (N = 3), а також про

диспепсію, нудоту, втому, запаморочення та головний біль (N = 1).

Пацієнтки, які приймали лєтермовір у дозі 240 мг разом з циклоспорином А у дозі 200 мг, повідомляли про припливи крові до обличчя (N = 10), а також про дискомфорт у животі, біль внизу живота, нудоту, блювання, відчуття жару та парестезію (N = 1).

Всі побічні явища, що виникали в період лікування після введення плацебо, були поодинокими випадками, про які повідомляли лише окремі пацієнтки.

Подібним чином, найчастішими побічними явищами, що виникали під час лікування активним лікарським засобом та були розцінені як пов'язані з лікуванням, були побічні явища для таких класів системних органів, як «Шлунково-кишкові розлади», «Порушення з боку нервової системи», «Судинні порушення» та «Системні порушення та реакції у місці введення». У межах цих класів системних органів пацієнтки, які приймали лєтермовір у дозі 480 мг, повідомляли про нудоту (N = 6); сонливість (N = 4); втому та головний біль (N = 3); запаморочення (N = 2), а також про біль у верхній частині живота, диспепсію, дисгевзію, гіперестезію та гіпестезію (N = 1). Три пацієнтки, які приймали плацебо разом з циклоспорином А у дозі 200 мг, повідомляли про припливи крові до обличчя. Пацієнтки, які приймали лєтермовір у дозі 240 мг, повідомляли про сонливість (N = 2), а також про диспепсію, нудоту, втому, запаморочення та головний біль (N = 1). Пацієнтки, які приймали лєтермовір у дозі 240 мг разом з циклоспорином А у дозі 200 мг, повідомляли про припливи крові до обличчя (N = 10) та про біль внизу живота, нудоту та відчуття жару (N = 1).

Для результатів лабораторних аналізів, життєво важливих показників або параметрів ЕКГ не спостерігалось жодних суттєвих тенденцій, які б вказували на залежність від дози, і про жодні результати фізикального обстеження не повідомлялося.

**Таблиця 6: Короткий опис побічних явищ, що з'явилися під час лікування (популяція всіх пацієнток, яким провели лікування)**

Категорія	Період 1 Плацебо N = 3 nn (%) E	Період 1 Лєтермовір, р, 480 мг N = 12 nn (%) E	Період 2 Плацебо N = 3 nn (%) E	Період 2 Плацебо + циклоспорин А, 200 мг N = 3 nn (%) E	Період 2 Лєтермовір, р, 240 мг N = 13 nn (%) E	Період 2 Лєтермовір, 240 мг + циклоспорин А, 200 мг N = 12 nn (%) E
Всі побічні явища	1 (33,3%) 2	10 (83,3%) 23	1 (33,3%) 1	3 (100,0%) 4	7 (53,8%) 11	12 (100,0%) 18
Побічні явища, пов'язані з лікуванням	1 (33,3%) 2	10 (83,3%) 23	1 (33,3%) 1	3 (100,0%) 3	4 (30,8%) 8	12 (100,0%) 16
Побічні явища, пов'язані з циклоспорином А	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	3 (100,0%) 3	0 (0,0%) 0	12 (100,0%) 18
Побічні явища легкого ступеня	1 (33,3%) 2	10 (83,3%) 23	1 (33,3%) 1	3 (100,0%) 4	6 (46,2%) 10	12 (100,0%) 16
Побічні явища середнього ступеня	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	1 (7,7%) 1	1 (8,3%) 2
Побічні явища важкого ступеня	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Випадки смерті	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Серйозні побічні явища	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Побічні явища, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0

E = кількість побічних явищ; N = кількість пацієнток, яким провели лікування, nn = кількість пацієнток, у яких з'явилися побічні явища під час лікування; % = n/N x 100

<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>1. Системний вплив летермовіру після досягнення рівноважного стану у жінок-японок був вищим порівняно з попередніми контрольними даними, отриманими для жінок-не японок. Після введення летермовіру у дозі 480 мг та досягнення рівноважного стану у жінок-японок величини <math>AUC_{0-24 год}</math> та <math>Css_{av}</math> були вищими на 92%, а величина <math>Css_{max}</math> була вищою на 60% порівняно з результатами, отриманими для жінок-не японок.</p> <p>2. У жінок-японок при одночасному введенні циклоспорину А після досягнення рівноважного стану при введенні летермовіру у дозі 240 мг параметри летермовіру суттєво збільшувались, а саме: <math>AUC_{0-24 год}</math> та <math>Css_{av}</math> – на 111%, а <math>Css_{max}</math> – на 48%.</p> <p>3. Летермовір при багаторазовому введенні з циклоспорином А та без нього загалом був безпечним та добре переносився пацієнтками під час цього дослідження.</p>
----------------------------------	--

Представник Заявника  
(власника  
реєстраційного  
посвідчення)



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

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"> <li>• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу)</li> <li>• Шерінг-Плау Лабо Н.В.</li> </ul>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для порівняння біодоступності МК-8228 (летермовір) при його введенні після їжі та натще у здорових осіб
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 17 жовтня 2014 року по 24 жовтня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США

9. Кількість досліджуваних	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Кількість осіб, запланована для включення у дослідження: 14</li> <li>- Загальна кількість осіб, які завершили дослідження: 13</li> <li>- Кількість осіб, включених до аналізу даних про безпеку: 14</li> <li>- Кількість осіб, включених до аналізу даних про фармакокінетику: 14</li> <li>- Кількість осіб, включених до статистичного аналізу даних: 14 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Пацієнтка X завершила перший період дослідження, отримуючи лікування В. Ця пацієнтка завершила принаймні один період дослідження, і згідно з протоколом її було включено до аналізу фармакокінетики та статистичного аналізу даних.</li> <li>○ Для пацієнтки Х1 протягом лікування В під час періоду 1 було отримано дані, які різко відрізнялися від інших даних. Проте результати статистичного аналізу наводились як з включенням, так і з виключенням даних, отриманих для пацієнтки Х1 протягом періоду 1; а остаточні висновки базуються на результатах аналізу, який включає дані, отримані для пацієнтки Х1 при лікуванні В.</li> </ul> </li> </ul>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити порівняльну біодоступність таблеток МК-8228 у тозі 480 мг від компанії «Merck Sharp & Dohme Corp.», США, після одноразового введення після їжі та у стані натще у здорових осіб.
11. Дизайн клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Це дослідження було відкритим, рандомізованим, перехресним дослідженням з одноразовим введенням, яке складалося з двох періодів, двох схем лікування та двох послідовностей введення.</li> <li>- Це дослідження було розроблено для оцінки порівняльної біодоступності у здорових жінок при введенні після їжі та натще.</li> <li>- Концентрацію МК-8228 вимірювали у зразках, взятих протягом 72-годинного інтервалу після введення протягом кожного періоду.</li> </ul>
12. Основні критерії включення	До складу учасників дослідження допускалися жінки-добровольці, які не палили, мали вік від 18 до 55 років, індекс маси тіла від 19,0 до 33,0 кг/м <sup>2</sup> , які вважалися здоровими на основі медичного анамнезу, результатів реєстрації електрокардіограми (ЕКГ), лабораторних аналізів, фізикального обстеження та вимірювання життєво важливих показників.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>МК-8228, таблетки по 480 мг (корпорація «Merck Sharp &amp; Dohme Corp.», США)</p> <p>Номер партії: WL00059057</p> <p>Доза: 480 мг</p> <p>Спосіб застосування: пероральне введення після їжі (лікування А) та в умовах натще (лікування В).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним.

15. Супутня терапія	Одна пацієнтка приймала ацетамінофен під час дослідження.					
16. Критерії оцінки ефективності	<p>При використанні некомпартментного підходу оцінювали такі параметри фармакокінетики:</p> $C_{\max}$ , $AUC_{0-\text{останн}}$ , $AUC_{0-\infty}$ , $T_{\max}$ , $K_{el}$ , $CL/F$ , $V_d/F$ та $t_{1/2}$					
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, які виникали під час дослідження.					
18. Статистичні методи	<p>Усі окремі величини <math>AUC_{0-\text{останн}}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>C_{\max}</math> перетворювали на основі натурального логарифму та оцінювали за допомогою окремої лінійної моделі змішаних ефектів з постійними ефектами для лікування та періоду. Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між різними вимірюваннями під час лікування у кожної пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю за допомогою функції REPEATED у програмі статистичного аналізу SAS PROC MIXED. Для розрахунку знаменника ступенів свободи для постійних ефектів (<math>DDFM = KR</math>) використовували метод Кенварда і Роджера.</p> <p>Для оцінки порівняльної біодоступності МК-8228 у вигляді таблеток по 480 мг при введенні після їжі та натще розраховували двосторонні 90% довірчі інтервали (ДІ) для дійсної різниці середніх величин для перетворених за допомогою натуральних логарифмів показників <math>AUC_{0-\text{останн}}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>C_{\max}</math> (після їжі – натще) при використанні середньоквадратичної похибки, визначеної за допомогою варіаційного аналізу, та при посиленні на t-розподіл. Ці довірчі інтервали потенціювалися для отримання 90% довірчих інтервалів для відношень справжніх середніх геометричних значень для <math>AUC_{0-\text{останн}}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>C_{\max}</math> (після їжі – натще).</p> <p>Індивідуальні значення наводили для кожного параметру фармакокінетики залежно від лікування та періоду, а при використанні методів описової статистики (не на основі моделі) визначали такі параметри: N (кількість пацієнток з відсутніми даними), середнє арифметичне значення, стандартне відхилення, арифметичний коефіцієнт варіації (CV) у відсотках (розрахований як <math>100 \times</math> стандартне відхилення/середнє арифметичне значення), медіана, мінімум, максимум, середнє геометричне значення та геометричний коефіцієнт варіації у відсотках (розрахований за формулою: <math>100 \times \sqrt{\exp(s^2) - 1}</math>, де <math>s^2</math> – спостережувана варіація на шкалі натуральних логарифмів).</p>					
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Всі учасники досліджені були жінками, 57% осіб належали до афроамериканської раси (і 36% - до європеїдної раси).</p> <p>Вік: 18-55 років.</p>					
20. Результати ефективності	<p>Результати статистичного порівняння фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові після одноразового введення МК-8228 у дозі 480 мг після їжі або в умовах натще у здорових жінок:</p> <table border="1" data-bbox="448 2002 1524 2024"> <tr> <td data-bbox="635 2002 879 2024">МК-8228, таблетки, 480</td> <td data-bbox="879 2002 1134 2024">МК-8228, таблетки, 480 мг</td> <td data-bbox="1134 2002 1524 2024">Після їжі / натще</td> </tr> </table>			МК-8228, таблетки, 480	МК-8228, таблетки, 480 мг	Після їжі / натще
МК-8228, таблетки, 480	МК-8228, таблетки, 480 мг	Після їжі / натще				

Параметр фармакокінетики <sup>2</sup>	мг (після їжі)			(натще)			GMR (%)	90% ДІ для GMR	Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%) <sup>1</sup>
	N	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ			
AUC <sub>0-останн</sub> (нг*год/мл)	13	85500	75600 - 96700	14	85900	67100- 110000	99,63	84,27- 117,80	24,3
AUC <sub>0-∞</sub> (нг*год/мл)	13	86200	76100 - 97700	14	86600	67900-110000	99,53	84,41 - 117,37	23,9
C <sub>max</sub> (нг/мл)	13	15300	13300 - 17500	14	11800	8500- 16300	129,82	104,35- 161,50	32,0

<sup>1</sup> Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = 100 \* Sqrt [(σ<sub>A</sub><sup>2</sup> + σ<sub>B</sub><sup>2</sup> - 2 \* σ<sub>AB</sub>)/2], де σ<sub>A</sub><sup>2</sup> і σ<sub>B</sub><sup>2</sup> – це оцінені відхилення на логарифмічній шкалі для двох груп лікування, а σ<sub>AB</sub> – це відповідна розрахункова коваріація при розрахунку всіх цих показників за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів

<sup>2</sup> Зворотно перетворені середньоквадратичні величина та довірчі інтервали, визначені за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів моделі лінійних змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.

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

21. Результати безпеки

У таблиці нижче наводиться короткий опис побічних явищ, які виникали під час дослідження:

		Лікування А	Лікування В	Загалом
Ступінь тяжкості	Легкий	2	14	16
	Середній	0	0	0
	Тяжкий	0	0	0
Зв'язок з досліджуваним препаратом	Пов'язане явище	1	8	9
	Не пов'язане явище	1	6	7

**Лікування А: МК-8228, таблетки по 480 мг (після їжі), номер партії: WL00059057 (компанія «Merck Sharp & Dohme Corp.»)**

**Лікування В: МК-8228, таблетки по 480 мг (натщесерце), номер партії: WL00059057 (компанія «Merck Sharp & Dohme Corp.»)**

Пацієнтка Х припинила участь у дослідженні протягом періоду 1 у групі лікування В через появу побічного явища (блювання).

Під час проведення цього дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних явищ.

Жодне побічне явище не чинило значного впливу на безпеку учасників дослідження або на цілісність результатів дослідження.

Здорові добровольці, які брали участь у цьому дослідженні, добре переносили досліджуваний препарат.

22. Висновок (заключення)

Після введення МК-8228 після їжі та в умовах натще загальний системний вплив МК-8228 є практично однаковим (GMR з 90% ДІ (після їжі/натще) = 99,63% (84,27% - 117,80%)). Довірчі інтервали для загального системного впливу знаходились у межах стандартного діапазону біоеквівалентності (80,00% - 125,00%).

При введенні МК-8228 після їжі максимальний системний вплив виявився приблизно на 30% вищим (GMR з 90% ДІ для C<sub>max</sub> (після їжі/натще) = 129,82% (104,35% - 161,50%)).



Тривалість періоду до досягнення максимальної концентрації МК-8228 є однаковою при введенні МК-8228 після їжі (2,76 години) та в умовах натще (2,50 години).

Таким чином, у здорових жінок препарат МК-8228 в таблетках по 480 мг (компанія «Merck Sharp & Dohme Corp.», США) після одноразового перорального введення після їжі та в умовах натще чинив однаковий загальний системний вплив, але максимальний системний вплив виявився різним.

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 на реєстрацію	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MSD Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу)</li> <li>• Шерінг-Плау Лабо Н.В.</li> </ul>
4. Дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні    Якщо ні, обґрунтуйте
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для оцінки порівняльної біодоступності однієї таблетки 480 мг МК-8228 і двох таблеток 240 мг МК-8228 натщесерце у здорових досліджуваних
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	з 23.06.2014р. по 5.08.2014р.
8. Країни, де проводилося клінічне	Нідерланди
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 14 Фактична: 14
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняти основні фармакокінетичні параметри AUC<sub>0-last</sub>, AUC<sub>0-∞</sub> і C<sub>max</sub> МК-8228 після разового застосування однієї таблетки 480 мг МК-8228 (випробування) і двох таблеток 240 мг МК-8228 (порівняння) натщесерце.</li> </ul> <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняти фармакокінетичні профілі МК-8228 після разового перорального приймання натщесерце однієї таблетки 480 мг і двох таблеток 240 мг.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити безпеку і переносимість таблетки МК-8228 480 мг.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване, двофакторне перехресне одноцентрове дослідження з відкритою етикеткою</p> <p>Планова тривалість основної фази: 32 дні</p> <p>Планована тривалість вступної фази: Не застосовується</p> <p>Планована тривалість додаткової фази: Не застосовується</p>
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі жінки
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Терапія А (N=14):</p> <p>Разова пероральна доза однієї 480 мг таблетки МК-8228 натщесерце (випробування)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Терапія В (N=14):</p> <p>Разова пероральна доза двох 240 мг таблеток МК-8228 натщесерце (порівняння)</p>
15. Супутня терапія	Не повідомлялося про використання заборонених ліків.
16. Критерії оцінки ефективності	Наступні фармакокінетичні параметри були оцінені методом аналізу некомпартментної моделі: $AUC_{0-last}$ , $AUC_{0-\infty}$ , $C_{max}$ , $T_{max}$ , $t_{1/2}$ , $CL/F$ та $V_d/F$ .
17. Критерії оцінки безпеки	Під час оцінки безпеки бралися до уваги зареєстровані побічні ефекти, основні фізіологічні показники, параметри ЕКГ, клінічні лабораторні дослідження (включаючи аналізи функції печінки), медичні огляди.
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Всі індивідуальні значення <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-last}</math> і <math>C_{max}</math> були перетворені на основі натурального логарифма і проаналізовані окремо з використанням лінійної моделі змішаних ефектів з умовами фіксованих ефектів терапії і періоду. Для основної оцінки і порівняння однієї таблетки 480 мг з двома таблетками по 240 мг, з моделі були отримані двосторонні 90% довірчі інтервали для істинних відмінностей в середніх значеннях логарифмічно перетворених <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-last}</math> і <math>C_{max}</math> (одна таблетка 480 мг - дві таблетки по 240 мг). Ці довірчі межі були потенційовані для отримання 90% довірчих інтервалів для істинних відношень геометричних середніх <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-last}</math> і <math>C_{max}</math> (одна таблетка 480 мг/дві таблетки 240 мг).</p> <p>Індивідуальні значення були перераховані для кожного параметра ФК в залежності від терапії, і була надана така описова статистика: N (кількість досліджуваних з не відсутніми даними), середнє арифметичне, стандартне відхилення, арифметичний відсоток CV, медіана, мінімум, максимум, середнє геометричне, і геометричний відсоток CV.</p>

	<p>Безпека:</p> <p>Безпеку і переносимість кожної терапії, призначеної під час дослідження, оцінювали за зареєстрованими побічними явищами, основними фізіологічними показниками, параметрами ЕКГ, клінічними лабораторними дослідженнями (включаючи аналізи функції печінки), результатами медичних оглядів і будь-якими іншими параметрами, які мали відношення до оцінки безпеки.</p>
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Були зареєстровані чотирнадцять досліджуваних, і всі вони закінчили дослідження. Середній вік становив 22 роки, а середня вага - 64 кг. Всі досліджувані були представниками європеоїдної раси.</p>
20. Результати ефективності	<p>У цьому дослідженні брали участь чотирнадцять (14) досліджуваних. Усі чотирнадцять досліджуваних завершили дослідження та були включені до популяції фармакокінетичного аналізу. Таким чином, популяція AST дорівнювала популяції PP.</p> <p>GMR (середнє геометричне відношення) і 90% довірчі інтервали для C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-last</sub> і AUC<sub>0-inf</sub> для МК-8228 між терапією А (одна таблетка 480 мг МК-8228) і терапією В (дві таблетки МК-8228 по 240 мг) становили 1,07 (0,95, 1,21), 1,10 (1,02, 1,18) і 1,09 (1,01, 1,18) відповідно. 90% довірчі інтервали GMR для C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-last</sub> і AUC<sub>0-inf</sub> знаходилися в межах 80,00% -125,00%, що вказує на те, що терапія А відповідала критеріям біоеквівалентності терапії В у здорових жінок натщесерце, хоча це не було заздалегідь визначено.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом, 11 з 14 досліджуваних (78,6%) повідомили принаймні про одне ПЯ. Всього 5 випробовуваних (35,7%) повідомили принаймні про одне ПЯ після терапії А. З них 2 досліджуваних (14,3%) повідомили про ПЯ, яке було пов'язане з досліджуваним лікуванням з обґрунтованою ймовірністю (1 досліджуваний повідомив про головний біль, і 1 досліджуваний повідомив про нудоту). Всього 7 досліджуваних (50%) повідомили принаймні про одне ПЯ після терапії В. З них 3 досліджуваних (21,4%) повідомили про ПЯ, які були пов'язані з досліджуваним лікуванням з обґрунтованою ймовірністю (3 досліджуваних повідомили про головний біль, і 1 досліджуваний повідомив про нудоту). Один (1) досліджуваний (7,1%) потребував супутнього лікування (парацетамол) для лікування дисменореї після терапії В. Всі ПЯ були легкого ступеня тяжкості. Жоден досліджуваний не припинив участь в дослідженні через ПЯ.</p>

	<p>Більш того, не було ні випадків смертей, ні СПЯ. Всі ПЯ минули в ході дослідження.</p> <p>Не було зареєстровано клінічно значущих відхилень основних фізіологічних показників, результатів ЕКГ та медичного огляду. Деякі випадкові лабораторні значення виходили за межі нормального діапазону, однак дослідник вважав ці значення такими, що не мають клінічного значення.</p>
22. Висновок	<p>Фармакокінетика:</p> <p>На закінчення, фармакокінетичний аналіз показує, що порівняння у випробовуваних здорових жінок натщесерце між терапією А (одна таблетка 480 мг МК-8228) і терапією В (дві таблетки 240 мг МК-8228) відповідало критеріям біоеквівалентності, хоча це було не визначене заздалегідь.</p> <p>Безпека:</p> <p>Разова пероральна доза 480 мг МК-8228, що вводиться або у вигляді однієї таблетки, або у вигляді двох таблеток по 240 мг кожна, в цьому дослідженні добре переносилася здоровими досліджуваними жіночої статі натщесерце.</p>

Представник Заявника  
(власника реєстраційного  
посвідчення)

  
Директор з реєстрації лікарських засобів  
Масовей 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)	Превіміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> <li>• МСД Інтернешнл ГмБХ/МСД Ірландія (Карлоу)</li> <li>• Шерінг-Плау Лабо Н.В.</li> </ul>
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	Двоетапне дослідження однобічної взаємодії між лікарськими засобами для визначення впливу багаторазових пероральних доз летермовіра на фармакокінетику циклоспорину і такролімусу у здорових дорослих жінок
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	З 25 травня 2016 року по 18 серпня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 14 Фактична: 14
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Частина 1: Основна: Визначити вплив летермовіра у рівноважному стані на ФК разової дози циклоспорину (наприклад, AUC <sub>0-last</sub> , AUC <sub>0-12</sub> , AUC <sub>0-24</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> , C <sub>24</sub> , CL/F, V <sub>z</sub> /F, T <sub>max</sub> , і уявний кінцевий період напіввиведення (t <sub>1/2</sub> )) у здорових жінок.

	<p>Вторинна:</p> <p>Оцінити безпеку і переносимість одночасного застосування лєтермовіра і циклоспорину у здорових жінок.</p> <p>Частина 2:</p> <p>Основна:</p> <p>Визначити вплив лєтермовіру у рівноважному стані на ФК разової дози такролімусу (наприклад, AUC<sub>0-last</sub>, AUC<sub>0-12</sub>, AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>24</sub>, CL/F, Vz/F, T<sub>max</sub>, і уявний кінцевий t<sub>1/2</sub> у здорових жінок.</p> <p>Вторинна:</p> <p>Оцінити безпеку і переносимість одночасного застосування лєтермовіра і такролімусу у здорових жінок.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження з відкритою етикеткою, що складається з двох частин, для оцінки впливу багаторазових пероральних доз лєтермовіра на фармакокінетику одноразової дози циклоспорину (частина 1) і такролімусу (частина 2) у 28 здорових дорослих жінок. Кожна частина включала 14 пацієнок, і проводилася як двохетапне дослідження з фіксованою послідовністю. Частина дослідження проводилася одночасно.</p> <p>Частина 1: В день 1 періоду 1 застосовувалася разова пероральна доза циклоспорину 50 мг. В період 2 багаторазові пероральні дози 240 мг лєтермовіра застосовувалися один раз на добу (QD) протягом 11 днів поспіль зі спільним одноразовим пероральним прийманням циклоспорину 50 мг на 8-й день. Період вимивання становив 10 днів між дозою циклоспорину в періоді 1 і першою дозою лєтермовіра в періоді 2.</p> <p>Частина 2: У день 1 періоду 1 застосовувалася разова пероральна доза 5 мг такролімусу. У 2-му періоді багаторазові пероральні дози 480 мг лєтермовіра застосовували один раз на добу протягом 16 днів поспіль з одночасним разовим пероральним прийомом 5 мг такролімусу на 8-й день. Період вимивання становив 10 днів між дозою такролімусу в періоді 1 і першою дозою лєтермовіра в періоді 2.</p> <p><i>Відбір зразків ФК:</i> Інтенсивні зразки ФК були зібрані через 96 годин після приймання циклоспорину в дні 1 і 8 частини 1, через 24 години після приймання дози лєтермовіра в день 7 частини 1 і частини 2, і через 216 годин після приймання такролімусу в дні 1 та 8 частини 2.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У дослідженні мали право брати участь дорослі здорові жінки <math>\geq 19</math> і <math>\leq 55</math> років з індексом маси тіла (ІМТ) <math>\geq 18,5</math> і <math>\leq 32,0</math> кг/м<sup>2</sup> під час попереднього (скринінгового) візиту.</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Частина 1:	
	Тільки Циклоспорин	Разова пероральна доза 50 мг циклоспорину, що застосовується в день 1 періоду 1. N = 14
	Циклоспорин + Летермовір	Багаторазові пероральні дози 240 мг летермовіра QD застосовувалися в дні 1-11 з разовою пероральною дозою циклоспорину 50 мг, яку застосовували одночасно на 8 день періоду 2. N = 14
	Частина 2:	
	Тільки Такролімус	Разова пероральна доза 5 мг такролімусу, що застосовується в день 1 періоду 1. N = 14
	Такролімус + Летермовір	Багаторазові пероральні дози 480 мг летермовіра QD застосовувалися в дні 1-16 з разовою пероральною дозою 5 мг такролімусу, яку застосовували одночасно на 8 день періоду 2. N = 14
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується	
15. Супутня терапія	Супутніми препаратами були діфенгідрамін (n = 1 пацієнт), ацетамінофен (n = 2), декстроза плюс електроліти (n = 1), лоратадин (n = 1) і псилліум (n = 1).	
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кінцевими точками фармакокінетичних параметрів циклоспорину (частина 1) і такролімусу (частина 2) в цільній крові були AUC<sub>0-∞</sub>, AUC<sub>0-12</sub>, AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>0-last</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>24</sub>, T<sub>max</sub>, уявний кінцевий t<sub>1/2</sub>, CL/F та V<sub>z</sub>/F.</p> <p>Для летермовіра: Для кожної частини дослідження розраховували наступні кінцеві точки ФК параметра летермовіра в плазмі крові: AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub><sub>ss</sub>, T<sub>max</sub><sub>ss</sub> і уявний кінцевий t<sub>1/2</sub>.</p> <p>Біоаналітичні методи: метод для циклоспорину A 55187AЕСН, метод для такролімусу 125034AFOR, і метод для летермовіру 1514-14.</p>	
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека і переносимість летермовіра з циклоспорином або такролімусом і без них оцінювалися за допомогою клінічної оцінки, включаючи НЯ, основні фізіологічні показники (ОФП), медичні огляди (МО), ЕКГ в 12 відведеннях і стандартні лабораторні випробування безпеки (гематологія, біохімія і аналіз сечі), які були отримані в заздалегідь визначені моменти часу протягом усього дослідження.</p>	
18. Статистичні методи	<p><i>ФК методи:</i> Частина 1: Лінійна модель зі змішаними ефектами, придатна для дизайну з двома частинами і з фіксованою послідовністю, була використана для оцінки основної гіпотези для AUC<sub>0-∞</sub> і C<sub>max</sub> циклоспорину в Частині 1. Модель включала умову фіксованого ефекту для лікування.</p>	



Неструктурована коваріаційна матриця використовувалася, щоб врахувати нерівні варіації лікування і змодельовати кореляцію між двома вимірами лікування у кожного пацієнта за допомогою ствердження REMOATED в SAS PROC MIXED. Метод Кенварда-Роджера використовувався для обчислення оцінки ступенів свободи для фіксованих ефектів ( $DDFM = KR$ ). Дев'яностовідсотковий (90%) довірчий інтервал (ДІ) був побудований для різниці середніх найменших квадратів (LSM) за логарифмічною шкалою для  $AUC_{0-\infty}$  і  $C_{max}$  циклоспорину. Потенціювання за логарифмічною шкалою 90% ДІ забезпечило 90% ДІ для  $AUC_{0-\infty}$  циклоспорину і GMR  $C_{max}$  (циклоспорин + летермовір/тільки циклоспорин). Якщо верхня межа 90% ДІ для справжніх GMR для  $AUC_{0-\infty}$  і  $C_{max}$  циклоспорину була менше 2,0, тоді підтверджувалася основна гіпотеза про те, що зміна  $AUC_{0-\infty}$  і  $C_{max}$  циклоспорину, що вводиться одночасно з багаторазовими дозами летермовіра, в порівнянні з таким після разового приймання тільки циклоспорину менше ніж двократне. Для інформаційних цілей  $AUC_{0-last}$ ,  $AUC_{0-12}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $C_{12}$  і  $C_{24}$  циклоспорину були логарифмічно перетворені і проаналізовані з використанням тієї ж моделі з точковою оцінкою і відповідним 90% довірчим інтервалом для GMR.

Частина 2: Модель, аналогічна частині 1, була використана для аналізу логарифмічно перетворених  $AUC_{0-\infty}$  і  $C_{max}$  такролімусу в Частині 2. Точкові оцінки і відповідні 90% ДІ для GMR (такролімус + летермовір/тільки такролімус) були надані. Якщо верхня межа 90% ДІ для справжніх GMR для  $AUC_{0-\infty}$  і  $C_{max}$  такролімусу була менше 2,0, тоді підтверджувалася основна гіпотеза про те, що зміна  $AUC_{0-\infty}$  і  $C_{max}$  такролімусу після разового прийому з одночасними багаторазовими дозами летермовіра в порівнянні з таким після разового прийому такролімусу менше ніж в 2 рази.  $AUC_{0-last}$ ,  $AUC_{0-12}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $C_{12}$  і  $C_{24}$  такролімусу були логарифмічно перетворені і проаналізовані з використанням тієї ж моделі з точковою оцінкою і відповідним 90% довірчим інтервалом для GMR.

Інші аналізи (частини 1 і 2): описова статистика була надана для ФК параметрів і концентрацій летермовіра в плазмі.

*Методи безпеки:*

Кількість суб'єктів з НЯ було описово підсумовано і перераховано в залежності від лікування для кожної частини дослідження окремо. НЯ, пов'язані з препаратами, були підсумовані аналогічним чином. Оскільки значущих змін індивідуальних значень лабораторних випробувань безпеки, ЕКГ і ОФП не спостерігалось, зведена статистика не проводилася.

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

Здорові досліджувані жіночої статі  
Частина 1  
Вік: 19 - 45 років  
Частина 2  
Вік: 26 - 54 роки

Резюме характеристик досліджуваних (Частина 1)

	Загальні	
	N	(%)
Досліджуваних в популяції	14	
<b>Стать</b>		
Жіноча		(100,0)
<b>Вік (років)</b>		
<18	0	(0,0)
18 - 55	14	(100,0)
>55	0	(0,0)
Середній	33,4	
SD	8,8	
Медіана	35,0	
Діапазон	10 - 45	
<b>Раса</b>		
Монголоїд	1	(7,1)
Негроїд або афроамериканець	2	(14,3)
Європеїд	11	(78,6)
<b>Етнічна приналежність</b>		
Латиноамериканець	12	(85,7)
Не латиноамериканець	2	(14,3)
<b>Зріст (см)</b>		
Середній	162,4	
Діапазон	148 - 180	
<b>Вага (кг)</b>		
Середній	69,5	
Діапазон	56,3 - 81,6	
<b>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b>		
Середній	26,4	
Діапазон	22,39 - 30,92	

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

Резюме характеристик досліджуваних (Частина 2)

	Загальні	
	N	(%)
Досліджуваних в популяції	14	
<b>Стать</b>		
Жіноча	14	(100,0)
<b>Вік (років)</b>		
<18	0	(0,0)
18 - 55	14	(100,0)
>55	0	(0,0)
Середній	37,1	
SD	8,8	
Медіана	34,5	
Діапазон	26 - 54	
<b>Раса</b>		
Європеїд	14	(100,0)
<b>Етнічна приналежність</b>		
Латиноамериканець	12	(85,7)
Не латиноамериканець	2	(14,3)
<b>Зріст (см)</b>		
Середній	160,5	
Діапазон	152 - 173	
<b>Вага (кг)</b>		
Середній	67,2	
Діапазон	52,8 - 88,1	
<b>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b>		
Середній	26,1	
Діапазон	19,50 - 32,00	

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

## 20. Результати ефективності

## Частина 1

Статистичне порівняння і зведені статистичні дані ФК циклоспорину в цільній крові після застосування разової пероральної дози циклоспорину 50 мг з одночасним застосуванням багаторазових пероральних доз 240 мг летермовіра QD і без нього у здорових дорослих жінок представлені в наступній таблиці. Після одночасного застосування циклоспорину і летермовіра в рівноважній концентрації експозиція циклоспорину ( $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-last}$ ,  $AUC_{0-12}$  і  $AUC_{0-24}$ ) була приблизно в 1,5-1,7 рази вище, ніж у тільки циклоспорину.

Навпаки,  $C_{max}$  циклоспорину була порівнянною для двох способів застосування, в той час як  $C_{12}$  і  $C_{24}$  були, відповідно, приблизно в 2,0 і 2,2 рази вище після спільного застосування в порівнянні з тільки циклоспорином. Зокрема,  $AUC_{0-\infty}$  і  $C_{max}$  GMR циклоспорину (90% ДІ) для порівняння (циклоспорин + летермовір)/тільки циклоспорин склали 1,66 (1,51, 1,82) і 1,08 (0,97, 1,19), відповідно.

Оскільки верхня межа 90% довірчих інтервалів для значень GMR  $AUC_{0-\infty}$  і  $C_{max}$  були нижче 2,0, підтверджується перша основна гіпотеза про те, що зміна  $AUC_{0-\infty}$  і  $C_{max}$  при разовому прийманні тільки циклоспорину порівняно з такою після одночасного приймання з багаторазовими пероральними дозами летермовіра менше ніж в 2 рази.

Спостережуваний діапазон  $T_{max}$  циклоспорину був порівняний після спільного введення циклоспорину і летермовіра в рівноважній концентрації і після введення тільки циклоспорину. Спостережуване  $GM$  уявного кінцевого  $t_{1/2}$  збільшувалося після спільного введення циклоспорину і летермовіра в рівноважній концентрації (13,23 години) в порівнянні з тільки циклоспорином (6,35 години).

## Частина 2

Статистичне порівняння і зведена статистика ФК такролімусу в цільній крові після застосування разової пероральної дози 5 мг такролімусу з одночасним застосуванням багаторазових пероральних доз 480 мг летермовіра QD і без нього у здорових дорослих жінок представлені в наступній таблиці. Після одночасного застосування такролімусу і летермовіра в рівноважній концентрації,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-last}$ ,  $AUC_{0-12}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $C_{12}$  і  $C_{24}$  такролімусу були приблизно в 2,1-2,5 рази, а  $C_{max}$  - приблизно в 1,6 рази вище в порівнянні з тільки такролімусом. Зокрема, значення GMR  $AUC_{0-\infty}$  і  $C_{max}$  такролімусу (90% ДІ) для порівняння (такролімус + летермовір)/ тільки такролімус склали 2,42 (2,04, 2,88) і 1,57 (1,32, 1,86), відповідно.

Верхня межа 90% ДІ для GMR C<sub>max</sub> була нижче 2,0, однак GMR і 90% ДІ для AUC<sub>0-∞</sub> такролімусу були вище 2,0. Таким чином, друга основна гіпотеза про те, що зміна AUC<sub>0-∞</sub> і C<sub>max</sub> разової дози такролімусу менш ніж в 2 рази після одночасного застосування такролімусу і лєтермовіра в рівноважній концентрації в порівнянні з такою після застосування тільки такролімусу, не підтверджується, оскільки верхня межа 90% ДІ для GMR AUC<sub>0-∞</sub> більше 2. Спостережувана медіана T<sub>max</sub> такролімусу була пізніше після спільного застосування такролімусу і лєтермовіра в рівноважній концентрації (3,00 години) в порівнянні з такою після застосування тільки такролімусу (1,76 години). Спостережуване GM уявного кінцевого t<sub>1/2</sub> було більше після спільного застосування такролімусу і лєтермовіра в рівноважній концентрації (36,78 години) в порівнянні з тільки такролімусом (30,84 години).

Статистичне порівняння і зведена статистика значень фармакокінетичних параметрів циклоспорину в цільній крові після прийому разової пероральної дози 50 мг циклоспорину з багаторазовими пероральними дозами 240 мг лєтермовіра QD протягом 11 днів або без них, з спільним прийомом циклоспорину на 8-й день у здорових дорослих жінок (Частина 1)

Фармакокінетичні параметри циклоспорину	Тільки циклоспорин			Циклоспорин + Лєтермовір			Циклоспорин + Лєтермовір / Тільки циклоспорин		% псевдо CV для того ж самого досліджуваного <sup>†</sup>
	N	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	
AUC <sub>0-∞</sub> <sup>‡</sup> (нг*год/мл)	14	838	(691, 1020)	14	1390	(1170, 1650)	1.66	(1.51, 1.82)	144
AUC <sub>0-last</sub> <sup>‡</sup> (нг*год/мл)	14	810	(667, 984)	14	1350	(1140, 1580)	1.66	(1.51, 1.83)	146
AUC <sub>0-12</sub> <sup>‡</sup> (нг*год/мл)	14	752	(633, 893)	14	1140	(988, 1320)	1.52	(1.40, 1.65)	12.6
AUC <sub>0-24</sub> <sup>‡</sup> (нг*год/мл)	14	810	(678, 967)	14	1270	(1090, 1470)	1.56	(1.43, 1.71)	13.2
C <sub>max</sub> <sup>‡</sup> (нг/мл)	14	305	(264, 353)	14	328	(285, 378)	1.08	(0.97, 1.19)	14.9
C <sub>12</sub> <sup>‡</sup> (нг/мл)	14	8.58	(6.89, 10.7)	14	17.2	(14.2, 20.9)	2.00	(1.77, 2.26)	18.2
C <sub>24</sub> <sup>‡§</sup> (нг/мл)	14	2.45	(1.76, 3.40)	14	5.35	(4.49, 6.37)	2.19	(1.80, 2.66)	29.2
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (год)	14	1.00	(1.00, 2.50)	14	1.50	(1.49, 2.50)			
Уявний кінцевий t <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (год)	14	6.35	58.5	14	13.23	69.2			
CL/F <sup>  </sup> (л/год)	14	59.7	34.3	14	36.0	30.1			
Vz/F <sup>  </sup> (л)	14	547	32.0	14	687	40.5			

Тільки циклоспорин: разова пероральна доза 50 мг циклоспорину, введена на 1-й день періоду 1.

Циклоспорин + Лєтермовір: багаторазові пероральні дози 240 мг лєтермовіра QD, введені в дні 1-11 з спільною разовою пероральною дозою 50 мг циклоспорину, введеною на 8-й день періоду 2.

<sup>†</sup> % псевдо CV для того ж самого досліджуваного =  $100 \times \sqrt{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \cdot \sigma_{AB}) / 2}$ , де  $\sigma_A^2$  і  $\sigma_B^2$  - розрахункові дисперсії за логарифмічною шкалою для 2 терапій, а  $\sigma_{AB}$  - відповідна розрахункова коваріація, кожна з яких отримана з лінійної моделі із змішаними ефектами.

<sup>‡</sup> Середнє значення, отримане методом найменших квадратів, з зворотним перетворенням і довірчий інтервал з лінійної моделі із змішаними ефектами виконуються для значень, перетворених за допомогою натурального логарифму.

<sup>§</sup> Медіана (мінімум, максимум), зазначена для T<sub>max</sub>

<sup>||</sup> У трьох (3) досліджуваних значення C<sub>24</sub> було нижче нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) після тільки циклоспорину, і тому ці значення C<sub>24</sub> були вказані як LLOQ/2. LLOQ = 2,00 нг/мл.

<sup>||</sup> Середнє геометричне і геометричний відсоток коефіцієнта варіації, зазначені для уявного кінцевого t<sub>1/2</sub>, CL/F і Vz/F.

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

Статистичне порівняння і зведена статистика значень фармакокінетичних параметрів такролімусу в цільній крові після введення разової пероральної дози 5 мг такролімусу з багаторазовими пероральними дозами 480 мг летермовіра протягом 16 днів і без них, з спільним застосуванням такролімусу на 8-й день у здорових дорослих жінок (Частина 2)

Фармакокінетичні параметри такролімусу	Тільки такролімус			Такролімус + Летермовір			Такролімус + Летермовір / Тільки Такролімус		% псевдо CV для того ж самого досліджуваного †
	N	GM	95% ДІ	N‡	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	
AUC <sub>0-∞</sub> † (нг*год/мл)	14	287	(231, 358)	13	697	(540, 899)	2,42	(2,04, 2,88)	24,7
AUC <sub>0-last</sub> † (нг*год/мл)	14	273	(217, 343)	13	680	(525, 899)	2,49	(2,10, 2,97)	24,7
AUC <sub>0-12</sub> † (нг*год/мл)	14	131	(108, 160)	13	276	(229, 334)	2,10	(1,81, 2,44)	21,4
AUC <sub>0-24</sub> † (нг*год/мл)	14	173	(142, 211)	13	381	(308, 470)	2,20	(1,89, 2,57)	22,3
C <sub>max</sub> † (нг/мл)	14	32,9	(27,0, 40,0)	13	51,5	(44,2, 60,0)	1,57	(1,32, 1,86)	25,3
C <sub>12</sub> † (нг/мл)	14	4,25	(3,43, 5,28)	13	10,7	(8,22, 13,8)	2,50	(2,07, 3,02)	26,9
C <sub>24</sub> † (нг/мл)	14	2,73	(2,21, 3,37)	13	6,92	(5,19, 9,23)	2,53	(2,12, 3,03)	25,2
T <sub>max</sub> § (год)	14	1,76	(1,00, 2,50)	13	3,00	(1,00, 5,00)			
Уявний кінцевий t <sub>1/2</sub>    (год)	14	30,84	14,8	13	36,78	16,4			
CL/F    (л/год)	14	17,4	33,7	13	7,38	44,0			
Vz/F    (л)	14	774	28,4	13	391	35,6			

Тільки такролімус: разова пероральна доза 5 мг такролімусу, призначена на 1-й день періоду 1

Такролімус + Летермовір: Багаторазові пероральні дози 480 мг летермовіра QD, що вводяться в дні 1-16, з разовою пероральною дозою 5 мг такролімусу, що спільно вводиться на 8 день Періоду 2

† % псевдо CV для того ж самого досліджуваного =  $100 \times \sqrt{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \cdot \sigma_{AB}) / 2}$ , де  $\sigma_A^2$  і  $\sigma_B^2$  - розрахункові дисперсії за логарифмічною шкалою для 2 терапій, а  $\sigma_{AB}$  - відповідна розрахункова коваріація, кожна з яких отримана з лінійної моделі із змішаними ефектами.

‡ Середнє значення, отримане методом найменших квадратів, з зворотним перетворенням і довірчий інтервал з лінійної моделі із змішаними ефектами виконуються для значень, перетворених за допомогою натурального логарифму.

§ Медіана (мінімум, максимум), зазначена для T<sub>max</sub>

|| Середнє геометричне і геометричний відсоток коефіцієнта варіації, зазначені для уявного кінцевого t<sub>1/2</sub>, CL/F і Vz/F.

¶ Один (1) пацієнт був виключений з дослідження приблизно через 3 години після дози такролімусу на 8-й день періоду 2.

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

## 21. Результати безпеки

### Частина 1:

Спільне застосування 240 мг летермовіра з 50 мг циклоспорину зазвичай добре переносилося здоровими дорослими жінками. Дев'ять (64%) з 14 включених в дослідження пацієнок повідомили про небажані явища, викликані лікуванням (ВЛНЯ). П'ять пацієнок (36%) повідомили принаймні про 1 ВЛНЯ, яке, на думку дослідника, було пов'язано з досліджуваними препаратами (1 пацієнтка, яка приймала тільки циклоспорин, 5 пацієнок, які приймали тільки летермовір, і 2 пацієнтки, які приймали циклоспорин + летермовір), при цьому 4 з 5 пацієнок повідомили про ВЛНЯ під час більш ніж 1 досліджуваного лікування. Всі ВЛНЯ пройшли до завершення дослідження. Під час дослідження не було серйозних небажаних явищ (СНЯ), явищ, що представляють клінічний інтерес (ЯКІ), припинення прийому через ВЛНЯ або летальних випадків. П'ятдесят одне (51) ВЛНЯ було помірної тяжкості, і 6 - середньої. Найбільш частими ВЛНЯ, про які повідомляли пацієнтки, були головний біль (6 осіб, 83%), за якою слідували нудота (4 людини, 29%), екхімоз (3 людини, 21%) і очний свербіж, затуманення зору, запор, астения, біль в кінцівках, сонливість і свербіж (по 2 пацієнтки, 14%).

Найпоширенішими ВЛНЯ, пов'язаними з препаратами, про які повідомляли пацієнтки, були головний біль (3 особи, 21%) та нудота (2 особи, 14%). Клінічно значущих змін, пов'язаних з лікуванням, у лабораторних аналізах, показниках ОФП та ЕКГ не було.

Частина 2:

Спільне застосування 480 мг летермовіра з 5 мг такролімусу у здорових дорослих жінок викликало ряд ВЛНЯ.

Спостережувана частота ВЛНЯ була чисельно вище при одночасному призначенні летермовіра з такролімусом (13 осіб, 93%), ніж при застосуванні окремо такролімусу (7 осіб, 50%) або летермовіра (9 осіб, 64%).

Всі 14 пацієток (100%) повідомили принаймні про 1 ВЛНЯ, і 13 пацієток (93%) повідомили принаймні про 1 ВЛНЯ, яке, на думку дослідника, було пов'язано з препаратами (6 осіб після прийому тільки такролімусу, 9 осіб після прийому тільки летермовіра, і 12 - після такролімусу + летермовіра), причому 11 з 13 пацієток повідомили про ВЛНЯ під час більш ніж 1 досліджуваного лікування.

Більшість ВЛНЯ мали слабку тяжкість, а деякі - помірну. Всі ВЛНЯ пройшли до кінця дослідження. Найбільш поширені ВЛНЯ, про які повідомили суб'єкти, відносились за класифікацію системно-органичних класів (СОК) до порушень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (12 пацієток, 86%), з, щонайменше, 2 звітами про кожне (14%) і не більше ніж 8 звітами про кожне (57%) явище, а саме, про дискомфорт в животі, біль в животі, здуття живота, біль знизу живота, біль у верхній частині живота, запорах, діарею, нудоту і біль в стравоході.

ВЛНЯ з інших СОК включали головний біль (8 досліджуваних, 57%); вульвовагінальне печіння (5 осіб, 36%); відчуття жару (3 досліджуваних, 21%); серцебиття, стомлюваність, запаморочення і припливи крові (по 2 людини, 14%). Найбільш часті пов'язані з препаратами ВЛНЯ, про які повідомляли пацієнтки, також знаходилися в межах СОК порушень з боку шлунково-кишкового тракту (12 пацієток, 86%), причому не менше ніж 2 звіти про кожне явище (14%) і не більше 8 звітів (57%) повідомляли про дискомфорт в животі, біль в животі, біль знизу живота, діарею, нудоту і біль в стравоході. ВЛНЯ з інших СОК включали головний біль (8 учасниць, 57%), вульвовагінальне печіння (5 учасниць, 36%), відчуття жару (3 учасниць, 21%) і запаморочення (2 учасниці, 14%).

Клінічно значущих змін, пов'язаних з лікуванням, в лабораторних аналізах, показниках ОФП або ЕКГ не було. Під час дослідження не було звітів про СНЯ, ЯКІ, або летальних випадків.

	<p>Одна (1) пацієнтка була виключена дослідником, як того вимагає протокол через потенційний вплив на ФК, внаслідок блювання протягом 3 годин після введення дози летермовіра + такролімусу на 8-й день періоду 2, і жодна з пацієнок НЕ вибула з дослідження з особистих причин (наприклад, ВЛНЯ непереносимості зі слів пацієнта).</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>1. Частина 1: Одночасне застосування разової пероральної дози 50 мг циклоспорину з багатократними пероральними дозами 240 мг летермовіру QT призвело до менш ніж у 2 рази збільшення AUC<sub>0-∞</sub> та C<sub>max</sub> циклоспорину порівняно із застосуванням лише циклоспорину.</p> <p>2. Частина 2: Одночасне застосування разової пероральної дози 5 мг такролімусу з кількома пероральними дозами QD 480 мг летермовіру призвело до збільшення C<sub>max</sub> такролімусу менш ніж у 2 рази та збільшення AUC<sub>0-∞</sub> такролімусу більше ніж у 2 рази порівняно з застосуванням тільки такролімусу.</p> <p>3. Частина 1: Спільне застосування 240 мг летермовіру з 50 мг циклоспорину, як правило, добре переноситься у здорових дорослих жінок.</p> <p>4. Частина 2: Спільне застосування 480 мг летермовіру з 5 мг такролімусу спричиняє високу частоту розвитку НЯ у здорових дорослих жінок, що відповідає спостереженням із цими препаратами.</p>

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)



Директор з реєстрації лікарських засобів

Маковей О.О.

(П.І.Б)