

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження багаторазових доз на здорових чоловіках для вивчення безпеки та переносимості 80 мг ВАУ 73-6327 та взаємодії ВАУ 73-6327 з циклоспорином
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Частина 1: з 18 січня 2007 року по 20 лютого 2007 року Частина 2: з 02 серпня 2007 року по 25 вересня 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 Фактична: 20
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основні цілі запланованого дослідження полягали в наступному: (Частина 1): Основна мета цього дослідження багаторазових доз полягала в тому, щоб вивчити вплив 80 мг ВАУ 73-6327 два рази на добу на фармакокінетику разової дози циклоспорину (CsA).

	<p>Вторинними цілями дослідження були:</p> <ul style="list-style-type: none"> - дослідити безпеку та переносимість ВАУ 73-6327 після багаторазового застосування 80 мг два рази на добу. - дослідити фармакокінетику ВАУ 73-6327 при одночасному застосуванні CsA. <p>Після проміжного аналізу цілі були змінені таким чином:</p> <p>(Частина 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Основна мета цього дослідження полягала в тому, щоб вивчити дозозалежний ефект двох різних одноразових доз CsA (50 мг і 200 мг) на фармакокінетику багаторазового приймання 40 мг ВАУ 73-6327. - Вторинною метою дослідження було вивчити безпеку і переносимість ВАУ 73-6327 після 14-денного багаторазового застосування 40 мг 2 рази на добу з одночасним застосуванням різних разових доз CsA і без нього.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Перша частина дослідження була проведена з використанням одноцентрового, не рандомізованого, не сліпого дизайну, не контрольованого плацебо і з відкритою етикеткою.</p> <p>Досліджуваний препарат вводили у вигляді багаторазового приймання таблеток ВАУ 736327 по 80 мг 2 рази на добу протягом 7 днів. Перед початком застосування ВАУ 73-6327 вводили разову дозу 50 мг CsA (День -2). Після відбору зразків крові протягом 48 годин для оцінки фармакокінетичного профілю CsA, ВАУ-736327 застосовували протягом 7 днів (Дні з 1 по 7). На 6 день відбирали зразки крові для визначення концентрацій в плазмі ВАУ 73-6327 протягом 12 годин після ранкової дози. На 7 день ВАУ 73-6327 вводили разом з CsA (тобто, разова доза 50 мг CsA вранці, і ВАУ 73-6327 80 мг вранці і 80 мг ввечері). Зразки крові для визначення CsA і ВАУ 73-6327 були взяті протягом 48 годин після лікування CsA і останньої ранкової дози ВАУ 73-6327.</p> <p>Друга частина дослідження була проведена відповідно до перехресного дизайну з відкритою етикеткою, частковою рандомізацією (для послідовності застосування CsA), 2 послідовностями і 3 терапіями. ВАУ 73-6327 40 мг два рази на добу давали з 1 по 14 день. Вранці в Дні 7 і 14 дослідження в рандомізованому порядку вводили дози по 50 або 200 мг CsA.</p> <p>Фармакокінетичне профілювання кривих залежності концентрація-час для ВАУ 73-6327 протягом 12-годинного інтервалу дозування проводилось на 6-й день (тільки ВАУ 73-6327), а також на 7-й і 14-й день (ВАУ 73-6327 з одночасним введенням 50 мг або 200 мг в рандомізованому порядку).</p>

	Крім того, мінімальні зразки плазми BAY 73-6327 були взяті перед ранковим дозуванням в Дні 5, 6 і 7, щоб продемонструвати досягнення рівноважного стану BAY 73-6327.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки у віці від 18 до 45 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Дозування: Частина 1: 80 мг (4 таблетки по 20 мг) BAY 73-6327 два рази на добу на одного пацієнта протягом 7 днів. Частина 2: 40 мг (2 таблетки по 20 мг) BAY 73-6327 два рази на добу на одного пацієнта протягом 14 днів. Спосіб застосування: перорально натщесерце. Номер серії: VX02ETR</p> <p>Одночасне застосування циклоспорину (Сандімум®Опторал, Новартіс ГмБх): Дозування: Частина 1: м'яка желатинова капсула 50 мг в Дні -2 і 7. Частина 2: м'які желатинові капсули 50 або 200 мг (4 капсули по 50 мг) в Дні 7 і 14 в рандомізованому порядку. Спосіб застосування: перорально натщесерце. Номер серії: S0016</p> <p>Для кожного приймання використовувалося 240 мл негазованої води кімнатної температури. Тривалість лікування: Частина 1: дозу BAY 73-6327 застосовували двічі на добу протягом 7 днів (Дні з 1 по 7 приблизно о 7:30 і 19:30). CsA застосовували в Дні -2 і 7 приблизно о 7:30 ранку. Частина 2: дозу BAY 73-6327 застосовували двічі на добу протягом 14 днів (Дні з 1 по 14 приблизно о 9:30 і 21:30). CsA застосовували в Дні 7 і 14 приблизно о 9:30 ранку.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Частина 1: Фармакокінетичні (ФК) параметри CsA, отримані в Дні -2 і 7, служили в якості основних параметрів для порівняння фармакокінетики CsA зі спільним введенням BAY 73-6327 і без нього. Параметри, які мали бути отримані, включали: максимальну спостережувану концентрацію в крові (C _{max}) і час її появи (t _{max}), площу під кривою залежності концентрації в крові від часу (AUC _{0-t} , AUC ₀₋₄₈ , AUC _{0-inf}), уявний період напіввиведення з плазми крові (t _{1/2}). Додатково були розраховані метаболічні відношення (C _{max} і AUC) для CsA.

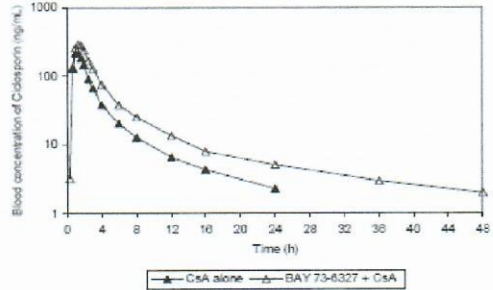
	<p>Частина 2: ФК параметри BAY 73-6327, отримані на 6-й день, порівнювали з параметрами, отриманими після спільного застосування з CsA на 7-й і 14-й дні. Отримані параметри включали: C_{max}, t_{max}, AUC₀₋₁₂, t_{1/2}.</p> <p>Порівняння ФК параметрів BAY 73-6327, отриманих на 6 та 7 день.</p> <p>Параметри, які мали бути отримані, включали: День 6: C_{max}, t_{max}, AUC₀₋₁₂; День 7: C_{max}, t_{max}, AUC₀₋₁₂, t_{1/2} і, крім того, в інформаційних цілях, хоча інша доза була введена через 12 годин дослідження; AUC_{0-t}, AUC₀₋₄₈, AUC_{0-inf}</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Вторинним параметром є дані по безпеці (основні фізіологічні показники, ЕКГ, лабораторні аналізи, медичний огляд, небажані явища), отримані після багаторазового введення BAY 73-6327 та після спільного введення CsA.</p>
18. Статистичні методи	<p>Частина 1: Щоб дослідити вплив BAY 73-6327 на основні ФК параметри CsA, був проведений ANOVA (включаючи фактор «день дозування = лікування») на логарифмічно перетворених значеннях ФК параметрів AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} і C_{max}. На основі цього аналізу були розраховані точкові оцінки (LS-Means) і 90% довірчий інтервал (ДІ) для відношення «День 7/День -2» CsA. Якщо 90% довірчий інтервал для відношень був повністю включений в діапазон (80%, 125%), це вважалось достатнім для висновку про відсутність впливу BAY 73-6327 на ФК CsA.</p> <p>Щоб дослідити вплив CsA на основні ФК параметри BAY 73-6327, було проведено ANOVA, аналогічний описаному вище, для порівняння ФК параметрів AUC₀₋₁₂ і C_{max} на 6-й і 7-й день.</p> <p>Частина 2: Вплив двох різних доз CsA на основні ФК параметри BAY 73-6327 досліджували, як описано в частині 1. Для всіх параметрів розраховувалася описова статистика за лікуванням/днями дослідження.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Планувалося, що в цьому дослідженні будуть задіяні не більше 24 учасників. Однак у підсумку в дослідження були включені в цілому 20 чоловік. Перша група з 8 здорових чоловіків була включена в Частину 1 дослідження. Після завершення цієї першої групи було проведено проміжний аналіз, щоб обчислити, чи потрібно адаптувати загальна кількість учасників на основі спостережуваних варіацій. Ще 12 учасників були включені до другої частини дослідження.</p>

	<p>У першій групі жоден учасник не вибув, всі 8 учасників завершили дослідження відповідно до плану. У другій групі один учасник вибув на 7-й день (BAУ 73-6327 + 200 мг CsA) через побічні ефекти; інші 11 учасників завершили дослідження, як і планувалося, хоча 1 учасник пропустив контрольну оцінку після дослідження.</p> <p>Середній вік 8 чоловіків європейської раси, включених в Частину 1, становив 31,9 роки (діапазон: від 23 до 45 років). В середньому вони були зростом 180,0 см (від 168 до 187 см) і важили 84,4 кг (від 72 до 105 кг). Середній вік 12 чоловіків європейської раси, включених в Частину 2, становив 32,1 роки (діапазон: від 20 до 45 років), середній зріст і вага становили 175,1 см (діапазон: від 166 до 195 см) і 78,8 кг (діапазон: від 65 до 105 кг).</p>
20. Результати ефективності	<p>Популяція ФК була визначена як учасники без серйозних відхилень від протоколу, у яких були доступні відповідні фармакокінетичні параметри для аналізу.</p> <p>У жодного з випробовуваних не було серйозних відхилень від протоколу. У всіх 8 учасників Частини 1 ФК параметри були доступні для аналізу впливу 80 мг BAУ 73-6327 два рази на добу на ФК 50 мг CsA, і впливу 50 мг CsA на ФК 80 мг BAУ 73-6327 два рази на добу. У всіх 12 учасників з Частини 2 ФК параметри були доступні для аналізу впливу 200 мг CsA на ФК 40 мг BAУ 73-6327 2 рази на добу, і у 11 учасників були дані ФК для аналізу впливу 50 мг CsA на ФК 40 мг BAУ 73- 6327 два рази на добу.</p>

Фармакокінетика

Вплив BAY 73-6327 на ФК CsA:

Середні геометричні концентрації CsA в крові (лінійно-логірифічна шкала, N = 8)



Концентрації CsA в крові були вищими після спільного застосування з BAY 73-6327, ніж після лікування лише CsA.

Результати ANOVA для первинних параметрів ФК CsA

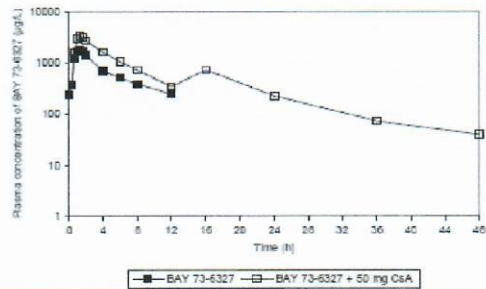
	Порівняння	Розрахункове відношення	90% ДІ	p-величина
AUC0-4 [год*нг/мл]	BAY 73-6327+CsA / тільки CsA	1,731	[1,580, 1,808]	<0,0001
AUC0-inf [год*нг/мл]	BAY 73-6327+CsA / тільки CsA	1,757	[1,607, 1,921]	<0,0001
Cmax [нг/мл]	BAY 73-6327+CsA / тільки CsA	1,375	[1,244, 1,519]	0,0005

Було виявлено статистично значущий вплив 80 мг BAY 73-6327 два рази на добу на фармакокінетику разової дози CsA. Розрахункові відношення для порівняння BAY 73-6327 + CsA / тільки CsA для AUC0-4, AUC0-inf і Cmax становили 1,731, 1,757 і 1,375 відповідно.

Вплив CsA на ФК BAY 73-6327 в рівноважному стані:

Частина 1:

Середні геометричні концентрації BAY 73-6327 в крові (лінійно-логірифічна шкала, N=8)



Концентрації BAY 73-6327 в плазмі крові були вищими після супутнього застосування з CsA, ніж після лікування одним BAY 73-6327.

Результати ANOVA для первинних параметрів ФК BAY 73-6327

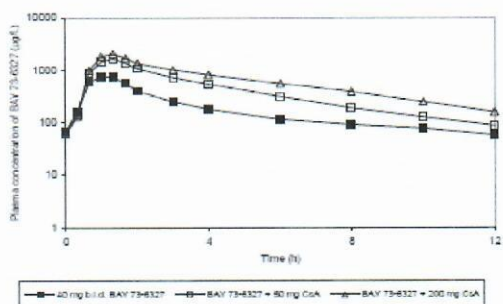
Параметр	Порівняння	Розрахункове відношення	90% ДІ	p-величина
AUC0-12 [год*нг/мл]	BAY 73-6327 80 мг двічі на добу з CsA 50 мг / тільки BAY 73-6327	1,895	[1,781,2,016]	<0,0001
Cmax [нг/мл]	BAY 73-6327 80 мг двічі на добу з CsA 50 мг / тільки BAY 73-6327	1,723	[1,542, 1,925]	<0,0001

AUC0-12 (забір крові зазвичай проводиться за 3 хвилини до вечірньої дози, це не враховувалося)

Також спостерігався статистично значущий вплив одночасної разової дози CsA на фармакокінетику BAY 73-6327. Розрахункові відношення для порівняння BAY 73-6327 80 мг 2 рази на добу з 50 мг CsA / тільки BAY 73-6327 для AUC0-12 і Cmax становили 1,895 і 1,723, відповідно.

Частина 2:

Середні геометричні концентрації BAY 73-6327 в крові (N=12 для BAY 73-6327 та BAY 73-6327 + 200 мг CsA, N=11 для BAY 73-6327 + 50 мг CsA, лінійно-логіарифмічна шкала)



Концентрації BAY 73-6327 у плазмі крові були вищими після одночасного застосування з CsA, ніж після лікування лише BAY 73-6327. Ефект був вищим після 200 мг CsA, ніж після 50 мг CsA.

Результати ANOVA для параметрів ФК BAY 73-6327 (Частина 2)

Параметр	Порівняння	Розрахункове відношення	90% ДІ	p-величина
AUC _{0-t} [год*нг/мл]	BAY 73-6327 40 мг двічі на добу з CsA 50 мг / тільки BAY 73-6327	2,302	[1,985, 2,669] [2,920, 3,892]	<0,0001 <0,0001
	BAY 73-6327 40 мг двічі на добу з CsA 200 мг / тільки BAY 73-6327	3,371		
C _{max} [нг/мл]	BAY 73-6327 40 мг двічі на добу з CsA 50 мг / тільки BAY 73-6327	2,100	[1,876, 2,349] [2,393, 2,976]	<0,0001 <0,0001
	BAY 73-6327 40 мг двічі на добу з CsA 200 мг / тільки BAY 73-6327	2,669		

AUC_{0-t} ≈ AUC₀₋₁₂ (забір крові зазвичай проводився за 5 хвилин до вечірньої дози)

Спостерігався статистично значущий вплив одночасної разової дози CsA на фармакокінетику BAY 73-6327. Розрахункові відношення для порівняння BAY 73-6327 40 мг 2 рази на добу з 50 мг CsA / тільки BAY 73-6327 для AUC_{0-t} і C_{max} становили 2,302 і 2,100, відповідно, і вище для порівняння BAY 73-6327 40 мг два рази на добу з 200 мг CsA / тільки BAY 73-6327 (3,371 для AUC_{0-t} і 2,669 для C_{max}).

Ніякого зв'язку між AUC BAY 73-6327 та досліджуваними генотипами не спостерігалось.

21. Результати безпеки

Всі 8 учасників Частини 1 і всі 12 учасників Частини 2 отримували лікування досліджуваним препаратом і пройшли мінімум одне оцінювання після лікування і, таким чином, були придатні для популяції безпеки.

Серйозних небажаних явищ або смертей не було, один учасник (частина 2) вибув з дослідження через небажані явища (тахікардія і підвищення ферментів печінки).

Повторні пероральні дози 80 мг BAY 73-6327 два рази на добу протягом 7 днів добре переносилися. В цілому 2 з 8 (25,0%) учасників Частини 1 повідомили про 4 небажані реакції: учасник 002 повідомив про 2 небажані реакції після лікування тільки CsA (нудота, головний біль) і 1 небажане явище після лікування тільки BAY 73-6327 (ниркова біль), учасник 001 повідомив про одне небажане явище після BAY 73-6327 (запаморочення). Після комбінованого лікування 80 мг BAY 73-6327 два рази на добу і 50 мг CsA (коли спостерігалися найвищі концентрації BAY 73-6327 в плазмі крові) побічних ефектів не було. Всі побічні ефекти були легкого ступеня тяжкості, і пройшли без будь-якого лікування.

За винятком головного болю, все побічні ефекти розглядалися дослідником як пов'язані з прийманням препарату.

В цілому 10 з 12 (83,3%) пацієнтів Частини 2 повідомили про 36 небажаних явищ: про 11 небажаних явищ повідомили 7 пацієнтів (58,3%) після лікування тільки ВАУ 73-6327, про 6 небажаних явищ повідомили 4 пацієнта (36,4%) після приймання ВАУ 73-6327 + 50 мг CsA, і про 19 небажаних явищ повідомили 9 пацієнтів (75,0%) після приймання ВАУ 73-6327 + 200 мг CsA.

При порівнянні небажаних явищ з можливим зв'язком з досліджуваним препаратом, частота небажаних явищ була аналогічною після приймання тільки ВАУ 73-6327 та ВАУ 73-6327 + 50 мг CsA (25,0% і 18,2% суб'єктів), і значно вище після приймання ВАУ 73-6327 + 200 мг CsA (75,0%).

Біль в животі і припливи були найбільш частими побічними ефектами, які здебільшого спостерігалися після лікування ВАУ 73-6327 + 200 мг CsA (1 учасник відчував біль в животі після лікування тільки ВАУ 73-6327). Обидва небажаних явища є відомими побічними реакціями для CsA, і навіть більш вірогідні після прийому дози 200 мг CsA, оскільки концентрації CsA в плазмі були підвищені при спільному застосуванні з ВАУ 73-6327.

В цілому, більшість небажаних явищ (28 з 40, 70%) були розцінені дослідником як пов'язані з лікарським засобом в Частинах 1 і 2. За винятком 3 небажаних явищ, які були помірними, все небажані явища були легкого ступеня тяжкості. Всі небажані явища пройшли без ускладнень. У двох випробовуваних було відзначено збільшення показників функції печінки. Уже під час скринінгу учасник Х006 (частина 1) демонстрував граничні значення АЛТ і гамма-ГТ. Починаючи з 4-го дня, рівні АЛТ і ГЛДГ перевищували верхню межу норми. Найвищі значення спостерігалися на 6-й день (7-й день був останнім днем лікування) вранці, коли АЛТ приблизно в 2,4 рази перевищувала верхню межу норми, а ГЛДГ - приблизно в 1,9 рази. АЛТ залишалася на тому ж рівні, а рівень ГЛДГ лише незначно знизився до 9-го дня. Обидва значення повернулися до норми при обстеженні після дослідження (ГЛДГ) або при остаточному контролі через 12 днів після обстеження після дослідження (АЛТ).

У учасника 015 (частина 2) перші значення АЛТ і ГЛДГ вище верхньої межі норми були виявлені на 4-й день. Найвищі значення спостерігалися на 7-й день вранці з АЛТ приблизно в 1,9 рази вище верхньої межі норми, і ГЛДГ - приблизно в 2,4 разів вище.

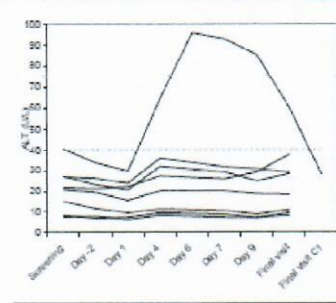
Після цього застосування препарату було припинено. Обидва параметри повернулися до нормальних значень під час обстеження після дослідження.

Ніяких клінічно значущих змін, пов'язаних з часом або ліками, для інших лабораторних показників не спостерігалось.

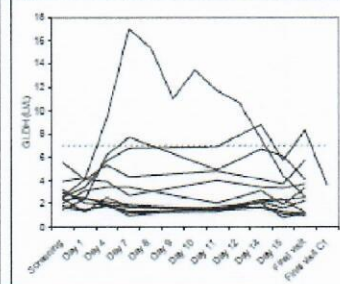
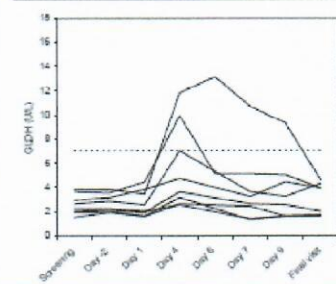
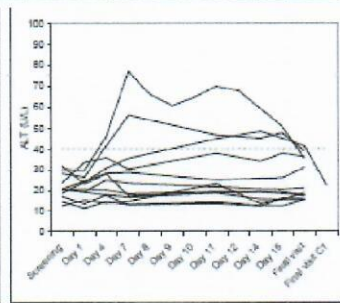
Підвищення активності печінкових ферментів, що спостерігається в учасника X1015, розглядалось дослідником як клінічно значне і пов'язане з ліками.

Оскільки динаміка у обох учасників була однаковою (у обох учасників збільшення почалося на 4-й день лікування ВАУ 73-6327), необхідно враховувати взаємозв'язок з ВАУ 73-6327. На наступному малюнку показані індивідуальні динаміки для АЛТ і ГЛДГ.

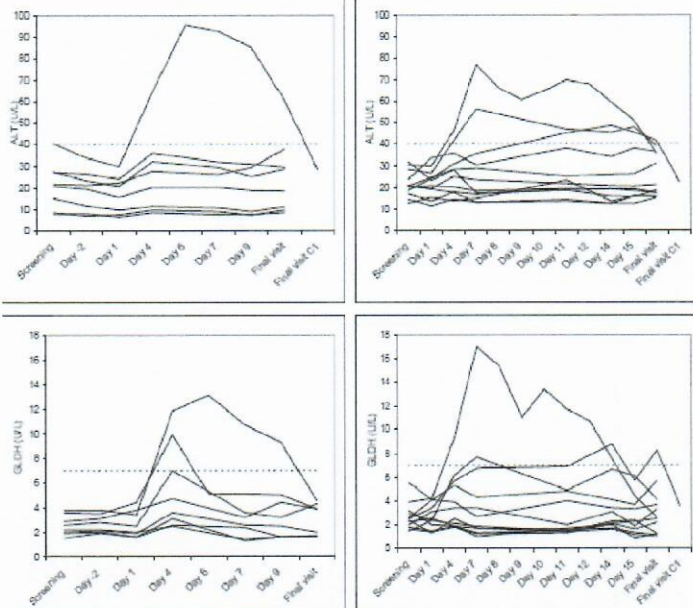
Індивідуальні значення АЛТ і ГЛДГ
Частина 1



Частина 2



Основні фізіологічні показники і параметри ЕКГ не виявили змін, пов'язаних з часом або лікарськими препаратами. Хоча спостережувана тахікардія (присутня вже під час скринінгу (90 ударів в хвилину), що збільшилася до максимальних 119 ударів в хвилину через 4 дні після останньої дози лікування) в учасника 015 розглядалася дослідником як пов'язана з лікарським засобом, експерт, який консультував, не виявив патологічних змін і пояснив результат нервозністю.

	<p>Індивідуальні значення АЛТ і ГЛДГ</p> <p>Частина 1</p> <p>Частина 2</p> 
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Було виявлено статистично значущий вплив 80 мг ВАУ 73-6327 два рази на добу на фармакокінетику разової дози 50 мг CsA. AUC₀₋₁₂ і C_{max} CsA збільшувалися після застосування ВАУ 73-6327 приблизно в 1,8 і 1,4 рази, відповідно, в порівнянні з застосуванням тільки CsA. • Також спостерігався статистично значущий вплив одночасного застосування разової дози CsA на фармакокінетику ВАУ 73-6327. У частині 1 AUC і C_{max} в рівноважному стані після застосування 80 мг ВАУ 73-6327 два рази на добу збільшувалися після одночасного прийому разової дози 50 мг CsA в 1,9 і 1,7 рази, відповідно, в порівнянні з застосуванням тільки ВАУ 73-6327. Цей результат був підтверджений в Частини 2, де збільшення разової дози CsA до 200 мг привело до посилення впливу на експозицію ВАУ 736327 (після лікування повторної дозою 40 мг ВАУ 73-6327 два рази на добу) в порівнянні з застосуванням разової дози 50 мг CsA.

Однак слід зазначити, що 4-кратне збільшення дози CsA дійсно призвело до нелінійного, тобто непропорційного збільшення впливу CsA на експозицію BAY 73-6327: AUC і Cmax BAY 736327 збільшилися в 2,3 і 2,1 рази, відповідно, після спільного застосування 50 мг CsA, і в 3,4 і 2,7 рази, відповідно, після спільного застосування 200 мг CsA. Додатково виконана оцінка ФК на основі двухкомпаратментної моделі показала тенденції, але не забезпечила будь-якого надійного подальшого розуміння можливого механізму взаємодії.

Безпека

- Багаторазові дози 80 мг BAY 73-6327 два рази на добу переносилися добре. Повідомлялося всього про 2 побічні реакції після лікування тільки BAY 73-6327. Після комбінованого лікування BAY 73-6327 і CsA побічних ефектів не було, хоча експозиція BAY 73-6327 збільшилася протягом цього періоду. Це вказує на те, що дози вище 80 мг BAY 73-6327 два рази на добу можуть добре переноситися.
- Повторна пероральна доза 40 мг BAY 73-6327 два рази на добу, що застосовується протягом 14 днів з супутнім прийманням 50 і 200 мг CsA на 7 і 14 дні в рандомізованому порядку, добре переносилася. Частота небажаних явищ, пов'язаних з лікарськими препаратами, була аналогічною після застосування тільки BAY 73-6327 і разом з 50 мг CsA (25,0% і 18,2% відповідно), але збільшувалася після застосування BAY 73-6327 і 200 мг CsA. Більшість цих додаткових НЯ, швидше за все, відносяться до лікування CsA (оскільки вони відомі для цього препарату, і оскільки експозиція CsA збільшується після спільного застосування BAY 73-6327).
- У 2 пацієнтів спостерігалось помірне оборотне підвищення показників функції печінки (здебільшого АЛТ і ГЛДГ). Ніяких інших клінічно значущих змін лабораторних параметрів, пов'язаних з часом або лікарськими препаратами, не спостерігалось.
- Основні фізіологічні показники і параметри ЕКГ не демонструвати змін, пов'язаних з часом або лікарськими препаратами.

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)



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

Додаток 30

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження підвищення дози у здорових чоловіків для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики пероральних разових доз АІС001 - досліджуваного лікарського засобу проти ЦМВ людини.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 14 січня 2008 року по 25 травня 2008 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 32 Фактична: 48
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: Оцінити безпеку і переносимість зростаючих разових доз АІС001 у здорових чоловіків з метою охарактеризувати дозозалежний профіль небажаних явищ, за можливості, визначити небажані явища, що обмежують дозу, і, за можливості, визначити максимально переносиму дозу (МПД).</p> <p>Вторинна мета: Оцінити дозозалежну фармакокінетику (ФК) разової дози АІС001, а також метаболітів М1 і М7.</p>

11. Дизайн клінічного випробування	<p>Випробування було проведене як подвійне сліпе (в межах груп дозування), плацебо-контрольоване рандомізоване, з паралельними групами і разовими зростаючими пероральними дозами АІС001.</p> <p>Дизайн припускав, що в це випробування будуть включені не більше чотирьох груп учасників. Поправкою 3 дослідження було розширено на 4 додаткові групи. Фактично, отримували лікування тільки дві додаткові групи. Кожна група складалася з восьми учасників, з яких шість учасників отримували разову дозу АІС001, і два учасники отримували плацебо.</p> <p>Заплановані і фактично отримані дози становили 120 мг, 160 мг, 200 мг, 240 мг, 280 мг і 320 мг АІС001. Після скринінгового обстеження придатних учасників попросили повернутися в випробувальний центр за день до отримання дози. Учасники залишалися госпіталізованими принаймні до 96 годин після отримання дози. Протягом цього періоду регулярно проводились забір крові на ФК, оцінка основних фізіологічних показників, результатів ЕКГ та лабораторних параметрів безпеки.</p> <p>Перш ніж перейти до наступної більш високої дози, були проаналізовані дані попередньої групи, включаючи ФК оцінку експозиції АІС001 і всебічну оцінку безпеки. Дозування продовжували тільки в тому випадку, якщо спонсор і дослідник вважали наступну дозу безпечною.</p>
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки у віці від 18 до 45 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Дозування: 120 мг, 160 мг, 200 мг, 240 мг, 080 мг і 320 мг (відповідну кількість таблеток по 20 мг) АІС001 на людину.</p> <p>Спосіб застосування: пероральне приймання натщесерце.</p> <p>Номер серії: ВХ0284S</p> <p>Дозу АІС001 вводили одноразово приблизно о 8 годині ранку (після періоду голодування не менше 10 годин) в День 1 з 240 мл (350 мл для учасників в групі 280 і 320 мг) негазованої води кімнатної температури.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо: кількість відповідних таблеток, як для активного лікування</p> <p>Спосіб застосування: пероральне приймання натщесерце.</p> <p>Номер серії: ВХ0297В</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <p>Зразки крові для визначення концентрації АІС001 у плазмі крові відбирали перед дозою і через 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 та 96 годин після дозування.</p>

	<p>Сечу збирали протягом 96 годин після дозування. Інтервали відбору зразків становили 0-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-36, 36-48, 48-72 і 72-96 годин після дозування. Концентрації АІС001 були виміряні за допомогою FOCUS з використанням валідованого методу ВЕРХ-МС/МС. Концентрації метаболітів не визначались через відсутність еталону.</p> <p>Були розраховані наступні параметри ФК: максимальна концентрація в плазмі (C_{max}), час появи C_{max} (t_{max}), нормалізована за дозою C_{max} (C_{max}/D), площа під кривою концентрація-час від нуля до часу t_{last}, останньої концентрації, яка піддається кількісній оцінці ($AUC_{0-t_{last}}$) і нормалізована $AUC_{0-t_{last}}$ ($AUC_{0-t_{last},norm}$), скоригована з урахуванням маси тіла учасника, AUC від нуля до нескінченності (AUC_{0-inf}), також скоригована з урахуванням дози (AUC_{0-inf}/D) і маси тіла ($AUC_{0-inf,norm}$), уявний кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$), уявний загальний кліренс плазми (CL/f), середній час утримання (MRT), кількість, що виводиться протягом 96 годин (A_e) і нирковий кліренс (CL_{ren}).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Артеріальний тиск і частоту пульсу вимірювали до введення дози і через регулярні інтервали до 48 годин після введення дози і до виписування через 96 годин після введення дози. ЕКГ реєстрували перед дозою, а також через 2, 12 і 24 години після приймання препарату і перед виписуванням. Лабораторні параметри безпеки оцінювали в День -1, через 24 години після приймання препарату і перед виписуванням. Обмежені біохімічні параметри були визначені в День 1 перед введенням дози в учасників груп 5 і 6. Небажані явища (НЯ) виявлялися протягом всього періоду випробування.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика: Концентрації в плазмі і фармакокінетичні параметри були узагальнені описово. Пропорційність дозі для AUC_{0-inf} і C_{max} досліджували з використанням моделі статистичної потужності. Для нормованих за дозою значень, AUC_{0-inf}/D і C_{max}/D, застосовувалася модель ANOVA за логарифмічною шкалою, що включає «дозу» в якості фіксованого ефекту (класифікаційна змінна).</p> <p>Безпека: Використовували описову статистику.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Спочатку планувалося, що в цьому випробуванні буде брати участь не більше 32 учасників. Додаткові групи дози були включені після поправки.</p> <p>Фактично 48 учасників були включені в шість груп дози. Всі учасники отримали дозу і надали достатньо даних для аналізу ФК, таким чином, всі вони були включені в популяцію безпеки і ФК. Після першої експозиції 120 мг АІС001 один учасник піддався повторній експозиції через дуже низькі концентрації в плазмі крові у порівнянні з усіма іншими учасниками в цій групі дози.</p>

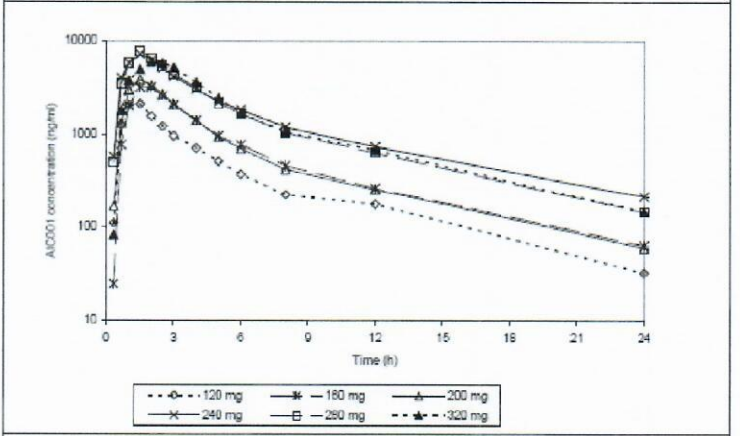
Для трьох учасників було задокументоване передчасне припинення участі: один учасник з групи 240 мг AIC001 не повернувся для другого незапланованого відвідування через контроль високого значення АЛТ при подальшому спостереженні, але він отримав всі заплановані оцінки. Інший учасник в цій групі дози покинув клініку ввечері 2-го дня (через 34 години після введення дози) з особистих причин; він пропустив оцінки випробування в дні 3 і 4, але прийшов на регулярне обстеження подальшого спостереження вранці 5-го дня. Один учасник з групи плацебо також покинув клініку ввечері 2-го дня (через 34 години після введення дози) з особистих причин; він приїжджав амбулаторно на оцінку випробування в Дні 3, 4 і 5.

Середній вік 48 чоловіків європейської раси становив 34,1 роки (від 20 до 45 років). В середньому вони важили 78,50 кг (діапазон: від 62,0 до 111,0 кг) і мали індекс маси тіла (ІМТ) 24,48 кг/м² (діапазон: від 20,7 до 28,0 кг/м²).

20. Результати ефективності

Фармакокінетика
 AIC001 швидко абсорбувався, вже через 20 хвилин після введення дози у всіх учасників концентрація AIC001 в плазмі була вище НМКВ. Найвищі геометричні середні концентрації спостерігалися через від 1,5 (дози від 120 до 280 мг) до 2 годин (доза 320 мг) після дозування. Через 96 годин після введення дози концентрація AIC001 все ще була вище НМКВ у всіх учасників, крім двох (нижче НМКВ в одного учасника після 160 мг, а в іншого після 280 мг). Збільшення середньої геометричної концентрації AIC001 в плазмі не було пропорційне дозі AIC001:

Середні геометричні концентрації AIC001 у плазмі крові до 24 годин після дозування (логарифмічно-лінійна шкала)



Збільшення експозиції (AUC) і C_{max}, що перевищують пропорційне, спостерігалося до дози AIC001 240 мг. Після введення 280 і 320 мг як AUC, так і C_{max} більше не збільшувалися в порівнянні зі значеннями, отриманими після введення 240 мг AIC001.

Хоча профіль безпеки 320 мг дозволяв подальше підвищення дози, випробування було зупинено після введення цієї дози, оскільки подальшого збільшення експозиції від введення більш високих доз не очікувалося.

Резюме фармакокінетичних параметрів AIC001

Параметр		120 мг N=6	160 мг N=6	200 мг N=6	240 мг N=6	280 мг N=6	320 мг N=6
AUC _{0-inf} [нг*год./мл]	Геом. середнє	9434	16596	16849	39440	37127	36144
	Геом. CV	28,1	12,7	19,4	33,2	55,9	38,3
C _{max} [нг/мл]	Геом. середнє	2328	3986	4338	7453	8195	7025
	Геом. CV	46,7	11,8	13,4	29,0	37,8	37,9
t _{max} [год.]	Медіана	1,25	1,50	1,50	1,50	1,50	2,25
	Мін-Макс	1,0-1,5	1,0-2,0	1,0-2,5	1,0-2,0	1,0-1,5	1,0-3,0
	Геом. середнє	9,56	11,9	10,0	9,90	9,31	9,81
t _{1/2} [год.]	Геом. середнє	9,56	11,9	10,0	9,90	9,31	9,81
	Геом. CV	34,4	23,8	29,0	27,0	27,6	19,2

Геом. = геометричне, Мін = мінімум, Макс = максимум

Порівняння відношень для нормалізованих за дозою AUC_{0-inf} і C_{max} показало, що AUC_{0-inf} і C_{max} не демонструють пропорційного дозі збільшення. Крім того, статистичний аналіз AUC_{0-inf} і C_{max} показав, що фармакокінетика AIC001 в дослідженому діапазоні від 120 до 320 мг не була пропорційною дозі. Кутові коефіцієнти становили 1,502 для AUC_{0-inf} і 1,252 для C_{max}.

Статистичний аналіз пропорційності дозі (модель статистичної потужності)

Параметр	Кутовий коефіцієнт	Довірчий інтервал
AUC _{0-inf}	1,502	1,133-1,872
C _{max}	1,252	0,920-1,585

Середній час C_{max} (t_{max}) становило від 1,25 до 1,5 годин для доз від 120 до 280 мг AIC001; довша медіана t_{max} 2,25 години спостерігалася після застосування 320 мг AIC001. Середнє геометричне уявного кінцевого періоду напіввиведення коливалось від 9,31 до 11,0 годин, незалежно від доз.

Кількість AIC001, що виділяється з сечею, була незначною: при оцінці частки дози, виведеної із сечею, вона збільшилася з 0,17% від дози 120 мг до 0,38% і 0,37% від дози 240 і 280 мг, відповідно, і склала лише трохи менше (0,35%) для дози 320 мг. Нирковий кліренс знаходився в діапазоні від 0,37 (120 мг) до 0,52 мл/хв (320 мг).

21. Результати безпеки

Серйозних небажаних явищ або смертей не було, жоден учасник не вибув з дослідження через небажані явища. В цілому 11 з 36 (30,6%) учасників повідомили про 15 небажаних явищ, що виникають при лікуванні (ВЛНЯ) після застосування AIC001, а 2 з 12 (16,7%) учасників повідомили про два небажані явища після приймання плацебо. Все ВЛНЯ були помірної інтенсивності і вирішилися без будь-якого лікування, за винятком болю в спині середньої тяжкості, про яку повідомив учасник X, який лікувався парацетамолом.

	<p>Головний біль була найбільш частим ВЛНЯ, про який повідомляли вісім учасників після застосування АІС001 (три учасники після прийому 120 мг, двоє учасників після прийому 160 і 280 мг, один учасник після прийому 320 мг) і два учасники після прийому плацебо. Про решту ВЛНЯ повідомили у іншого учасника.</p> <p>В загалом, більшість ВЛНЯ (14 з 17, 82%) були розцінені дослідником як пов'язані з лікарським засобом. Всі ВЛНЯ пройшли без ускладнень.</p> <p>Лабораторні параметри безпеки були в основному нормальними і не засвідчили клінічно значущих змін, що залежать від часу або дози. Зокрема, ніяких клінічно значущих змін не спостерігалось для функціональних проб печінки або активності ліпази. Основні фізіологічні показники і параметри ЕКГ не виявили клінічно значущих змін, пов'язаних з часом або дозою.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> Статистичний аналіз AUC_{0-inf} та C_{max} показав, що фармакокінетика АІС001 у досліджуваному діапазоні від 120 до 320 мг не була пропорційною дозі. При збільшенні дози зі 120 до 240 мг спостерігалось надмірно велике збільшення. Застосування 280 та 320 мг додатково не збільшувало AUC та C_{max} порівняно зі значеннями, отриманими після застосування 240 мг АІС001. Таким чином, 240 мг представляють собою максимальну абсорбовану дозу таблетованої форми АІС001, використаної в цьому дослідженні. Середній час C_{max} (t_{max}) збільшувалася із збільшенням доз з 1,25 години після застосування 120 мг до 2,25 години після застосування 320 мг АІС001, що вказує на зниження швидкості абсорбції зі збільшенням доз. Середній геометричний час кінцевого періоду напіввиведення у плазмі крові варіювався від 9,31 до 11,0 годин, незалежно від доз. Кількість АІС001, що виділяється із сечею, була незначною. Нирковий кліренс знаходився в діапазоні від 0,37 до 0,52 мл/хв. <p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> Одноразові пероральні дози від 120 до 320 мг АІС001 були безпечними та добре переносились. Максимальна переносима доза не може бути визначена. Специфічного профілю небажаних явищ АІС001 не спостерігалось, і небажаних явищ, що обмежують дозу, виявити не вдалося. Лабораторні параметри безпеки, основні фізіологічні показники і параметри ЕКГ не виявили клінічно значущих змін, пов'язаних з часом або дозою.

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів



Маковей О.О.
(П.І.Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтуйте
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове дослідження з відкритою етикеткою з вивчення взаємодії перорального прийому 80 мг АІС001 два рази на добу і разової пероральної дози 5 мг такролімусу.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	З 22.07.2008р. до 26.08.2008р.
8. Країни, де проводилося клінічне	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 16 Фактична: 16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: Оцінити вплив дози 80 мг АІС001 2 рази на добу на фармакокінетику разової дози 5 мг такролімусу.</p> <p>Вторинна мета: Оцінити вплив разової дози 5 мг такролімусу на фармакокінетику в рівноважному стані після дози 80 мг АІС001 2 рази на добу.</p>

	Оцінити безпеку і переносимість таблетки (таблеток) АІС001 при прийманні з разовою дозою такролімусу або без неї.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження проводили з використанням одноцентрового, нерандомізованого дизайну з відкритою етикеткою, двома терапіями і однією послідовністю прийому порівнюваних препаратів.</p> <p>Всі досліджувані отримали разову пероральну дозу 5 мг такролімусу в День 1, і зразки крові були взяті протягом 168 годин після введення дози (день 8, до початку прийому АІС001) для оцінки фармакокінетичного (ФК) профілю такролімусу. Вісімдесят (80) мг АІС001 два рази на добу вводили з ранку 8-го дня і далі протягом 11 днів (остання доза вводилася ввечері 18-го дня). На 12-й день була введена ще одна разова доза 5 мг такролімусу. Зразки крові для визначення АІС001 відбиралися в межах інтервалу між прийомами препаратів, тобто, 12 годині в Дні 11 і 12. Зразки крові для визначення такролімусу відбирали до 168 годин після другого введення такролімусу (тобто, до ранку 19-го дня).</p>
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки у віці від 18 до 45 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Доза: 80 мг АІС001 двічі на добу</p> <p>Спосіб застосування: перорально; номер серії: ВХ0284S (таблетка 20 мг)</p> <p>АІС001 приймали двічі на добу приблизно о 8:00 і 20:00 (обидва приймання виконувалися натщесерце) з 8 по 18 дні з 240 мл негазованої води кімнатної температури.</p> <p>Доза: разова доза 5 мг такролімусу (Програф™, Астеллас Фарма)</p> <p>Спосіб застосування: перорально; номер серії: 5D5004E</p> <p>Такролімус приймали одноразово з 240 мл негазованої води вранці в День 1 і День 12 відразу після введення АІС001.</p> <p>Тривалість лікування: приймали 80 мг АІС001 два рази на добу протягом 11 днів (дні з 8 по 18); разова доза 5 мг такролімусу приймалася двічі (День 1 і День 12).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика:

	<p>Зразки крові для визначення плазмових концентрацій AIC001 збирали у дні 8-10 перед введенням кожної ранкової та вечірньої дози, а також у День 11 та День 12 перед дозою та через 0,25, 0,50, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10 і 12 годин після ранкової дози.</p> <p>Зразки крові для визначення концентрації такролімусу в цільній крові збирали в День 1 і День 12 перед введенням дози і через 0,25, 0,50, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144 і 168 годин після нього. Концентрації AIC001 і такролімусу вимірювали за допомогою FOCUS з використанням валідованих методів ВЕРХ-МС/МС.</p> <p>Параметрами ФК, які повинні бути отримані для такролімусу, були: площа під кривою залежності концентрації в крові від часу до нескінченності (AUC_{0-inf}) і до останньої вимірюваної концентрації в крові ($AUC_{0-tlast}$), максимальна спостережувана концентрація в плазмі (C_{max}), час до C_{max} (T_{max}), уявний кліренс (CL/f), кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) і об'єм розподілу (Vz/f).</p> <p>Параметрами ФК, які повинні бути отримані для AIC001, були: AUC в рівноважному стані для інтервалу між прийомами препаратів ($AUC_{SS,\tau}$), максимальна спостережувана концентрація в плазмі в рівноважному стані ($C_{max,SS}$), час $C_{max,SS}$ в інтервалі між прийомами препаратів ($T_{max,SS,\tau}$), уявний кліренс (CL/f), об'єм розподілу (Vz/f).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Артеріальний тиск (систоличний та діастолічний) і частота пульсу були виміряні, і ЕКГ в 12 відведеннях була записана під час обстеження до і після випробування, в перший день перед введенням дози і через 4 і 12 годин після введення дози, в дні 8-10 і 13 -18 перед введенням і через 2 години після кожного прийому, на 11 і 12 дні перед введенням, і через 1, 2, 4, 12 годин після ранкового прийому, на 12 день додатково через 14 годин після ранкового прийому, і на 19 день перед дозою і через 1, 2, 4, 12, 24, 36, 48, 72 години після приймання препарату.</p> <p>Повний медичний огляд проводився під час скринінгу і під час обстеження після випробування. Короткий медичний огляд був проведений в День -1 і перед випискою з відділення центру на 22 день.</p> <p>Зразки крові для гематології, біохімії, а також зразки сечі для аналізу сечі збирали на обстеженнях до та після випробування, та вранці в Дні -1, 5, 8, 12, 15 та 22.</p> <p>Побічні явища (ПЯ) реєстрували протягом усього періоду дослідження.</p>

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Фармакокінетика: Концентрації в плазмі і параметри ФК були підсумовані описово. Для порівняння C_{max} і AUC_{0-inf} такролімусу в 1-й день (такролімус приймався окремо) і в 12-й день (такролімус приймався при рівноважному стані AIC001) була використана модель ANOVA (дисперсійний аналіз) з «досліджуваним» як випадковим ефектом, і «терапією» - як фіксованим. Цю ж модель використовували для порівняння AUC_{SS}, T і C_{max}, SS AIC001, взятих з Дня 11 (AIC001 приймався окремо) і Дня 12 (AIC001 приймався разом з такролімусом).</p> <p>Безпека: Для всіх параметрів використовували описову статистику.</p>
<p>19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Для цього дослідження було заплановано шістнадцять досліджуваних, і 16 досліджуваних було включено в нього. Чотирнадцять досліджуваних завершили дослідження, як і планувалося. Двоє досліджуваних вибули передчасно: один досліджуваний був виключений на 11-й день з-за побічних ефектів (високий рівень печінкових ферментів), а інший досліджуваний був виключений на 9-й день через СПЯ (госпіталізація через інфекцію сечовивідних шляхів з простатитом).</p> <p>Всі 16 досліджуваних були включені в популяцію безпеки. Популяція ФК складалася з 14 досліджуваних, оскільки обидва виключені досліджувані не отримали другу дозу такролімусу і, таким чином, не були включені в популяцію ФК.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетика Вплив AIC001 на ФК такролімусу</p>

Середні геометричні концентрації такролімусу в крові (популяція ФК)

Резюме фармакокінетичних параметрів такролімусу (популяція ФК)

Параметр	День 1 (тільки такролімус)			День 12 (такролімус при рівноважному стані AIC001 80 мг двічі на добу)		
	Геом. серед	Геом. КВ	Діапазон	Геом. серед	Геом. КВ	Діапазон
AUC _{Co-flasI} (нг*год/мл)	159	106,8%	12,6-385	347	57,9%	115-766
AUC _{0-inf} (нг*год/мл)	273	32,3%	164-417	432	44,8%	157-822
C _{max} (нг/мл)	22,5	66,6%	3,74-42,0	38,1	25,6%	22,5-54,9
T _{max} (год)	1,25*	НЗ	0,750-2,00	1,25*	НЗ	0,750-3,00
t _{1/2}	42,0	14,4%	35,2-60,1	44,8	19,4%	36,1-69,8
CL/f (мл/хв)	351	40,4%	200-690	210	51,1%	101-547
Vz/f (л)	1277	48,8%	673-3589	813	41,6%	427-1789

* медіана; Геом. – геометричне/геометричний; НЗ = не застосовується

Експозиція такролімусу була вище після одночасного прийому AIC001 в рівноважному стані. Середнє геометричне значення AUC_{0-inf} і C_{max} було приблизно в 1,6-1,7 рази вище після прийому такролімусу разом з AIC001 (AUC_{0-inf} 432 нг*год/мл і C_{max} 38,1 нг/мл) у порівнянні з прийомом тільки такролімусу (AUC_{0-inf} 273 нг*год/мл і C_{max} 22,5 нг/мл). Медіана T_{max} склала 1,25 години для обох варіантів прийому; кінцевий період напіврозпаду-виведення такролімусу був аналогічним: 42,0 години після терапії тільки такролімусом і 44,8 години після терапії такролімусом в рівноважному стані AIC001.

На 12-й день, після одночасної терапії такролімусом і AIC001 в рівноважному стані, AUC_{0-inf} і C_{max} були статистично значно вище, ніж після терапії тільки такролімусом. Розрахункові відношення були 1,7785 для AUC_{0-inf} і 1,6967 для C_{max}. Різниця в T_{max} не було.

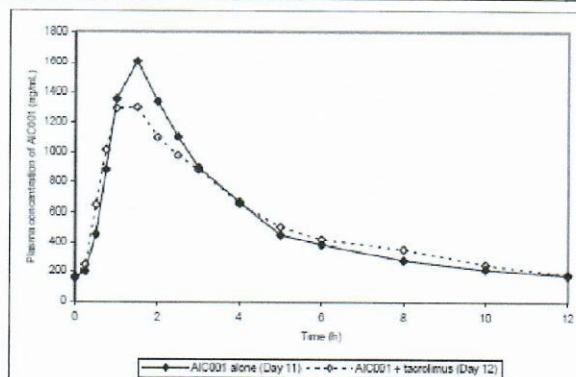
Статистичний аналіз параметрів ФК такролімусу: відмінності середніх значень, отриманих методом найменших квадратів (популяція ФК)

Параметри	Порівняння	Розрахункові відношення	Стандартна помилка	90% Довірчий інтервал
AUC _{0-inf}	День 12 / День 1	1,7785	1,1040	(1,4834, 2,1323)
C _{max}		1,6967	1,1748	(1,2755, 2,2571)

Чіткого взаємозв'язку між генотипом/передбачуваним фенотипом та відношеннями AUC_{0-inf} та C_{max} для такролімусу, що вводиться у рівноважному стані AIC001/лише такролімусу, не спостерігалось.

Вплив такролімусу на ФК AIC001

Середні геометричні концентрації AIC001 у плазмі крові до 12 годин після введення дози (популяція ФК)



Резюме фармакокінетичних параметрів AIC001 (популяція ФК)

Параметр	День 11 (тільки AIC001 80 мг двічі на добу)			День 12 (AIC001 80 мг двічі на добу разом з такролімусом)		
	Геом. середнє	Геом. КВ	Діапазон	Геом. середнє	Геом. КВ	Діапазон
AUCSS,τ (нг*год/мл)	6640	48,5%	2853-17458	6761	43,8%	3127-14550
CmaxSS (нг/мл)	1709	36,3%	872-3480	1568	33,8%	811-2634
Tmax (г)	1,50*	НЗ	1,00-2,00	1,00*	НЗ	0,750-3,00
CL/f (мл/хв)	201	48,5%	76,4-467	197	43,8%	91,6-426

* медіана; Геом. – геометричне/геометричний. НЗ – не застосовується

Експозиція AIC001 була подібною в Дні 11 і 12 із середнім геометричним AUCSS,τ 6640 нг*год/мл після терапії тільки AIC001, і 6761 нг*год/мл після терапії AIC001 разом з такролімусом. Середнє геометричне Cmax,SS в рівноважному стані становила 1709 нг/мл після терапії тільки AIC001, і 1568 нг/мл після терапії AIC001 разом з такролімусом. Час Tmax,SS був на 0,5 години раніше, якщо AIC001 вводили разом з такролімусом.

Аналіз AUCSS, τ і Cmax,SS показав, що між Днем 11 (тільки AIC001) і Днем 12 (AIC001 разом з такролімусом) не було статистично значущих відмінностей: розрахункове відношення становило 1,0182 для AUCSS,τ і 0,9170 для Cmax,SS. Статистично значущої різниці в Tmax не було.

Статистичний аналіз параметрів ФК AIC001 (популяція ФК)

Параметри	Порівняння	Розрахункові відношення	Стандартна помилка	90% Довірчий інтервал
AUCSS,τ	День 12/ День 11	1,0182	1,0274	(0,9706, 1,0682)
TmaxSS	День 12/ День 11	0,9170	1,0500	(0,8411, 0,9998)
		Оцінка різниці		
CL/f	День 12- День 11	-7,2905	5,4994	(-17,030, 2,4486)

21. Результати безпеки

Три досліджувані (18,8%) повідомили про 5 побічних явищ після прийому тільки такролімусу, 4 пацієнти (25,0%) повідомили про 9 побічних явищ після прийому тільки AIC001, і 4 пацієнти (25,0%) повідомили про 11 побічних явищ після терапії AIC001 разом з такролімусом.

	<p>Легка стомлюваність була найбільш частим викликаним лікуванням побічним явищем (ПЯВЛ), про яке повідомляли два пацієнти, кожен з яких протягом кожного періоду дослідження (тільки такролімус, тільки AIC001, AIC001 + такролімус). Головний біль, про який повідомили два досліджуваних, був єдиним побічним явищем, про яке повідомили більш ніж у одного з пацієнтів.</p> <p>В цілому, більшість побічних ефектів (19 з 25, 76,0%) були розцінені дослідником як пов'язані з прийомом препарату. Більшість побічних явищ були легкого ступеня тяжкості, і пройшли без будь-якого лікування. Всі побічні явища пройшли без ускладнень. У одного досліджуваного були серйозні побічні ефекти (інфекція сечовивідних шляхів з простатитом), які виявилися в День 9 (другий день терапії AIC001). Зв'язок з терапією AIC001 не розглядався, але не виключався тригер-ефект приймання такролімусу. Інший пацієнт був виключений через високий рівень ферментів печінки. Підвищення ферментів почалося перед введенням дози терапії AIC001 на 8-й день, таким чином, підвищення не було в першу чергу викликано терапією AIC001; оскільки після початку введення AIC001 спостерігалось подальше підвищення ферментів, не можна було виключити підсилюючий ефект терапії AIC001.</p> <p>Середні лабораторні показники безпеки, основні фізіологічні показники та параметри ЕКГ не демонстрували клінічно значущих змін, пов'язаних із часом та лікуванням.</p>
<p>22. Висновок</p>	<p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> •Терапія 80 мг AIC001 два рази на добу виявила статистично значущий вплив на фармакокінетику такролімусу. У рівноважному стані AIC001 AUC_{0-inf} і C_{max} такролімусу були приблизно в 1,6-1,7 рази вище, ніж після терапії тільки такролімусом. •Не було статистично значущої різниці в T_{max} такролімусу; t_{1/2} був подібним за обох умов. •Разова доза 5 мг такролімусу не чинила вплив на фармакокінетику рівноважного стану AIC001 після приймання 80 мг AIC001 два рази на добу. Відношення для AUC_{SS,τ} і C_{max,SS} AIC001 після терапії тільки AIC001 і разом з такролімусом були близькі до 1, з 90% довірчими інтервалами в межах загальноприйнятого діапазону біоеквівалентності від 80% до 125%.

	<p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none">• Повторні пероральні дози 80 мг АІС001 двічі на добу, що вводилися окремо або разом з такролімусом, добре переносилися. Побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, не спостерігалось.• Середні лабораторні показники безпеки, основні фізіологічні показники та параметри ЕКГ не показали клінічно значущих змін, пов'язаних із часом та 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):	Превіміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтуйте
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване одноцентрове дослідження по визначенню відносної біодоступності твердих лікарських форм для перорального застосування АІС090027
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	з 21.04.2009р. до 01.06.2009р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 15 досліджуваних жіночої статі Фактична: 15 досліджуваних жіночої статі
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Основна мета цього дослідження - оцінка відносної біодоступності нової таблетованої лікарської форми АІС090027 з чотирма силами дії таблетки (30 мг, 60 мг, 120 мг, 240 мг від Роттендорф Фарма ГмбХ) в порівнянні з іншою таблетованою лікарською формою (20 мг Байер Хелскер АГ) після застосування разової пероральної дози (240 мг АІС090027) у здорових дорослих жінок натщесерце. • Вторинною метою було оцінити безпеку та

	<p>Група 4 (здорові пацієнтки, індивідуально підібрані за віком [$\pm 10\%$], індексом маси тіла [ІМТ, $\pm 10\%$] та етнічним походженням до учасниць у групі 3): 8 жінок. Всього: 32 жінки.</p> <p>Фактична: Група 1: 8 досліджуваних жіночої статі. Група 2: 9 досліджуваних жіночої статі * Група 3: 8 досліджуваних жіночої статі. Група 4: 8 досліджуваних жіночої статі. Всього: 33 жінки. * У 2-й групі ретроспективно замінена одна з досліджуваних через порушення протоколу.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідити вплив порушення функції печінки на фармакокінетику багаторазових пероральних доз 1 раз на добу 60 мг АІС090027 протягом 8 днів <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість АІС090027 • Оцінити відповідний ступінь утворення глюкуронідів АІС090027 у здорових жінок та жінок з печінковою недостатністю
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Порівняння з відкритою етикеткою і паралельними групами багаторазового введення 60 мг АІС090027 (летермовіра) один раз на добу здоровим жінкам і жінкам з печінковою недостатністю. Фактично, для учасниць з тяжкою печінковою недостатністю і відповідних здорових учасниць (групи 3 і 4) доза АІС090027 була знижена до 30 мг один раз на добу протягом 8 днів після ретельного аналізу даних з безпеки та ФК, які спостерігаються для учасниць з помірною печінковою недостатністю (групи 1 і 2). Це рішення було також засновано на очікуваних супутніх ліках, які призначаються особам з тяжкою печінковою недостатністю, які, як передбачалося, могли впливати на фармакокінетику і вплив АІС090027. Щоб уникнути впливу АІС090027 вище рівнів, які спостерігаються в попередніх дослідженнях на сьогоднішній день (випробування АІС246-01-І-08, частина 2), виявилось доцільним знизити дозу для груп 3 і 4 цього випробування.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> • У це дослідження були включені жінки будь-якого етнічного походження, у віці від 18 до 65 років включно та з ІМТ від ≥ 18 до ≤ 34 кг/м². Досліджувані повинні були погодитися на фармакогенетичний забір крові. • Учасниці з порушенням функції печінки в групі 1 і групі 3: В це випробування були включені жінки з помірною печінковою недостатністю класу В і з тяжкою печінковою недостатністю класу С за шкалою Чайлд-П'ю.

	<p>Вони повинні були відповідати конкретним критеріям включення та виключення.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Здорові учасниці в групі 2 та групі 4: <p>В це випробування були включені здорові досліджувані жіночої статі, які індивідуально відповідали досліджуваним з печінковою недостатністю за віком ($\pm 10\%$ D), індексом маси тіла (ІМТ, $\pm 10\%$) і етнічним походженням. Вони повинні були відповідати конкретним критеріям включення і виключення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>AIC090027 (летермовір) з негайним вивільненням (IR), жовто-охриста таблетка, вкрита плівковою оболонкою.</p> <p>Дозування: 60 мг (групи 1 і 2) або 30 мг (групи 3 і 4) один раз на добу протягом 8 днів.</p> <p>Виробник: Роттендорф Фарма ГмбХ</p> <p>Тривалість лікування: один раз на добу протягом 8 днів.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Первинні змінні:</p> <p>Площа під кривою концентрації аналізованої речовини в залежності від часу протягом інтервалу дозування в рівноважному стані ($AUC_{\tau,ss}$) і максимальної спостережуваної концентрації аналізованої речовини в рівноважному стані ($C_{ss,max}$) AIC090027.</p> <p>Вплив помірної печінкової недостатності: точкова оцінка і 90% довірчий інтервал для випробування (60 мг AIC090027 у учасниць з помірною нирковою недостатністю з групи 1) у вигляді процентної частки від еталону (60 мг AIC090027 у здорових учасниць з групи 2) для $AUC_{\tau,ss}$ і $C_{ss,max}$ при постійному порівнянні індивідуально підібраних учасниць.</p> <p>Вплив важкої печінкової недостатності: точкова оцінка і 90% довірчий інтервал для випробування (30 мг AIC090027 у учасниць з тяжкою печінковою недостатністю з групи 3) у вигляді процентної частки від еталону (30 мг AIC090027 у здорових учасниць з групи 4) для $AUC_{\tau,ss}$ і $C_{ss,max}$ при постійному порівнянні індивідуально підібраних учасниць.</p> <p>Вторинні змінні:</p> <p>C_{min}, $C_{ss,av}$, Fl, t_{max}, λ_z, $t_{1/2z}$, CL/F, V_{ss}/F AIC090027 для кожної з груп (від Групи 1 до Групи 4).</p>

	<p>Вищевказані параметри були розраховані як для загального, так і для незв'язаного АІС090027. Концентрації незв'язаного АІС090027 розраховували шляхом коригування загального АІС090027 на незв'язану фракцію, яку визначали на 8 день, через 1,5 години після введення дози.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Оцінка безпеки включала моніторинг (серйозних) небажаних явищ, моніторинг супутніх ліків, медичний огляд, оцінку основних фізіологічних показників і електрокардіограми (ЕКГ), а також дослідження лабораторних параметрів безпеки.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Дані про концентрацію і часу були представлені графічно. Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі крові АІС090027 (загального і незв'язаного) і глюкуронида АІС090027 в кожен момент часу.</p> <p>Описова статистика була також розрахована для похідних фармакокінетичних параметрів АІС090027 (загального і незв'язаного). Статистичні дані розраховувалися для кожної групи і включали розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, середнє геометричне, медіанне значення, мінімум і максимум.</p> <p>Статистичний аналіз був проведений для загального і незв'язаного АІС090027, порівнюючи учасниць з помірною печінковою недостатністю (Група 1; випробування 1) і тяжкою печінковою недостатністю (Група 3; випробування 2) зі здоровими учасницями, порівняними за віком, ІМТ і етнічним походженням (Група 2; еталон 1 і Група 4; еталон 2 відповідно). Основними фармакокінетичними параметрами були $AUC_{t,ss}$ і $C_{ss,max}$ за логарифмічною шкалою. У статистичний аналіз були включені тільки парні дані (тобто пари даних учасниць з помірною / тяжкою печінковою недостатністю і індивідуально підібраних для них здорових учасниць). Середні значення найменших квадратів (LS) основних параметрів для кожного лікування оцінювалися за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами, при якій функція печінки враховувалася як фіксований ефект, а учасниця як випадковий ефект. Довірчий інтервал 90% був побудований навколо різниці між середніми значеннями LS з випробувань і еталонними. Різниця між середніми значеннями LS, і 90% довірчий інтервал були повторно перетворені за вихідною шкалою.</p> <p>Будуть досліджені кореляції між порушеннями функції печінки (сироватковий альбумін і протромбіновий час) і параметрами фармакокінетики ($AUC_{t,ss}$ і $C_{ss,max}$) в групах з печінковою недостатністю. Жодної формальної перевірки гіпотез не проводилося. Всі порівняння носили ознайомлювальний характер.</p>

	<p>Результати запису НЯ, основних фізіологічних показників, ЕКГ в 12 відведеннях, клінічного лабораторного та фізичного обстеження були перераховані по учасникам, і всі групи були проаналізовані за допомогою описової статистики, якщо це було необхідно.</p>																																																														
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Учасники дослідження були порівнянні за основними демографічними параметрами, тобто за віком, расою, зростом, вагою і індексом маси тіла. Зведена статистика досліджуваної популяції представлена в наступній таблиці:</p> <p>Вихідні характеристики досліджуваної популяції:</p> <table border="1" data-bbox="719 674 1461 1019"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Група 1 (помірна ПН)</th> <th>Group 2 (здорові, відповідні помірній ПН)</th> <th>Group 3 (важка ПН)</th> <th>Group 4 (здорові, відповідні важкій ПН)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Вік (роки)</td> <td>Середнє арифметичне (SD)</td> <td>52,5 (7,0)</td> <td>52,4 (7,6)</td> <td>52,9 (9,8)</td> <td>52,4 (8,9)</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>40,0 - 62,0</td> <td>37,0 - 63,0</td> <td>38,0 - 64,0</td> <td>39,0 - 63,0</td> </tr> <tr> <td>Стать (жіноча)</td> <td>n (%)</td> <td>8 (100,0%)</td> <td>9 (100,0%)</td> <td>8 (100,0%)</td> <td>8 (100,0%)</td> </tr> <tr> <td>Раса (європейська)</td> <td>n (%)</td> <td>8 (100,0%)</td> <td>9 (100,0%)</td> <td>8 (100,0%)</td> <td>8 (100,0%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Вага (кг)</td> <td>Середнє арифметичне (SD)</td> <td>64,2 (9,7)</td> <td>71,2(10,5)</td> <td>74,6(13,0)</td> <td>74,4 (6,7)</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>53,5 - 80,1</td> <td>58,1 - 85,7</td> <td>61,8 - 95,3</td> <td>65,2 - 84,2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Зріст (м)</td> <td>Середнє арифметичне (SD)</td> <td>1,61 (0,07)</td> <td>1,66 (0,05)</td> <td>1,64 (0,07)</td> <td>1,64 (0,05)</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>1,51 - 1,69</td> <td>1,60 - 1,76</td> <td>1,55 - 1,72</td> <td>1,58 - 1,74</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ІМТ (кг/м²)</td> <td>Середнє арифметичне (SD)</td> <td>24,8 (4,6)</td> <td>26,0 (3,8)</td> <td>27,6 (3,5)</td> <td>27,6 (2,4)</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>19,0 - 31,3</td> <td>20,7 - 31,5</td> <td>21,9 - 32,6</td> <td>23,1 - 31,3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Деякі здорові учасники повідомили про регулярне вживання алкоголю (5 осіб в групі 2, і 4 особи в групі 4), яке було в межах, визначених критеріями включення і виключення. Всі ці учасники мали 5 балів за шкалою Чайлд-П'ю, і всі вони мали індекс судин печінки >12 см/сек.</p> <p>Чотири учасники були з помірною печінковою недостатністю, і 7 учасниць - з тяжкою печінковою недостатністю на початку дослідження і під час дослідження. Всі учасники з помірною та тяжкою печінковою недостатністю повідомили про цироз печінки. П'ять учасниць з помірною печінковою недостатністю мали гепатит С, в тому числі одна учасниця, яка повідомила про супутню інфекцію гепатиту В. П'ять учасниць з тяжкою печінковою недостатністю повідомили про наявне в даний момент або в минулому варикозне розширення вен стравоходу, а три пацієнтки з тяжкою печінковою недостатністю страждали гепатитом С.</p> <p>Всі пацієнтки з помірною печінковою недостатністю були віднесені до класу В за шкалою Чайлд-П'ю з середнім балом 7,0, тоді як пацієнтки з тяжкою печінковою недостатністю відносились до класу С з середнім балом 10,0. Індекс судин печінки був <12 см/сек. для всіх пацієнток з печінковою недостатністю, в середньому 10,4 см/сек. для помірної, і 9,8 см/сек. для важкої печінкової недостатності.</p>			Група 1 (помірна ПН)	Group 2 (здорові, відповідні помірній ПН)	Group 3 (важка ПН)	Group 4 (здорові, відповідні важкій ПН)	Вік (роки)	Середнє арифметичне (SD)	52,5 (7,0)	52,4 (7,6)	52,9 (9,8)	52,4 (8,9)	Діапазон	40,0 - 62,0	37,0 - 63,0	38,0 - 64,0	39,0 - 63,0	Стать (жіноча)	n (%)	8 (100,0%)	9 (100,0%)	8 (100,0%)	8 (100,0%)	Раса (європейська)	n (%)	8 (100,0%)	9 (100,0%)	8 (100,0%)	8 (100,0%)	Вага (кг)	Середнє арифметичне (SD)	64,2 (9,7)	71,2(10,5)	74,6(13,0)	74,4 (6,7)	Діапазон	53,5 - 80,1	58,1 - 85,7	61,8 - 95,3	65,2 - 84,2	Зріст (м)	Середнє арифметичне (SD)	1,61 (0,07)	1,66 (0,05)	1,64 (0,07)	1,64 (0,05)	Діапазон	1,51 - 1,69	1,60 - 1,76	1,55 - 1,72	1,58 - 1,74	ІМТ (кг/м ²)	Середнє арифметичне (SD)	24,8 (4,6)	26,0 (3,8)	27,6 (3,5)	27,6 (2,4)	Діапазон	19,0 - 31,3	20,7 - 31,5	21,9 - 32,6	23,1 - 31,3
		Група 1 (помірна ПН)	Group 2 (здорові, відповідні помірній ПН)	Group 3 (важка ПН)	Group 4 (здорові, відповідні важкій ПН)																																																										
Вік (роки)	Середнє арифметичне (SD)	52,5 (7,0)	52,4 (7,6)	52,9 (9,8)	52,4 (8,9)																																																										
	Діапазон	40,0 - 62,0	37,0 - 63,0	38,0 - 64,0	39,0 - 63,0																																																										
Стать (жіноча)	n (%)	8 (100,0%)	9 (100,0%)	8 (100,0%)	8 (100,0%)																																																										
Раса (європейська)	n (%)	8 (100,0%)	9 (100,0%)	8 (100,0%)	8 (100,0%)																																																										
Вага (кг)	Середнє арифметичне (SD)	64,2 (9,7)	71,2(10,5)	74,6(13,0)	74,4 (6,7)																																																										
	Діапазон	53,5 - 80,1	58,1 - 85,7	61,8 - 95,3	65,2 - 84,2																																																										
Зріст (м)	Середнє арифметичне (SD)	1,61 (0,07)	1,66 (0,05)	1,64 (0,07)	1,64 (0,05)																																																										
	Діапазон	1,51 - 1,69	1,60 - 1,76	1,55 - 1,72	1,58 - 1,74																																																										
ІМТ (кг/м ²)	Середнє арифметичне (SD)	24,8 (4,6)	26,0 (3,8)	27,6 (3,5)	27,6 (2,4)																																																										
	Діапазон	19,0 - 31,3	20,7 - 31,5	21,9 - 32,6	23,1 - 31,3																																																										

Огляд класифікації Чайлд-П'ю для учасниць з помірною та тяжкою печінковою недостатністю наведено нижче:

Класифікація Чайлд-П'ю для досліджуваних з помірною печінковою недостатністю:

Група	Печінкова енцефалопатія ^a	Асцит ^b	Білірубін ^c	Альбумін ^d	ЧТЧ ^e	Загальний рахунок	Клас
1	2	2	1	1	1	7	В
	2	2	1	1	1	7	В
	2	2	1	1	1	7	В
	2	2	1	1	1	7	В
	2	3	1	1	1	8	В
	2	2	1	1	1	7	В
	2	2	1	1	1	7	В
	2	2	1	2	1	8	В
3	2	3	2	2	1	10	С
	2	3	3	1	1	10	С
	2	3	3	3	1	12	С
	2	3	1	2	3	11	С
	2	3	1	3	1	10	С
	2	3	1	3	1	10	С
	2	3	1	3	1	10	С
	2	3	1	3	1	10	С

a) 1 = відсутня / 2 = клас 1 або 2 / 3 = клас 3 або 4

b) 1 = відсутній / 2 = помірний / 3 = важкий

c) 1 = <34 / 2 = 34-51 / 3 = >51 мкмоль/л

d) 1 = >3,5 / 2 = 2,8-3,5 / 3 = <2,8 г/дл

e) 1 = <1,72 = 1,7-2,3 / 3 = >2,3 МНВ

ЧТЧ = частковий тромбластиновий час.

20. Результати ефективності

Фармакокінетика

Результати цього дослідження показують, що експозиція загального АІС090027 і незв'язаного АІС090027 була вище в учасниць з помірною та тяжкою печінковою недостатністю порівняно зі здоровими учасницями, при значно вищій експозиції у учасниць з важким порушенням функції печінки. Значення $C_{ss,max}$ і $AUC_{t,ss}$ для АІС090027 були в 1,37 і 1,59 рази вище, а для незв'язаного АІС090027 були в 1,57 і 1,81 рази вище, відповідно, для учасниць з помірною печінковою недостатністю порівняно зі здоровими учасницями. Значення $C_{ss,max}$ і $AUC_{t,ss}$ для АІС090027 були в 2,34 і 3,82 рази вище, а для незв'язаного АІС090027 були в 3,29 і 5,36 рази відповідно для учасниць з тяжкою печінковою недостатністю порівняно зі здоровими учасницями.

Фармакокінетика АІС090027				
Параметр (середнє ±SD, tmax: медіана [діапазон])	Група лікування			
	Група 1 (помірні)	Група 2 (здорові, відповідні помірні)	Група 3 (важкі)	Група 4 (здорові, відповідні важкі)
n	8	8	8*	8*
День 8				
C _{0h} , нг/мл	182,0 ±257,8	68,81 ±47,38	141,6 ±59,53	20,14 ±9,226
C _{min} , нг/мл	140,6 ±198,3	67,44 ±47,55	135,3 ±55,97	10,03 ±8,435
C _{ss,max} , нг/мл	1687 ±592,4	1361 ±643,3	1206 ±326,8	511,5 ±111,7
T _{max} , год.	2,00 (0,75 - 4,00)	1,50 (1,00 - 2,50)	2,00 (1,00 - 4,00)	1,50 (1,00 - 2,50)
AUC _{t,ss} , нг*год/мл	11060 ±8164	7121 ±3310	10863 ±3986	2732 ±525,1
C _{ss,av} , нг/мл	498,3 ±340,1	296,7 ±137,9	452,6 ±160,1	113,8 ±21,88
F ₁ , %	389,1 ±187,0	432,2 ±121,0	249,0 ±62,32	438,3 ±86,05
λ _z , 1/год.	0,05542 ±0,01563	0,05323 ±0,02107	0,03867 ±0,01087	0,05807 ±0,02355
t _{1/2z} , год.	13,23 ±2,969	14,71 ±5,097	19,56 ±7,040	13,84 ±5,786
CL/F, л/год.	6,695 ±3,213	10,56 ±5,994	3,094 ±1,071	11,43 ±2,754
V _{ss/F} , л	127,2 ±69,09	241,3 ±221,1	74,79 ±28,08	233,4 ±05,57
MRT, год.	12,33 ±4,006	12,19 ±2,916	15,55 ±2,914	10,66 ±1,582
Відношення LS means (90% ДІ) %				
n		Помірні порівняно з здоровими 8 порівняно з 8		Важкі порівняно з здоровими 8 порівняно з 8
День 8				
C _{ss,max}		137,0 (86,58 - 216,6)		234,3 (190,8 - 287,8)
AUC _{t,ss}		158,8 (98,21 - 256,7)		382,2 (294,0 - 496,9)
τ = 24 год. * n=6 для λ _z , t _{1/2z} , V _{ss/F} , MRT				
Фармакокінетика нез'язаного АІС090027				
Параметр (середнє ±SD, tmax: медіана [діапазон])	Група лікування			
	Група 1 (помірні)	Група 2 (здорові, відповідні помірні)	Група 3 (важкі)	Група 4 (здорові, відповідні важкі)
n	8	8	8	8
День 8				
C _{0h} , нг/мл	2,302 ±3,651	0,6474 ±0,4422	1,022 ±0,8086	0,1955 ±0,1096
C _{min} , нг/мл	1,792 ±2,831	0,6272 ±0,4253	1,844 ±0,7930	0,1880 ±0,1113
C _{ss,max} , нг/мл	18,86 ±9,548	12,93 ±6,639	17,67 ±10,67	5,053 ±1,623
AUC _{t,ss} , нг*год/мл	141,3 ±125,3	66,93 ±31,91	155,4 ±94,91	26,58 ±6,605
C _{ss,av} , нг/мл	5,885 ±5,217	2,789 ±1,330	6,473 ±3,954	1,107 ±0,2752
Відношення LS means (90% ДІ) %				
n		Помірні порівняно з здоровими 8 порівняно з 8		Важкі порівняно з здоровими 8 порівняно з 8
День 8				
C _{ss,max}		156,4 (92,96 - 263,3)		328,7 (233,2 - 463,2)
AUC _{t,ss}		181,4 (102,8 - 320,0)		536,2 (386,3 - 744,4)
τ = 24 год.				
21. Результати безпеки	<p>Аналіз безпеки включав 33 учасниці.</p> <p>В ході цього випробування не було ні смертей, ні серйозних небажаних явищ. Про серйозні небажані реакції не повідомлялося. Жодна з учасниць не вибула через небажані явища. Три випадки головного болю (помірні) і один випадок висипу (легкий) були зареєстровані як небажані явища, можливо пов'язані з прийомом досліджуваних препаратів. Практично не було клінічно значущих змін клінічних лабораторних параметрів, ЕКГ в 12 відведеннях або основних фізіологічних показників.</p> <p>Загалом, АІС090027, що застосовувався один раз на добу у вигляді двох таблеток по 30 мг (60 мг) в групах 1 та 2 (помірна печінкова недостатність/відповідні здорові жінки) і у вигляді однієї таблетки 30 мг в групах 3 і 4 (важка печінкова недостатність/відповідні здорові жінки), був безпечний і добре переносився всіма учасницями дослідження протягом 8 днів.</p>			

22. Висновок (заключення)	<p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> • C_{ss,max} і AUC_{t,ss} загального (і незв'язаного) АІС090027 були в 1,37 (1,57) і 1,59 (1,81) рази вище для учасниць з помірною печінковою недостатністю в порівнянні з відповідними здоровими учасницями. • C_{ss,max} і AUC_{t,ss} загального (і незв'язаного) АІС090027 були в 2,34 (3,29) і 3,82 (5,36) рази вище для учасниць з важкою печінковою недостатністю в порівнянні з відповідними здоровими учасницями. • Учасниці з важкою печінковою недостатністю мали значно вищу експозицію АІС090027 порівняно з учасницями з помірною печінковою недостатністю. <p>Безпека</p> <ul style="list-style-type: none"> • АІС090027, застосований перорально в дозі 60 мг (2 таблетки ІR) щодня протягом 8 наступних днів, був безпечний і добре переносився жінками з помірною печінковою недостатністю і відповідними здоровими жінками. • АІС090027, застосований перорально в дозі 30 мг (1 таблетка ІR) щодня протягом 8 наступних днів, був безпечний і добре переносився жінками з важкою печінковою недостатністю і відповідними здоровими жінками. • Не було виявлено клінічно значущих змін, що розглядаються як пов'язані з досліджуваним лікуванням, клінічних лабораторних параметрів, основних фізіологічних показників або даних ЕКГ в 12 відведеннях.
---------------------------	--

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):	Превіміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтуйте
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване одноцентрове дослідження по визначенню відносної біодоступності твердих лікарських форм для перорального застосування АІС090027
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	з 21.04.2009р. до 01.06.2009р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 15 досліджуваних жіночої статі Фактична: 15 досліджуваних жіночої статі
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Основна мета цього дослідження - оцінка відносної біодоступності нової таблетованої лікарської форми АІС090027 з чотирма силами дії таблетки (30 мг, 60 мг, 120 мг, 240 мг від Роттендорф Фарма ГмбХ) в порівнянні з іншою таблетованою лікарською формою (20 мг Байер Хелскер АГ) після застосування разової пероральної дози (240 мг АІС090027) у здорових дорослих жінок натщесерце. • Вторинною метою було оцінити безпеку та переносимість АІС090027 після застосування разової

	переносимість АІС090027 після застосування разової пероральної дози (240 мг АІС090027) різних таблетованих лікарських форм у здорових дорослих жінок натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване одноцентрове перехресне дослідження разової дози з відкритою етикеткою, п'ятьма періодами і п'ятьма терапіями натщесерце. Загальна тривалість дослідження становила приблизно 8 тижнів з періодом відмивання мінімум 7 днів між дозами, і з процедурами скринінгу, виконуваними за два тижні до застосування дози в Період 1, і процедурами обстеження після дослідження, виконуваними протягом 11 днів після застосування дози в Період 5. Під час реєстрації в випробуванні досліджувані прибували в клінічний центр принаймні за 14 годин до застосування дози в День 1, і повинні були залишатися в протягом 72 годин після застосування дози в День 1. Відбір зразків крові було зроблено протягом 90 хвилин до застосування дози (0 годин), і після застосування дози в 0,25, 0,50, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36 , 48, 72 години. Протягом періоду дослідження було відібрано 19 зразків крові, з усього 95 зразків, або 475 мл загального об'єму.
12. Основні критерії включення	Всі досліджувані були дорослими жінками у віці від 18 до 45 років без симптомів захворювань і ожиріння, в цілому здоровими, що було продемонстровано за допомогою скринінгу історії хвороби і прийому ліків, медичного огляду, показників артеріального тиску, частоти пульсу, електрокардіограми в 12 відведеннях і клінічних лабораторних досліджень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Випробовуваний препарат: АІС090027 Доза: 8 таблеток по 30 мг (Терапія В) 4 таблетки по 60 мг (Терапія С) 2 таблетки по 120 мг (Терапія D) 1 таблетка 240 мг (Терапія Е) Спосіб застосування: перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння: АІС090027 Доза: 12 таблеток по 20 мг (Терапія А) Спосіб застосування: перорально
15. Супутня терапія	Не застосовується

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика: концентрацію AUC_{0-∞} в плазмі визначали за допомогою валідованого методу. У фармакокінетичний аналіз були включені всі досліджувані, які отримували випробовуваний препарат, і у яких були показники концентрації в плазмі. Наступні фармакокінетичні параметри були розраховані стандартними некомпартментними методами:</p> <p>AUC_{0-last}, AUC_{0-∞}, C_{max}, t_{max}, λ_z, t_{1/2 z}, CL/F, V_d/F та MRT.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: всі досліджувані знаходилися під спостереженням протягом усього періоду дослідження. Артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень (після не менше 5 хвилин в положенні лежачи на спині) вимірювали під час скринінгу в дні лікування з 1 по 4 кожного періоду лікування (перед дозою (в межах 90 хвилин до застосування), через 1, 2, 4, 12, 24, 36, 48, 72 години після прийому препарату) і при обстеженні після дослідження. Стандартна ЕКГ в 12 відведеннях (після не менше 5 хвилин спокою в положенні лежачи на спині) (ЧСС і часові інтервали для PQ (= PR), QRS, QT, QTc і RR) знімалася під час скринінгу в дні лікування з 1 по 4 кожного періоду лікування (перед дозою (протягом 90 хвилин до застосування), через 1, 2, 4, 12, 24, 36, 48, 72 години після застосування дози) і при обстеженні після дослідження. Непряме запитання щодо самопочуття задавали в наступні моменти часу: перед застосуванням дози, через 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48, 72 години після застосування. Моніторинг ПЯ проводився безперервно протягом усього дослідження до контрольного візиту. Всі досліджувані пройшли клінічні лабораторні дослідження (включаючи гематологію та коагуляцію, клінічну біохімію, загальний аналіз сечі), аналіз сечі на заборонені препарати, серологічний аналіз, тест на алкоголь в сечі і серологічний тест на вагітність під час скринінгу. Аналіз сечі на заборонені препарати, тест на алкоголь в сечі і серологічний тест на вагітність повторювали при реєстрації кожного періоду. Клінічні лабораторні дослідження (гематологія і коагуляція, клінічна біохімія та загальний аналіз сечі) повторювали в День 1 (до застосування дози) і День 4 кожного періоду, а також під час обстеження після дослідження.</p>

	Крім того, медичні огляди проводилися під час скринінгу, вибування з дослідження та обстеження після дослідження. До того ж, обстеження після дослідження включало серологічний тест на вагітність, вимірювання маси тіла і температури тіла.
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетика:</u> Концентрації AIC090027 в плазмі визначали з використанням нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) 10,0 мкг/мл. Фармакокінетичні параметри (C_{max}, t_{max}, C_{min}, t_{min}, λ_z, $t_{1/2 z}$, CL/F, V_d/F та MRT) були розраховані для кожної терапії в WinNonlin з використанням фактичного часу вибірки. Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі та для похідних фармакокінетичних параметрів. Статистика включала обсяг вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення (SD), відсоток коефіцієнта варіацій (% CV), середнє геометричне, медіанне, мінімальне і максимальне значення. Статистичний аналіз був виконаний для порівняння фармакокінетики AIC090027 в терапіях B, C, D і E (тест 1, 2, 3 і 4 відповідно) і терапії A (порівняння). Основними фармакокінетичними параметрами для статистичного аналізу були C_{max} і AUC_{0-last}. T_{max} піддавали непараметричному статистичному випробуванню.</p> <p><u>Безпека:</u> побічні явища підсумовували за інтенсивністю і ступенем зв'язку з досліджуваним препаратом. Описова статистика і відхилення від вихідного рівня були узагальнені для основних фізіологічних показників, параметрів ЕКГ і клінічних лабораторних досліджень.</p>
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загальний обсяг вибірки для цього дослідження становив 15 жінок.</p> <p>Скринінг пройшло достатньо добровольців для включення 15 досліджуваних. Всі 15 досліджуваних завершили дослідження.</p> <p>У статистичний аналіз були включені дані про концентрацію в плазмі всього 15 досліджуваних.</p>
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакокінетичні результати:</u> Усі зразки крові, взяті для визначення концентрації AIC090027 у плазмі крові, були доступні для аналізу. У таблиці нижче узагальнено фармакокінетичні параметри, відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, та довірчі інтервали аналізів B</p>

порівняно з А, С порівняно з А, D порівняно з А, та Е порівняно з А:

Pharmacokinetics of AIC090027* (mean ± SD, test; median [range])	12 tablets of 20 mg AIC090027* (Treatment A) (reference)	8 tablets of 30 mg AIC090027* (Treatment B) (test 1)	4 tablets of 60 mg AIC090027* (Treatment C) (test 2)	2 tablets of 120 mg AIC090027* (Treatment D) (test 3)	1 tablet of 240 mg AIC090027* (Treatment E) (test 4)
n	15	15 [†]	15	15	15
C _{max} , ng/mL	9561 ± 1815	9404 ± 2836	9007 ± 3013	9229 ± 2138	9150 ± 2354
t _{max} , h	1.50 (0.75-4.00)	1.50 (1.50-2.50)	1.50 (1.00-5.00)	1.50 (1.00-4.00)	1.50 (0.75-4.00)
AUC _{0-24h} , ng·h/mL	51190 ± 17580	51200 ± 16870	48730 ± 17560	45970 ± 14720	47520 ± 15190
AUC _{0-12h} , ng·h/mL	51940 ± 17400	54220 ± 15350	49540 ± 17970	46990 ± 14810	48620 ± 15980
t _{1/2} , h	0.05364 ± 0.02379	0.05385 ± 0.02077	0.05148 ± 0.01679	0.04777 ± 0.01852	0.05141 ± 0.01965
t _{1/2α} , h	16.25 ± 0.050	14.50 ± 4.986	15.16 ± 6.503	17.11 ± 8.087	16.83 ± 10.85
CLF, L/h	5.195 ± 1.953	4.894 ± 1.911	5.319 ± 2.200	5.374 ± 1.670	5.495 ± 1.949
V _d , L	124.9 ± 77.89	104.8 ± 58.47	127.1 ± 87.75	142.1 ± 89.58	129.9 ± 82.89
MRT, h	9.741 ± 2.315	9.726 ± 1.046	10.53 ± 2.589	10.14 ± 3.059	10.29 ± 4.793
I. Similarity ratio (90% CI), h					
	-	Test 1 vs. reference 15 vs 15	Test 2 vs. reference 15 vs 15	Test 3 vs. reference 15 vs 15	Test 4 vs. reference 15 vs 15
C _{max}	-	95.34 (82.31 - 110.4)	90.53 (78.37 - 104.6)	96.12 (87.99 - 105.1)	94.71 (84.55 - 106.1)
AUC _{0-24h}	-	99.41 (90.61 - 109.0)	94.52 (84.70 - 105.5)	91.00 (82.08 - 99.79)	93.48 (85.97 - 101.6)

[†] n=14 for AUC_{0-12h}, t_{1/2α}, CLF, V_d and MRT

21. Результати безпеки

Результати безпеки:

У цьому випробуванні не було зареєстровано жодного випадку смерті або СПЯ. AIC090027, як правило, добре переноситься досліджуваними. Шість (6) досліджуваних відчули в цілому 13 ПЯ протягом випробування. Всі зареєстровані ПЯ були слабкої інтенсивності.

По два ПЯ виникли у досліджуваних після того, як вони отримали терапію А, С і D, 6 ПЯ виникли у досліджуваних після того, як вони отримали терапію В, і 1 ПЯ виникло у досліджуваної після того, як вона отримала терапію Е. Найбільш частим ПЯ, зареєстрованим в цьому дослідженні, був головний біль (4 ПЯ), який виник у досліджуваної 10 після терапії А, С і D, а також у досліджуваної 3 після терапії В. Всі інші ПЯ в дослідженні виникали тільки по одному разу.

Впливу разової дози 240 мг препарату AIC090027 на лабораторні показники безпеки, основні фізіологічні показники і параметри ЕКГ не спостерігалось.

22. Висновок

Після разового перорального прийому АІС090027 схожа фармакокінетика спостерігалася для АІС090027, коли доза вводилася в вигляді таблеток 8x30, 4x60, 2x120 або 1x240 мг (виробництва Роттендорф Фарма) порівняно з тим, коли доза вводилася в вигляді таблеток 12x20 мг (виробництва Байер Хелскер). Це вказує на те, що таблетована лікарська форма і сила дії таблеток не впливають на швидкість і ступінь абсорбції АІС090027. 90% ДІ для відношень геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, для C_{max} і AUC_{0-last} були в межах від 80% до 125% біоеквівалентності, за винятком порівняння C_{max} для таблетки 60 мг і таблетки 20 мг. У цьому випадку нижня межа 90% ДІ (78,4%) була трохи нижче 80%. Врешті, не спостерігалася жодних статистично значущих відмінностей t_{max} після перорального прийому таблеток, вироблених Байер Хелскер або Роттендорф Фарма.

У цьому дослідженні не було зареєстровано смертей або СПЯ. АІС090027 в цілому добре переносився досліджуваними. Шість (6) досліджуваних відчували в цілому 13 ПЯ протягом випробування. Всі зареєстровані ПЯ були слабкої інтенсивності.

Більшість ПЯ спостерігалися в групі терапії В (6 ПЯ). Найбільш частим ПЯ, про яке повідомлялося в цьому дослідженні, був головний біль (4 ПЯ), що виник у досліджуваної 10 після терапії А, С і D, а також у досліджуваної 3 після терапії В. Всі інші ПЯ виникли тільки один раз в дослідженні. Впливу терапії разовою дозою 240 мг АІС090027 на лабораторні показники безпеки, основні фізіологічні показники і параметри ЕКГ не спостерігалася.

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів

Маковей О.О.

(П.І.Б.)

