

повторної дози внутрішньовенно.

28-денне дослідження токсичності за внутрішньовенного (болюсного) введення на мавпах з подальшим 2-тижневим періодом без лікування (ТТ #11-7859)

Метою дослідження було визначити потенційну токсичність та токсикокінетичний профіль летермовіру після щоденного внутрішньовенного (болюсного) введення мавпам протягом 28 днів та оцінити оборотність, прогресування або затримку появи будь-яких спостережуваних змін після 2-тижневого періоду без лікування. Це дослідження було проведене для підтримки можливості внутрішньовенного введення людині, необхідного в екстрених ситуаціях, коли пацієнт не може проковтнути таблетку. Мавп *Synomolgus* було розділено на 2 групи з 5 тварин/стать кожна, що отримували 100 мг/кг/день летермовіру в носії (розчин глюкози 5%, що містить розчин гідроксипропілбетадексу (30% мас./конц.)) або лише носій, та 2 групи з 3 тварини/стать у кожній, що отримували 10 або 30 мг/кг/добу в носії. Обсяг дози становив 5 мл/кг з 1-го по 6-й дні та 3 мл/кг починаючи з 7-го дня і до кінця дослідження. Після 28 днів дозування 2 тварини/стать з дозами 0 та 100 мг/кг/добу утримувались без лікування протягом 2-тижневого періоду відновлення.

Оцінка токсичності базувалася на смертності, клінічних спостереженнях, масі тіла, споживанні їжі, офтальмоскопії, електрокардіографії, клінічній патології, вазі органів, макроскопічній та мікроскопічній патології. Визначали концентрацію летермовіру в плазмі крові у лікованих та контрольних групах.

Незапланованих смертей не було.

Пов'язані з досліджуванним препаратом зміни у передсмертний період обмежувались слиновиділенням після доз між 4 та 25 днями та епізодичною блювотою протягом дослідження у обох статей у дозі 100 мг/кг/день. Ці клінічні ознаки не впливали на стан здоров'я тварин і не вважалися несприятливими та мали мінімальне токсикологічне значення. Порівняно з попереднім тестуванням, незначні зміни клінічної патології, пов'язані з досліджуванним препаратом, були відзначені при ≥ 10 мг/кг/добу. Гематологічні зміни включали збільшення кількості ретикулоцитів у самок при ≥ 30 мг/кг/добу (до 2,4-кратного) та самців при 100 мг/кг/добу (до 2,8-кратного), а також збільшення абсолютного числа ретикулоцитів у самок при ≥ 10 мг/кг/добу (до 2 разів при 100 мг/кг/добу). Ширина розподілу еритроцитів і тромбоцитів була мінімально збільшена у самок при 100 мг/кг/добу (до 1,2 рази), а кількість білих кров'яних клітин у самців зростала при ≥ 30 мг/кг/добу (в 1,2 рази) із збільшенням кількості лімфоцитів при 100 мг/кг/добу (в 1,3 рази). Клінічні хімічні зміни полягали у дуже незначному зниженні рівня гамма-глутамілтрансферази у всіх групах самців (від 0,93 до 0,61-кратного) та при ≥ 10 мг/кг/добу у самок (від 0,87 до 0,67-кратного) та зменшенні загального білірубину при ≥ 10 мг/кг/добу у самців та ≥ 30 мг/кг/добу у самок (до 0,6-кратного). Ці клінічні зміни патології не завжди були залежними від дози за ступенем і не мали жодних гістопатологічних корелятів, а тому не вважалися

	<p>несприятливими та не мали токсикологічного значення. При оглядових дослідженнях не спостерігалось змін маси тіла чи споживання їжі, чи змін при офтальмоскопії, пов'язаних з досліджуваним препаратом.</p> <p>При розтині не було виявлено макроскопічних змін, пов'язаних із досліджуваним препаратом. Відмічено збільшення ваги яєчок/придатків яєчок, скориговане до загальної маси тіла, у самців при 10, 30 та 100 мг/кг/день у 2,5, 1,5 та 2,0 рази, відповідно, порівняно з контролем. Вищевказана зміна не була дозозалежною за ступенем і не мала ніяких гістопатологічних корелятивів, а отже, токсикологічне значення незрозуміле.</p> <p>Посмертні мікроскопічні зміни, пов'язані з досліджуваним препаратом, обмежувались місцями ін'єкції при 100 мг/кг/добу (20 мг/мл летермовіру в розчині гідроксипропілбетадексу (30% мас./конц.) у розчині глюкози 5% з 1 по 6 день та 33,3 мг/мл починаючи з 7-го дня і протягом решти дослідження). Вони склалися з підвищеного рівня міопатії/міозиту та целюліту порівняно з контролем. Були дані про часткове обернення цих мікроскопічних змін після 2-тижневого періоду без лікування. У групах з 10 або 30 мг/кг/день рівні флєбіту/перифлєбіту, крововиливів, целюліту та міопатії/міозиту, як правило, були подібними до контролю та були трохи вищими, ніж очікувалося після повторних ін'єкцій внутрішньовенно, що свідчить про незначне подразнення через носій.</p> <p>Концентрації летермовіру у плазмі крові у всіх тварин контрольної групи були нижчими за нижню межу кількісного визначення (<5,00 нг/мл). Для AUC_{0-last} спостерігалось більш ніж пропорційне дозі збільшення між групами доз 10 та 100 мг/кг, що відображає знижений кліренс. Середні значення площі під кривою після багаторазового введення були нижчими, ніж після одноразового введення.</p> <p>На закінчення, NOAEL для системної токсичності у цьому дослідженні становив ≥ 100 мг/кг/добу (AUC_{0-last}: 435 460 нг•год/мл у самців та 400 725 нг•год/мл у самок). Виходячи з підвищеної тяжкості стану у місці ін'єкції, NOAEL для місцевої толерантності становив 30 мг/кг/добу (6 мг/мл летермовіру в розчині гідроксипропілбетадексу (30% мас./конц.) у розчині глюкози 5% з 1-го дня до 6-го дня та 10 мг/мл, починаючи з 7-го дня для решти дослідження). Однак місцеві зміни залишалися мінімальними, ймовірно, є оборотними після >2-тижневого періоду без лікування і, отже, не являють собою значну проблему.</p>
<p>3) генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p>Скринінг тесту Еймса (ТТ # 03-5595)</p> <p>Проводили випробування летермовіру в скринінговому тесті на мікросоми сальмонели (Еймса) на точкові мутації зі штамми сальмонел TA1535, TA100, TA1537, TA98, TA102.</p> <p>Дози до 160 мкг/чашку включно не викликали бактеріотоксичних дій. Загальна кількість бактерій залишилася незмінною, і не спостерігалось пригнічення росту. При більш високих дозах, до 5000 мкг/чашку протягом 17-годинного інкубаційного періоду з метаболічною активацією і без неї (суміш S9), речовина мала сильну штам-специфічну бактеріотоксичну дію, так що цей діапазон можна використовувати лише обмежено до 1600</p>

мкг/чашку з метою оцінки.

Жоден з 5 штамів не показав у випробуванні внесення в чашку дозозалежного і біологічно значущого збільшення кількості мутантів в порівнянні з негативними контролями, і це було підтверджено результатами передінкубаційних випробувань. Позитивні контролі азид натрію, нітрофурантоїна, 4-нітро-1,2-фенілендіаміна, мітоміцина С, гідропероксид кумолу і 2-аміноантрацен мали помітний мутагенний ефект, про що свідчить біологічно значуще збільшення кількості мутантних колоній в порівнянні з відповідним негативним контролем.

Отже, летермовір не був мутагенним як із сумішшю S9, так і без неї при внесенні в чашку, а також у передінкубаційному скринінгу.

Випробування на сальмонели/мікросоми методом внесення в чашки та попередньої інкубації (ТТ # 05-7822)

Проводили випробування летермовіру на мікросоми сальмонели (Еймс) на точковій мутації штамів сальмонели TA1535, TA100, TA1537, TA98, TA102.

Дози до 158 мкг/чашку включно не викликали ніяких бактеріотоксичних впливів. Загальна кількість бактерій залишалася незмінною, і не спостерігали пригнічення росту. У більш високих дозах, до 5000 мкг/чашку у інкубаційному періоду протягом 17 годин з активацією метаболізму та без нього (суміш S9), речовина мала штам-специфічний бактеріотоксичний ефект. Завдяки цьому ефекту цей діапазон можна використовувати лише частково до 5000 мкг/чашку з метою оцінки.

Жоден з 5 штамів у тесті на внесення в чашку не продемонстрував дозозалежного та біологічно значущого збільшення кількості мутантів порівняно з показниками негативного контролю та підтверджено результатами попередніх інкубаційних випробувань. Позитивні контролі: азид натрію, нітрофурантоїну, 4-нітро-1,2-фенілендіаміну, мітоміцину С, гідропероксид кумолу та 2-аміноантрацену мали помітний мутагенний ефект, що було видно за біологічно значущим збільшенням мутантних колоній порівняно з відповідними негативними контролями.

Отже, летермовір не був мутагенним як із сумішшю S9, так і без неї при внесенні в чашку, а також у модифікації перед інкубацією випробування на сальмонелу/мікросому.

Цитогенетичний скринінг на клітинах китайського хом'яка V79 (ТТ # 03-5596)

Летермовір оцінювали на предмет його потенціалу викликати хромосомні аберації на клітинах V79 китайського хом'яка.

Клітини V79 китайського хом'яка піддавали впливу концентраціям до 150 мкг/мл летермовіру за відсутності або присутності суміші S9 протягом 4 годин. Культури в усіх концентраціях збирали через 18 годин після початку обробки. Виходячи з їх цитотоксичності, концентрації відбирали для зчитування метафаз.

Цитотоксичні ефекти спостерігались при 50 мкг/мл і вище із сумішшю S9 та без неї. Не спостерігали осадження летермовіру в середовищі. За відсутності суміші S9 для зчитування було обрано дозу 50 мкг/мл. У присутності суміші S9 оцінювали 150 мкг/мл летермовіру.

	<p>Жодна з культур, оброблених летермовіром за відсутності або присутності суміші S9, не показала біологічно значущого або статистично значущого збільшення кількості аберрантних метафаз.</p> <p>За результатами цього скринінгу, летермовір виявився негативним у цитогенетичному скринінговому аналізі на клітинах V79 китайського хом'ячка.</p> <p>Випробування на аберацію хромосом in vitro з клітинами V79 китайського хом'яка (ТТ # 05-7823)</p> <p>Летермовір оцінювали на предмет його потенціалу викликати хромосомні аберації у клітинах V79 китайського хом'ячка. Спочатку клітини V79 китайського хом'ячка піддавали впливу концентрацій летермовіру 5, 10, 20, 40 і 60 мкг/мл за відсутності суміші S9 протягом 4 годин. При наявності суміші S9 клітини піддавалися впливу летермовіру в концентраціях 30, 60, 120, 150 і 180 мкг/мл. Без суміші S9 був проведений додатковий експеримент із використанням безперервної обробки протягом 18 годин при концентраціях летермовіру 8, 16, 24, 32 та 40 мкг/мл. Без суміші S9 цитотоксичні ефекти спостерігались при 20 мкг/мл і вище через 4 години обробки та при 16 мкг/мл і вище через 18 годин обробки. При застосуванні суміші S9 цитотоксичний ефект спостерігався при 60 мкг/мл і вище. У середовищі не спостерігали осадження летермовіру. Отже, концентрації 10, 20 та 40 мкг/мл летермовіру (4 години обробки) та 8, 16 та 24 мкг/мл (18 годин обробки) були обрані для зчитування у відсутності суміші S9. У присутності суміші S9 оцінювали 30, 60 та 120 мкг/мл летермовіру.</p> <p>Жодна з культур, оброблених летермовіром у відсутності та у присутності суміші S9, не виявила біологічно значущо збільшеного числа аберрантних метафаз.</p> <p>Позитивний контроль мітоміцину С та циклофосфаміду викликав кластогенні ефекти та продемонстрував чутливість тест-системи та активність використовуваної суміші S9.</p> <p>На підставі цього тесту летермовір був негативним у тесті аберації хромосом in vitro на клітинах V79 китайського хом'ячка.</p>
<p><i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)</p>	<p>Мікроядерне випробування на самцях мишей (ТТ # 05-7824)</p> <p>Мікроядерне випробування проведене для дослідження потенціалу летермовіру індукувати мікроядра в еритроцитах кісткового мозку самців мишей лінії NMRI.</p> <p>Мишей лінії NMRI поділили на 4 групи по 5 самців, кожна з яких отримувала один раз на день внутрішньочеревно 12, 24 та 48 мг/кг летермовіру у 0,5% водної емульсії кремофору або носія лише протягом 2 днів. Самцям позитивного контролю вводили одноразово внутрішньочеревно 20 мг/кг циклофосфаміду.</p> <p>Стегновий мозок усіх груп був підготовлений через 24 години після останнього введення.</p> <p>Непередбачені смерті відсутні. Клінічні ознаки, пов'язані з досліджуваним препаратом, включаючи апатію, шорстке хутро, втрату ваги, спазм, утруднене дихання та примружені очі після другого введення дози летермовіру при ≥ 12 мг/кг. Ці клінічні ознаки демонструють досягнення максимальної переносимої дози. Змінене співвідношення між поліхроматичними та</p>

	<p>нормохроматичними еритроцитами відсутне.</p> <p>Після двох інтраперитонеальних введень доз до 48 мг/кг включно самцям не спостерігалось збільшення мікроядер у порівнянні з контролем.</p> <p>Циклофосфамід, позитивний контроль, мав чітке збільшення поліхроматичних еритроцитів з мікроядрами. Співвідношення поліхроматичних та нормохроматичних еритроцитів не змінювалося.</p> <p>Висновок: кількісний аналіз летермовіру щодо індукції мікроядер у кістковому мозку був негативним у самців мишей лінії NMRI, які отримували 2 внутрішньочеревні ін'єкції летермовіру до максимально переносимої дози.</p>
4) канцерогенність: довгострокові дослідження стабільності	<p>Відповідно до рекомендацій ICH S1A, дослідження канцерогенності не проводили, враховуючи, що безперервне використання летермовіру людиною становить менше 6 місяців (рекомендована тривалість безперервного прийому летермовіру становить 100 днів), летермовір будуть використовувати для профілактики ЦМВ-інфекції/захворювання у пацієнтів з ТГСК, не слід часто використовувати з перервами в лікуванні хронічного або рецидивуючого стану, і летермовір дав негативний результат в серії досліджень генотоксичності, і не було доказів проліферативного сигналу в дослідженнях хронічної токсичності.</p> <p>В цілому, летермовір не слід призначати регулярно протягом значної частини життя пацієнта, і відповідно до рекомендацій ICH S1A не потрібні дослідження канцерогенності летермовіру.</p>
короткострокові або середньострокові дослідження	Дані відсутні
додаткові дослідження	Дані відсутні
2) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	<p>Токсикокінетичне дослідження на щурах після перорального прийому протягом 14 днів (240 мг/кг/доза) (ТТ # 05-7829)</p> <p>Це дослідження було проведено для вивчення токсикокінетичного профілю після прийому пероральних доз 240 мг/кг/добу летермовіру один раз на добу у щурів протягом 14 днів. Ця доза була потенційно високою дозою для запланованого дослідження фертильності і раннього ембріонального розвитку у щурів.</p> <p>Кожній з шести самців і самок щурів Вістар вводили перорально через шлунковий зонд летермовір в 0,5% водної суспензії Tylose® в дозі 10 мл/кг.</p> <p>Оцінка токсичності обмежувалася смертністю, клінічними ознаками і споживанням їжі і води. Визначали плазмові концентрації летермовіру.</p> <p>Непередбачені смерті відсутні. У кількох тварин зареєстровані клінічні ознаки, які не мають токсикологічного значення, включаючи періодичне слиновиділення після введення дози.</p> <p>Чіткі докази гендерних відмінностей експозиції відсутні. Тільки в</p>

день 1 AUC_{0-24 год} у самок була трохи вище в порівнянні з самцями в 1,26 рази.

Експозиція біла нижче після повторного введення, складаючи 62,1% по C_{max} і 45,5% по AUC_{0-24 год}.

Дослідження фертильності і раннього ембріонального розвитку у щурів після перорального прийому (ТТ # 05-7828)

Потенційний вплив летермовіру на фертильність самок і самців щурів було досліджено після щоденного перорального прийому протягом 2 тижнів до спарювання, під час наступного періоду спарювання і до 7-го дня вагітності (GD) у самок (приблизно до 6 тижнів в цілому), або за 10 тижнів до спарювання і протягом наступного періоду спарювання до розтину у 6-тижневих самців (приблизно до 15 тижнів в цілому).

Щурів лінії Вістар поділили на 4 групи по 24 тварини/стать у кожній, які отримували 15, 60 або 240 мг/кг/добу летермовіру в 0,5% водному розчині Tylose® або тільки носій в об'ємі дози 10 мл/кг.

Оцінка токсичності для самок та самців базувалася на смертності, клінічних ознаках, вазі тіла, споживанні їжі та води та загальному обстеженні грудних та черевних органів. Крім того, оцінка токсичності у самців включала оцінку ваги яєчок, кількості сперми, рухливості, життєздатності та морфології сперми, кількості стійких до гомогенізації сперматид у яєчках та сперматозоїдів в придатках яєчка та мікроскопічному дослідженні яєчок та придатків яєчка. Для оцінки результатів спарювання та репродуктивної якості самок садили до самців у співвідношенні 1:1 після 2 тижнів лікування протягом максимум 3 тижнів. Самки з контрольної, низької, середньої та високої доз були поселені разом з самцями з відповідною групою доз. Між 14 і 16 днем вагітності самок, що спарилися, евтаназували, вміст матки досліджували на ембріональну/плодову життєздатність, підраховували жовті тіла і зважували яєчники.

Непередбачувані смерті відсутні.

Зміни загальної токсичності досліджуваного препарату включали слиновиділення у обох статей при ≥ 60 мг/кг/добу, дихальні звуки у кількох самців при 240 мг/кг/добу, дуже незначне зниження споживання їжі при 240 мг/кг/добу протягом дослідження у самців (до -8% порівняно з контролем) та на 1-му тижні лікування у самок (-11% порівняно з контролем) із збільшеним споживанням їжі на 2-му тижні вагітності після припинення лікування (+ 11% порівняно з контролем), зниження приросту маси тіла на 240 мг/кг/добу за час дослідження у самців (-16% порівняно з контролем) та протягом першого тижня лікування лише у самок (-86% порівняно з контролем) без впливу на приріст загальної маси тіла під час дослідження.

У самців канальцева дегенерація яєчок та/або мінімальна до помітно виражених продуктів клітинного розпаду в придатках яєчка та/або мінімальна до вираженої олігоспермії спостерігалася у 2 самців при 60 мг/кг та у всіх самців при 240 мг/кг. Абсолютна та відносна вага яєчок була зменшена на рівні 240 мг/кг.

Сперматологічна оцінка виявила незначно збільшену частоту аномальних сперматозоїдів при 60 мг/кг та погіршення якості

сперми (олігоспермія, знижена рухливість сперми та збільшення кількості аномальних сперматозоїдів) при 240 мг/кг. Хоча керівник дослідження вважав, що ці зміни, пов'язані з досліджуваним препаратом, при дозі ≥ 60 мг/кг/добу, спонсор вважає, що зміни при дозі 60 мг/кг/добу були випадковими і очікували спонтанних змін у звичайних щурів із змінною низькою частотою через біологічні зміни, засновані на дуже незначній захворюваності (2/24 щурів) на канальцеву дегенерацію, дуже незначній тяжкості (так званій граничній) змін сперматозоїдів та відсутності зниженої маси яєчок та змін функціональних репродуктивних параметрів або індексу фертильності (див. нижче) при цій дозі.

Зміни функціональних репродуктивних параметрів, пов'язаних із досліджуваними препаратами, не відбувалися.

Порівняно з контролем, спостерігався знижений індекс фертильності, пов'язаний із випробуванням препаратом, при дозі 240 мг/кг/добу, що оцінювали за кількістю спарених самок з імплантаціями (-30%) та незначним збільшенням середньої кількості втрат перед імплантацією (3,3 проти 2,0 в елементах управління).

Отже, спостерігалось дуже незначне зменшення середньої кількості місць імплантації (12,1 проти 14,1 у контрольних групах) і, отже, життєздатних ембріонів (11,7 проти 13,8 у контрольних групах).

Ці зміни, ймовірно, були вторинними щодо змін сперми та репродуктивних органів чоловічої статі.

Отже, на основі даних репродуктивних органів чоловіків та зменшення приросту маси тіла при 240 мг/кг/добу, Спонсор вважає, що рівень відсутності спостережуваних небажаних ефектів має бути 60 мг/кг/добу для загальної токсичності та фертильності для самців. рівень відсутності спостережуваних небажаних ефектів для фертильності із загальною токсичністю для самок становив ≥ 240 мг/кг/добу.

Дані щодо токсикокінетики при 240 мг/кг/добу були отримані в окремому дослідженні на самках і самцях щурів, яким дозували 240 мг/кг/добу, а середнє значення AUC_{0-24 год} на 14 день становило 482910 нг•год/мл (ТТ # 05 -7829).

Дослідження фертильності та раннього ембріонального розвитку (при пероральному введенні через шлунковий зонд) на щурах-самцях (ТТ #11-7852)

На основі змін, пов'язаних із досліджуваним препаратом, щодо фертильності самців та раннього ембріонального розвитку, зазначених у дослідженні фертильності та раннього ембріонального розвитку у щурів, при пероральному введенні, було проведено більш ретельне дослідження фертильності самців. Метою дослідження було дослідити вплив летермовіру на фертильність самців та ранній ембріональний розвиток після щоденного перорального введення протягом 15 тижнів до спарювання та протягом наступного періоду спарювання аж до розтину у щурів-самців від 10 до 12 тижнів (до приблизно 19 тижнів) та оборотність змін після 15-тижневого періоду без

лікування.

Щури-самці лінії Вістар були розподілені на 4 групи по 44 тварини, кожна з яких отримувала 30, 60 або 180 мг/кг/день летермовіру в 0,5% водному розчині Tylose® або лише носій дозою в 10 мл/кг.

Оцінка токсичності базувалася на смертності, клінічних ознаках, вазі тіла, споживанні їжі та макроскопічному дослідженні грудних та черевних органів. Крім того, оцінка токсичності у самців включала оцінку маси яєчок, кількості сперматозоїдів, рухливості, життєздатності та морфології сперми, кількості стійких до гомогенізації сперматид у яечках та кількості сперматозоїдів в придатках яєчок, мікроскопічне дослідження яєчок та придатків яєчок та оцінка рівня інгібіну В як міра токсичності для клітин Сертолі. Наприкінці 15-тижневого періоду введення препарату самців основного дослідження поєднали з самками, які не отримували лікування, а решта самців залишалася без лікування протягом наступних 15 тижнів, перш ніж поєднати їх із самками без лікування для оцінки оборотності токсичності. Кожен рівень дози включав 22 самців основного дослідження та 22 самців, які не отримували лікування; для спаровування використовували відповідну кількість самок. Самок витримували до 13-го дня вагітності, після чого їх вбивали та піддавали макроскопічному дослідженні; вміст матки досліджували на ембріональну/плодову життєздатність, кількість жовтих тіл та зважували яєчники.

Введення препарату самцям основного дослідження тривало протягом усього періоду спарювання до дня перед розтином на 19 тижні.

Смертей, пов'язаних із досліджуваним препаратом, не було. Зміни загальної токсичності, пов'язані з досліджуваним препаратом, обмежувались зменшенням споживання їжі та середнього приросту маси тіла на рівні 180 мг/кг/день (-26% порівняно з контрольними групами). Виходячи з мінімальних змін середніх значень (<12%) збільшення маси тіла та споживання їжі при 30 мг/кг/день та 60 мг/кг/день, Спонсор вважає, що ці зміни знаходяться в межах нормальної мінливості і не пов'язані з лікуванням летермовіром.

Гістопатологічні результати, що спостерігались при дозі 180 мг/кг/день, були такими, як очікувалося в попередніх дослідженнях повторного введення препарату на щурах.

Результати включали зміни зародкового епітелію яєчка, включаючи атрофію каналців, вакуолізацію каналцевих клітин, посилення відшарування епітеліальних клітин та збільшення багатоядерних клітин. Крім того, відбулися зміни придатку яєчка, які включали олігоспермію та клітинні залишки. Електронно-мікроскопічне дослідження виявило як внутрішньоцитоплазматичні, так і міжклітинні вакуолі в клітинах Сертолі або між ними. Ці дегенеративні клітини Сертолі були відзначені в насінневих каналцях із порушеним сперматогенезом, а також у каналцях із нормальним сперматогенезом. Особливо в насінневих каналцях, що демонструють поглиблену втрату статевих клітин, внутрішньоепітеліальні вакуолі ідентифікували або як внутрішньоцитоплазматичну вакуоляцію клітин Сертолі,

що походить від внутрішньоцитоплазматичної фрагментації, або через дилатацію шорсткого ендоплазматичного ретикулула. Крім того, внутрішньоепітеліальні вакуолі виникли через втрату статевих клітин, що призвело до великих міжклітинних просторів між клітинами Сертолі. Ультраструктурна морфологія контактних комплексів між клітин Сертолі вказує на порушення або втрату функціонального гемато-тестикулярного бар'єра при дозі 180 мг/кг у випадках, коли відбувається руйнування контактних комплексів між клітинами Сертолі, особливо в каналцях з поглибленою втратою статевих клітин та лише клітин Сертолі. В інших випадках гемато-тестикулярний бар'єр залишався цілим. Ці мікроскопічні зміни співвідносились з помітним зниженням концентрації інгібіну В у плазмі, що відображало вплив на клітини Сертолі. Концентрації інгібіну В у плазмі крові самців, над якими був здійснений розтин в кінці 15-тижневого періоду без лікування, все ще були низькими (102 гп/мл у контролі проти 67,4 гп/мл при 180 мг/кг/день).

У тварин, над якими здійснений розтин, наприкінці 15-тижневого періоду без лікування, спостерігалася також атрофія каналців та вакуолізація каналцевих клітин в яечку, а також олігоспермія в придатку яєчка, що вказує на те, що зміни яєчок не були оборотними після 15-тижневого лікування. Однак ці висновки, зазначені наприкінці періоду без лікування, здавалося, були пов'язані з певними тваринами, що вказує на те, що деякі, але не всі тварини одужали. Ці висновки співвідносились з незворотним зменшенням ваги яєчок та придатків яєчка та зміненими параметрами сперми.

Збільшення частоти передімплантаційних втрат у самок (27,1% при 180 мг/кг/день проти 10,3% у контрольній групі), спарених з самцями, яким вводили препарат протягом 15 тижнів, або постімплантаційні втрати (8% при 180 мг/кг/день проти 3,5% у контрольній групі) у самок, спарених з самцями, які отримували препарат протягом 15 тижнів, а потім не отримували лікування протягом наступних 15 тижнів, можливо, було наслідком аномальної сперми, яка не підтримувала життєздатний ембріон. Вимірювання довжини не виявило несприятливого впливу лікування на розмір яєчок. Дані про спаровування також не зазнали змін. При дозі 60 мг/кг середня вага придатку яєчка була трохи нижчою, ніж у контролі, лише в кінці періоду лікування. В кінці періоду лікування у самців, яким вводили 30 і 60 мг/кг, також відзначали каналцеву вакуоляцію клітин та каналцеву атрофію яєчка, пов'язані з дозою, а у деяких самців наприкінці періоду без лікування все ще спостерігалася вакуолізація каналцевих клітин. Хоча керівник дослідження розглянув ці зміни, пов'язані з досліджуваним препаратом, Спонсор вважає, що ці зміни були випадковими, та очікував спонтанних змін у нормальних щурів із змінною низькою частотою через біологічні зміни, спираючись на дуже незначній частоті виникнення (тобто до 2/42 щурів у групах із низькою або середньою дозою проти 1/44 у контрольній групі щодо каналцевої атрофії), дуже незначна тяжкість, відсутність чіткого співвідношення дози, відсутність змін сперматозоїдів, відсутність зменшення маси

яєчок та змін щодо функціональних репродуктивних показників при цих дозах. Крім того, ще одним незрозумілим фактором у цьому дослідженні була наявність артефактичних змін, як зазначив автор звіту з електронно-мікроскопічного дослідження. У «Звіті про оцінку електронної мікроскопії яєчка» патологоанатом ТЕМ, професор, д-р М. Бергманн характеризує артефакти, що спостерігаються на напівтонких ділянках яєчок у тварин з високою дозою та контрольних тварин, наступним чином: «Більшість зразків виявили механічно індуковані артефакти завдяки протоколу підготовки перед фіксацією занурення, такі як «розбиті» насінневі каналці, що призводять до інтерстиційної локалізації статевих клітин або навіть частин насінневого епітелію, а також часткового відшарування насінневого епітелію всередині каналців. Ці морфологічні зміни слід було відрізнити від морфологічних ознак сперматогенного порушення».

Концентрації летермовіру у плазмі крові у всіх тварин контрольної групи були нижчими за нижню межу кількісного визначення (<5,00 нг/мл). Системна експозиція летермовіру, спираючись на $AUC_{0-24 \text{ год}}$ та C_{max} , помітно зменшилась протягом 15-тижневого періоду введення препарату. Зокрема, $AUC_{0-24 \text{ год}}$ на 15 тижні, досягнута у самців при 180 мг/кг/день, не відповідала 13-тижневому дослідженню токсичності, в якому щурам-самцям вводили однакову дозу летермовіру протягом 13 тижнів.

Отже, виходячи з результатів дослідження репродуктивних органів самців при дозі 180 мг/кг/день, Спонсор розглянув 60 мг/кг/день як вищу нетоксичну дозу (NOAEL) для фертильності самців. Через наявність механічно індукованих артефактів на предметних стеклах для посмертної оцінки змін яєчок, що перешкоджало оцінці репродуктивної токсичності у самців, та результатів токсикокінетичних досліджень 15 тижня, які не відповідали токсикокінетичним результатам досліджень токсичності повторного введення у щурів, це дослідження було повторене (ТТ #16-7150).

Дослідження фертильності та токсикокінетики на щурах при пероральному введенні (ТТ # 16-7150)

Метою цього дослідження було оцінити потенційний вплив летермовіру на фертильність щурів-самців F_0 після перорального введення протягом 15 тижнів до спільного проживання, під час спільного проживання та до дня перед запланованою евтаназією (загалом приблизно 17 тижнів). Крім того, оцінювали токсикокінетичний профіль летермовіру. Щури-самці CRL:WI(Han) (віком приблизно 10 тижнів) були призначені в 4 групи з 22 щурів, які отримували 30, 60 або 180 мг/кг/день летермовіру в носії (0,5% [мас./об.] Tylose в деіонізованій воді) або лише носій один раз на день шляхом перорального введення через шлунковий зонд. Вибрані дози були такими ж, як і в попередньому дослідженні фертильності у щурів-самців з летермовіром (ТТ #11-7852). Об'єм дозування для всіх тварин становив 10 мл/кг.

Оцінка токсичності у самців базувалася на смертності, клінічних спостереженнях, вазі тіла, споживанні їжі та макроскопічному

дослідженні грудних та черевних органів.

Концентрації летермовіру в плазмі крові визначали у зразках, відібраних на 1-й день та на 2-му та 12-му тижнях з підгрупи неголодуючих щурів-самців у всіх групах. Для оцінки результатів спаровування та репродуктивної якості самців утримували з самками без лікування у співвідношенні 1:1 протягом максимум 10 ночей після 15 тижнів лікування самців. У передбачуваний день вагітності з 15 по 17 день спарених самок було піддано евтаназії, вміст матки досліджено на життєздатність ембріона/плоду та підраховано жовті тіла. Самців піддавали евтаназії на 18-му тижні. В усіх самців реєстрували кількість сперми, рухливість та вагу яечок, а також оцінювали гістоморфологію яечок та придатків яєчка.

Усі тварини вижили до запланованої евтаназії. Порівняно з контрольними групами, було відзначено незначне зниження в середньому споживанні їжі (від -3% до -12% в період з 1 по 15 тижень дослідження) та у збільшенні маси тіла (-23% в період з 1 по 16 тижень), пов'язані з летермовіром, при 180 мг/кг/день. Вплив летермовіру на загальні показники токсичності при 30 або 60 мг/кг/день не спостерігався. Посмертні зміни, пов'язані з летермовіром, спостерігались у яєчках та придатках яєчка при 180 мг/кг/день.

Дегенерація насінневих каналців була відзначена у яєчках більшості самців при дозі 180 мг/кг/день, цей висновок співвідносився із загальним виявленням зменшення розміру яєчка та статистично значущим зменшенням маси яєчок. Відповідно до дегенерації яєчок спостерігали зменшення сперматозоїдів у просвіті придатка яєчка, що співвідносилось із макроскопічними даними про зменшення розміру придатків та збільшенням вироджених сперматогенних клітинних залишків у просвіті придатка яєчка. У самців з дозою 60 мг/кг/день не було виявлено випадків, пов'язаних з летермовіром.

Внаслідок дегенерації насінневих каналців та зменшення кількості сперматозоїдів у просвіті придатка яєчка, зафіксованого під час гістоморфологічної оцінки, спостерігалася токсична дія на репродуктивну функцію, пов'язана з летермовіром, при 180 мг/кг/день. У самців спостерігалася зниження концентрації та рухливості сперми при 180 мг/кг/день (концентрація: $361,0 \times 10^6$ сперматозоїдів/грам хвосту придатка яєчка порівняно з $658,0 \times 10^6$ у контрольних групах; рухливість: 65,5% проти 89,1% у контрольних групах). Індекс потенційної плодючості (вагітні самки/спарені самки) та індекс фертильності (вагітні самки/самки, утримані із самцями) у самок без лікування, яких спарювали з самцями, що отримували 180 мг/кг/день, були нижчими, ніж у супутньої контрольної групи (64% порівняно з 95%) та нижче, ніж діапазони, що спостерігались в історичному плані у самців без лікування, поєднаних за віком.

Ніякого впливу летермовіру на ефективність спаровування, фертильність або параметри сперми не спостерігалася при 30 або 60 мг/кг/день. При будь-якій досліджуваній дозі впливу летермовіру на виживання ембріона/плоду не було.

Концентрації летермовіру в плазмі крові у всіх тварин

контрольної групи через 2 години після введення дози були нижчими за нижню межу кількісного визначення (LLQ = 21 нг/мл) біоаналітичного методу. Результати аналізу рецептурних доз показали, що препарати з рецептурними дозами 3- та 6 мг/мл, що використовувались для груп з дозами 30 і 60 мг/кг/день, були нижчими за показники у 1-й день. Це явище, ймовірно, призвело до зниження середньої системної експозиції летермовіру при цих дозах у перший день введення дози.

Отже, пропорційність дози та вплив повторного введення дози на основі експозиції, досягнутої в 1-ий день, неможливо оцінити. Загалом середні значення $AUC_{0-24 \text{ год}}$ летермовіру були більшими, ніж пропорційні дозі між дозами 30 і 60 мг/кг/день та приблизно пропорційні дозі між дозами 60 та 180 мг/кг/день на 2 та 12 тижні дослідження, тоді як середні значення C_{max} летермовіру були приблизно пропорційними дозі для всіх доз. Існувала послідовна незначна тенденція до зменшення середніх значень $AUC_{0-24 \text{ год}}$ та C_{max} при повторному введенні препарату. Токсикокінетичні параметри у цьому дослідженні узгоджуються з відповідними значеннями в попередніх дослідженнях з повторним введенням дози на щурах. Це підтверджує, що токсикокінетичні дані попередніх даних про фертильність були, ймовірно, невірними, хоча причина цього не була встановлена.

Підсумовуючи, загальна токсичність, пов'язана з летермовіром, спостерігалася при дозі 180 мг/кг/день і обмежувалась зниженням у збільшенні маси тіла та незначним зменшенням споживання їжі. Токсичний вплив на репродуктивну функцію самців, пов'язаний з летермовіром, спостерігався при дозі 180 мг/кг/день і полягав у зменшенні маси яєчок, а також загальних та гістоморфологічних результатах у яєчках та придатків яєчка із впливом на параметри сперми (зниження концентрації та рухливості) та фертильність (зниження індексів плодючості та фертильності). На основі цих результатів NOAEL загальної токсичності та репродуктивної токсичності у щурів-самців становив 60 мг/кг/добу ($AUC_{0-24 \text{ год}}$ 163000 нг•год/мл).

13-тижневе дослідження фертильності мавп-самців (виду Макака Cynomolgus) при пероральному введенні (через шлунковий зонд) з 8-тижневою фазою відновлення (ТТ #11-7863)

Метою цього дослідження було визначити потенційну репродуктивну токсичність летермовіру у самців після його перорального введення макаці Cynomolgus протягом 13 тижнів та оборотність потенційних змін після 8-тижневого періоду, що не включав лікування.

Статевозрілих самців макак Cynomolgus (віком принаймні 4 роки) лікували протягом 13 тижнів (n=4/група) при рівнях дози 0 (контрольна група з носієм), 60, 120 та 240 мг/кг/день з наступним 8-тижневим періодом відновлення (додатково n=2/група).

Летермовір був розроблений у вигляді 0,5%-водного розчину Tylose® і вводився в дозі 10 мл/кг.

Окрім клінічних спостережень, маси тіла та візуальної оцінки споживання їжі, було проведено комплексний набір досліджень репродуктивних органів самця та гормону самця на тваринах

	<p>основного дослідження, а також на тваринах фази відновлення. Концентрацію летермовіру в плазмі крові оцінювали у контрольних та лікованих групах.</p> <p>Незапланованих смертей не було. Зміни в передсмертному періоді, пов'язані з досліджуваним препаратом, обмежувались випадковими м'яким/рідким калом при дозі ≥ 120 мг/кг/день та слиновиділення близько часу введення препарату в дозі ≥ 60 мг/кг/день, ймовірно, пов'язане із поганим смаком препарату. Клінічні ознаки не впливали на загальний стан тварин. Не було змін, пов'язаних із досліджуваним препаратом, щодо маси тіла чи споживання їжі.</p> <p>Також не було виявлено змін, пов'язаних із досліджуваним препаратом, в аналізі сперми, проточному цитометричному аналізі тканини яєчка, об'ємі яєчок, стадії сперматогенезу, рівні гормонів у крові (тестостерон, інгібін В, фолікулостимулюючий гормон), масі органів, а також при макроскопічній та мікроскопічній оцінках (тканини статевих органів, тобто яєчок, придатків яєчка, простати, насінних бульбашок та макроскопічні дані).</p> <p>Концентрація летермовіру у зразках плазми 1-го дня у всіх тварин контрольної групи були нижчими за нижню межу кількісного визначення ($< 5,00$ нг/мл); зразки 13 тижня не аналізували. Після одноразового та повторного введення препарату системний вплив летермовіру у самців макак <i>Сynomolgus</i> на основі середньої $AUC_{0-24 \text{ год}}$ та C_{max} виявив надпропорційне збільшення з 60 до 120 мг/кг/день. Системна експозиція зі 120 до 240 мг/кг/день зросла приблизно пропорційно дозі для $AUC_{0-24 \text{ год}}$ та субпропорційно для C_{max} на 1-й день та 13-й тиждень. На закінчення, жодних змін у репродуктивній системі самців, що могли б свідчити про порушення фертильності, не спостерігалися в цьому дослідженні. Отже, NOAEL становив ≥ 240 мг/кг/день ($AUC_{0-24 \text{ год}} 211000$ нг•год/мл).</p>
ембріотоксичність	<p>Пілотне дослідження токсичної дії на розвиток потомства у щурів після перорального введення (ТТ #05-7840)</p> <p>По сім запліднених щурів лінії Вістар кожен день отримували перорально через шлунковий зонд летермовір, суспендованого в 0,5%-водяному Tylose®, з 6 по 17 день вагітності у дозах 0, 10, 50 та 250 мг/кг/день (об'єм дози 10 мл/кг). Плоди були виїняті шляхом кесаревого розтину на 20 день вагітності. Були проведені дослідження загальної переносимості досліджуваного препарату самками, а також його впливу на внутрішньоутробний розвиток. Ознаки токсичної дії на організм матері обмежувались для рівня дози 250 мг/кг/день і включали світлий кал, посилене сечовипускання, суттєво порушене споживання корму та суттєво погіршене абсолютне та кориговане збільшення маси тіла, включаючи тимчасові втрати маси тіла. Вплив на внутрішньоутробний розвиток спостерігався лише при токсичному для матері рівні дози 250 мг/кг/день: незначно знижена маса плаценти, помітно знижена маса плода, уповільнене окостеніння та збільшення частоти поширених варіацій скелета (додаткові 14-ті ребра) і, можливо, збільшення частоти виникнення неспецифічних вад розвитку. Через невелику кількість тварин у цьому пілотному дослідженні остаточно оцінка</p>

збільшення частоти виникнення загальних вад розвитку на рівні дози 250 мг/кг/день була неможливою.

Дослідження сумісності ембріональної токсичності на щурах (ТТ #06-5564)

У дослідженні, що не передбачає застосування вимог GLP, летермовір вводили перорально трьом вагітним щурам по 250 мг/кг/день. Летермовір вводили між 6 та 17 днями вагітності (12 доз) у вигляді суспензії у 0,5%-водному розчині Tylose® в дозі 10 мл/кг.

У самок було порушення споживання їжі та втрата ваги, світлий кал відзначався у однієї самки протягом одного дня, також було спостережено зменшення ваги плода та кілька злегка набряклих плодів. Оцінка скелета 15 плодів не виявила вад розвитку скелета, вісцеральна оцінка не проводилась.

Дослідження токсичної дії на розвиток потомства у щурів після перорального введення (ТТ #05-7825)

Метою цього дослідження було визначити потенціал токсичної дії летермовіру на розвиток потомства після перорального введення один раз на день вагітним щурам з 6 по 17 день вагітності. Крім того, оцінювали токсикокінетичний профіль летермовіру.

Запліднених щурів-самок лінії Вістар було розподілено на 4 групи по 22 самки, кожна з яких отримувала 10, 50 і 250 мг/кг/день летермовіру в 0,5%-водному розчині Tylose® або лише носій з 6 по 17 день вагітності при дозованому об'ємі 10 мл/кг. П'ять додаткових самок/груп були піддані токсикокінетичній оцінці.

Висока доза була максимально переносимою дозою у вагітних жінок на основі результатів попередніх пілотних досліджень.

Оцінка токсичної дії на організм матері базувалася на смертності, клінічних ознаках, вазі тіла та споживанні їжі та води. На 20 день вагітності всі самки, що вижили, були піддані евтаназії та було досліджено вміст матки. Оцінювали кількість жовтих тіл, вагу матки та загальну морфологію плаценти. Оцінка токсичної дії на розвиток плода базувалася на життєздатності ембріона/плода, вазі плода, співвідношенні статей та зовнішній, вісцеральній, коронарній та скелетній морфології. Концентрація летермовіру в плазмі крові визначали у тварин контрольної групи та лікувальних груп, яких піддавали токсикокінетичній оцінці.

Незапланованих смертей не було.

Результати, спостережені у матерів та пов'язані з досліджуванним препаратом, були отримані при ≥ 50 мг/кг/день. При дозі 50 мг/кг/день вони обмежувались червонуватими вагінальними виділеннями (без супутнього впливу на постімплантаційні втрати). При дозі 250 мг/кг/день вони полягали у виділенні слини після введення препарату, пілоерекції, фекаліях світлого кольору у декількох тварин, холодній поверхні тіла у однієї самки та ходьбі з підкиданням лап. Крім того, зменшення споживання їжі (приблизно від -30 до -40% від контрольної групи) разом із зменшенням споживання води та зменшенням кількості фекалій, помірною індивідуальною втратою маси тіла із порушенням середнього приросту маси тіла (-53% від контрольної групи), червонуватими вагінальними виділеннями, і одиничним випадком м'якого калу спостерігалось при дозі 250 мг/кг/день. У інших

самок групи з дозою 250 мг/кг/день спостерігалось також збільшення споживання води та збільшення сечовипускання. Посмертні спостереження були обмежені двома самками в групі 250 мг/кг/день і склалися із зменшеного розміру селезінки у обох самок, чорних плям на слизовій шлунку, порожньої тонкої кишки, чорно-коричневого вмісту в сліпій кишці та збільшення надниркових залоз в однієї цих самок.

Зміни у розвитку, пов'язані з досліджуваним препаратом спостерігались лише при дозі 250 мг/кг/день. Вони полягали в мінімальному зменшенні маси плаценти (0,55 г проти 0,58 г у контрольних групах), зменшенні ваги плода (3,15 г проти 3,65 г у контрольних групах), а також уповільненому окостенінні, збільшенні частоти виникнення укороченої пуповини та злегка набряклих плодів, збільшенні частоти виникнення загальних спонтанних вад розвитку (переважно додаткові поперекові хребці/зсув таза) та загальні зміни скелета (додаткові 14 ребра та змінена форма крижових дуг хребців). Не можна виключити взаємозв'язок з досліджуваним препаратом дещо збільшеної кількості плодів із загальними вадами розвитку очей та інших спорадичних вад розвитку (один випадок множинних серцево-судинних вад розвитку та кілька плодів з відсутністю головки 1-го ребра). Зміни у розвитку при 10 та 50 мг/кг/день не спостерігались. Концентрація летермовіру у плазмі крові у всіх тварин контрольної групи були нижчими за нижню межу кількісного визначення (<0,250 нг/мл), за винятком 3 з 20 зразків, у яких були виявлені низьку концентрацію досліджуваного препарату. Ці показники концентрації, швидше за все, зумовлені незначним забрудненням ex vivo зразків і не мають значення для токсикокінетичної оцінки та оцінки токсичної дії на розвиток. Експозиція зростала більшою, ніж пропорційно дозі, з 10 до 50 мг/кг/день і – особливо для C_{max} – менше, ніж пропорційно дозі, з 50 до 250 мг/кг/день.

Керівник дослідження дійшов висновку, що NOAEL токсичної дії на організм матері становить 10 мг/кг/день, а NOAEL токсичної дії на розвиток плода – 50 мг/кг/день. Враховуючи той факт, що єдині дані про організм матері при дозі 50 мг/кг/день були червонуваті вагінальні виділення, які не впливали на постімплантаційні втрати, Спонсор вважає, що NOAEL становить 50 мг/кг/день як для токсичної дії на організм матері ($AUC_{0-24 \text{ год}}$ 258731 нг•год/мл), так і на розвиток плода.

Пілотне дослідження токсичної дії на розвиток потомства у кроликів після перорального введення (5, 20, 80 мг/кг/день) (ТТ #05-7841)

Три спарені гімалайські кролики отримували кожна летермовір перорально через шлунковий зонд у 0,5%-розчині Tylose® щодня з 6 по 20 день вагітності у дозах 0 (контрольна група), 5, 20 та 80 мг/кг/кг (об'єм дози 5 мл/кг) [Розділ 2.6.7.11]. Плоди були виняті шляхом кесаревого розтину в 29 день вагітності. Проводили обстеження загальної переносимості досліджуваного препарату самками, а також щодо його впливу на внутрішньоутробний розвиток (включаючи зовнішню та вісцеральну оцінку плодів). Зміни, пов'язані з досліджуваним препаратом, були відзначені

лише при дозі 80 мг/кг/день. В однієї самки відбулися дострокові пологи після того, як вона продемонструвала ознаки серйозної токсичної дії на материнський організм. Решта самок групи тимчасово демонстрували зменшення споживання води із зменшенням сечовипускання в однієї самки. Ці решта самок продемонстрували лише два живих плоди через збільшені передімплантанційні втрати/ранні (не видимі) постімплантаційні втрати. Виникли два випадки грубозернистої плаценти, при яких не можна виключити вплив, пов'язаний із досліджуваним препаратом, вага плодів незначно зменшилася. Зовнішнє обстеження плодів виявило один плід із множинними вадами розвитку, а крім того, один плід із неправильним розташуванням передньої кінцівки (кінцівок), причиною яких не можна виключити вплив лікування. Остаточна оцінка параметрів плода в цьому експериментальному дослідженні неможлива через обмежену кількість лише чотирьох плодів при дозі 80 мг/кг/день.

Додаткове пілотне дослідження токсичної дії на розвиток потомства у кроликів після перорального введення (30, 60 мг/кг/день) (ТТ #05-7842)

Три спарені гімалайські кролиці отримували кожна летермовір перорально через шлунковий зонд у 0,5%-водному розчині Tylose® щодня з 6 по 20 день вагітності у дозах 0 (контрольна група), 30 і 60 мг/кг/день (обсяг дози 5 мл/кг). Це дослідження було проведено додатково до попереднього пілотного дослідження токсичної дії на розвиток потомства з летермовіром, щоб встановити відповідний рівень високих доз для основного дослідження токсичної дії на розвиток потомства. Плоди були вийняті шляхом кесаревого розтину в 29 день вагітності. Проводили обстеження загальної переносимості досліджуваного препарату самками, а також його впливу на внутрішньоутробний розвиток (включаючи зовнішню та вісцеральну оцінку плодів). Вплив, пов'язаний із лікуванням, виявлений у матері не був очевидним при рівнях доз до 60 мг/кг/день включно, за винятком однозначної втрати маси тіла у однієї самки при 60 мг/кг/день. На параметри внутрішньоутробного розвитку лікування також не виявили впливу при рівнях доз до 60 мг/кг/день.

Додаткове пілотне дослідження токсичної дії на розвиток потомства у кроликів після перорального введення (70 мг/кг/день) (ТТ #06-5562)

Три спарені гімалайські кролиці отримували кожна летермовір перорально через шлунковий зонд у 0,5%-водному розчині Tylose® щодня з 6 по 20 день вагітності у дозах 0 (контрольна група) та 70 мг/кг/день (обсяг дози 5 мл/кг). Це дослідження було проведено додатково до двох попередніх пілотних досліджень токсичної дії на розвиток потомства з летермовіром, щоб встановити відповідний рівень високих доз для основного дослідження токсичної дії на розвиток потомства. Плоди були вийняті шляхом кесаревого розтину в 29 день вагітності. Проводили обстеження загальної переносимості досліджуваного препарату самками, а також його впливу на внутрішньоутробний розвиток (включаючи зовнішню та вісцеральну оцінку плодів). Вплив, пов'язаний із лікуванням, виявлений у матері не був

наявним при дозі 70 мг/кг/день, за винятком двозначних результатів тимчасово збільшеного споживання води і, отже, збільшення сечовипускання у двох самок групи з цією дозою. Також не було впливу на параметри внутрішньоутробного розвитку при дозі 70 мг/кг/день.

Додаткове пілотне дослідження токсичної дії на розвиток потомства у кроликів після перорального введення (200, 250 мг/кг/день) (ТТ #06-5563)

Три спарені гімалайські кролиці отримували кожна летермовір перорально через шлунковий зонд у 0,5%-розчині Tylose® щодня з 6 по 20 день вагітності у дозах 0 (контрольна група), 200 та 250 мг/кг/день (об'єм дози 5 мл/кг). Це дослідження було проведено додатково до трьох попередніх пілотних досліджень токсичної дії на розвиток потомства з летермовіром, щоб встановити відповідний високий рівень дози для основного дослідження токсичної дії на розвиток потомства. Плоди були виїняті шляхом кесаревого розтину в 29 день вагітності.

Проводили обстеження загальної переносимості досліджуваного препарату самками, а також його впливу на внутрішньоутробний розвиток (включаючи зовнішню та вісцеральну оцінку плодів). Зразки крові всіх самок брали у 20 день вагітності перед введенням та через 1, 2, 4, 7 та 24 години після введення для токсикокінетичного дослідження.

В однієї самки в групі 250 мг/кг/день перервалась вагітність після того, як у неї виявилися ознаки серйозної токсичної дії на материнський організм. Решта самок у групі 250 мг/кг/день також мали ознаки серйозної токсичності. Одну самку в групі 200 мг/кг/день вбили в помираючому стані через випадковий гнійний вагініт, решта самок в групі з таким рівнем дози не виявляли ознак токсичності на материнський організм. В однієї самки при дозі 250 мг/кг/день перервалась вагітність, решта самок при цьому рівні дози продемонстрували загальну резорбцію. Впливу, пов'язаного з лікуванням, на параметри внутрішньоутробного розвитку при дозі 200 мг/кг/день не було.

Дослідження токсичної дії на розвиток потомства у кроликів після перорального введення (ТТ #05-7830)

Завданням цього дослідження було визначити потенціал токсичної дії летермовіру на розвиток потомства при пероральному введенні один раз на день вагітним кролицям з 6 по 20 день вагітності. Крім того, оцінювали токсикокінетичний профіль летермовіру.

Запліднених гімалайських кролиць було віднесено до 4 груп по 20 самок, кожна з яких отримувала 25, 75 або 225 мг/кг/день летермовіру в 0,5%-водному розчині Tylose® або лише носій з 6 по 20 день вагітності при дозі 5 мл/кг. Три додаткові самки/група були піддані токсикокінетичній оцінці. Очікувалось, що висока доза буде максимально переносимою дозою у кролиць на основі результатів попередніх пілотних досліджень.

Оцінка токсичної дії на організм матері базувалася на смертності, клінічних ознаках, вазі тіла та споживанні їжі та води. У 29 день вагітності всі самки, що вижили, були піддані евтаназії та досліджували вміст матки. Оцінювали кількість жовтих тіл, вагу матки та загальну морфологію плаценти. Оцінка токсичної дії на

розвиток потомства базувалася на життєздатності ембріона/плода, вазі плода, співвідношенні статей та зовнішній, вісцеральній, корональній та скелетній морфології. Концентрацію летермовіру в плазмі крові визначали у тварин контрольної групи та тварин груп лікування, підданих токсикокінетичній оцінці.

Вплив на материнський організм, пов'язаний з досліджуваним препаратом, спостерігався лише при 225 мг/кг/день. Одну самку з групи 225 мг/кг/день довелося вбити в помираючому стані, ще в трьох самок групи з цією дозою перервалася вагітність після того, як кожна з них виявила ознаки серйозної токсичної дії на організм матері.

При дозі 225 мг/кг/день споживання їжі зменшувалось протягом періоду лікування, що відповідає незначно збільшеній частоті зменшеної кількості частково м'яких фекалій з наступним компенсаційним збільшенням споживання їжі після закінчення періоду лікування. Збільшення частоти зменшеного споживання води і, отже, зменшеного і частково зеленуватого знебарвлення сечовипускання також спостерігалось при цій дозі.

Гранична втрата маси тіла відбулася після початку лікування, супроводжуючись зменшенням абсолютного приросту маси тіла протягом періоду лікування у самок із життєздатними плодами (-76% від контрольної групи), причиною яких неможливо виключити вплив, пов'язаний з досліджуваним препаратом, через зменшення споживання їжі (до -34% від контрольної групи) з наступним компенсаційним збільшенням маси тіла після закінчення періоду лікування. Під час розтину виявлено п'ять самок при рівні 225 мг/кг/день з даними про вплив на кишечник (сліпа або товста кишка з газоподібним або затверділим вмістом) або печінку (затверділа, жовчний міхур розширений і щільно заповнений).

Коефіцієнт вагітності у групі 225 мг/кг/день знизився за рахунок абортів трьох самок та загальної резорбції однієї самки, постімплантаційні втрати (пізні резорбції) незначно збільшилися у решті самок з цим рівнем дози, причиною чого не може бути виключений вплив, пов'язаний із досліджуваним препаратом. Зміни розвитку, пов'язані з досліджуваним препаратом, були відзначені при дозі 225 мг/кг/день і обмежувались одним надмірним пресакральним хребцем з поперековими ребрами (вади розвитку) у 2 плодів та збільшенням частоти виникнення поперекових ребер (рухомі та у формі коми або повністю присутні, відхилення).

Незважаючи на те, що ці зміни спостерігались у обмеженої кількості плодів, відношення до досліджуваного препарату не можна повністю виключити, оскільки ці випадки були поза діапазоном ретроспективних контрольних даних в лабораторії. Розподіл статі та вага плода не зазнали змін. Зовнішніх чи вісцеральних даних про вплив, пов'язаний із досліджуваним препаратом, не було. Зміни в материнському організмі та розвитку плода, пов'язані з досліджуваним препаратом, при 25 та 75 мг/кг/день не спостерігались.

Концентрація летермовіру в плазмі крові у всіх тварин контрольної групи були нижчими за нижню межу кількісного

	<p>визначення (<1,00 нг/мл), за винятком 6 з 30 зразків, у яких знайдена низька концентрація (від 1,22 нг/мл до 54,1 нг/мл) досліджуваного препарату. Ці показники концентрації, швидше за все, зумовлені незначним забрудненням ex-vivo зразків і не мають значення для токсикокінетичної оцінки або оцінки токсичності. Токсикокінетичне дослідження показало більше, ніж пропорційне дозі збільшення C_{max} та $AUC_{0-24 \text{ год}}$ від низької до середньої дози.</p> <p>Від середньої до високої дози $AUC_{0-24 \text{ год}}$ збільшувалась лише дещо більше, ніж пропорційно дозі, у 20 день вагітності. Від середньої до високої дози C_{max} збільшувалась помірно менше, ніж пропорційно дозі, в 20 день вагітності. В групах із середньою та високою дозами експозиція у 20 день вагітності була явно нижчою, ніж у 6 день вагітності. На підставі даних про вплив на організм матері та плоду, які спостерігались при 225 мг/кг/день, NOAEL токсичної дії на організм матері ($AUC_{0-24 \text{ год}} - 47355$ нг*год/мл) та на розвиток плода становила 75 мг/кг/день.</p>
<p>пренатальна та постнатальна токсичність</p>	<p>Дослідження пре- та постнатального розвитку на щурах при пероральному введенні (через шлунковий зонд) (ТТ #11-7860)</p> <p>Метою дослідження було оцінити потенційний вплив летермовіру на розвиток, ріст, поведінку, репродуктивну функцію та фертильність у щурів покоління F₁ (P) після щоденного перорального введення самкам щурів F₀ з 6 дня вагітності до 22 дня після пологів. Оцінювали токсикокінетичний профіль летермовіру у матері на 6 день вагітності.</p> <p>Використовували концентрації у плямах крові для визначення впливу летермовіру на покоління F₁. Спочатку планувалось оцінити концентрацію летермовіру в материнському молоці. Оскільки кількість молока, яка могла бути зібрана, не відповідала цільовому обсягу, така оцінка не проводилась.</p> <p>Самці щурів лінії Вістар, підібрані за часом спарювання, були віднесені до 4 груп по 24 тварини в кожній. Починаючи з 6 дня вагітності та до 22 дня після пологів, самкам вводили щодня через шлунковий зонд 10, 45 або 180 мг/кг/день летермовіру в 0,5% Tylose® або лише носій в дозі 10 мл/кг. Двадцять чотири тварини були виділені в кожну групу, 160 відібраних щурів першого покоління (F₁) (20/група/стать) використовувались для формування покоління F₁ (без лікування).</p> <p>Оцінка токсичної дії на організм матері у поколінні F₀ базувалася на смертності, клінічних ознаках, вазі тіла, споживанні їжі та макроскопічному дослідженні, обмеженому обстеженні грудних та черевних органів. Оцінка покоління F₁ базувалася на постімплантаційному виживанні, зовнішній морфології дитинчат, смертності, клінічних спостереженнях, вазі тіла, ознаках розвитку, поведінкових тестах, репродуктивній здатності та фертильності. Незапланованих смертей у поколінні F₀ та поколінні F₁ після відлучення не було.</p> <p>Покоління F₀</p> <p>Під час дослідження у тварин, які отримували 45 і 180 мг/кг/день, спостерігалось розтирання рота, слиновиділення та перебирання лапами. Це вважалось скоріше ознаками відрази до смаку, а не системною токсичністю.</p>

	<p>При 180 мг/кг/день спостерігалася значна втрата маси тіла в перші дні введення препарату.</p> <p>Однак збільшення маси тіла було подібним у всіх групах протягом решти дослідження. Лікування не впливало на середнє споживання їжі.</p> <p><i>Покоління F₀, дані про виводок</i></p> <p>При 180 мг/кг/день спостерігався вплив на середні показники виводку з точки зору збільшення втрати виводку та зменшення середнього приросту маси тіла з 1 по 21 день після пологів (-13% порівняно з контрольною групою). Спонсор вважав, що зміни маси тіла були мінімальними, нешкідливими та несли обмежене токсикологічне значення.</p> <p>Покоління F₁ після відлучення</p> <p>Зміни, пов'язані з досліджуваним препаратом, у покоління F₁ після відлучення спостерігалися при 180 мг/кг/день.</p> <p>Вони полягали у незначному зменшенні приросту маси тіла у самців з 12 по 16 тиждень після пологів (-22% відносно контрольної групи) та у вагітних самок F₁ з 0 до 3 дня вагітності (-30%) та затримки середнього відкриття піхви у самок (36,7 день після пологів проти 34,5 дня після пологів у контрольній групі). Оскільки зміни були мінімальні, не пов'язані з клінічними ознаками, і не впливали на репродуктивну здатність, Спонсор вважав, що вони не є несприятливими та мають обмежене токсикологічне значення.</p> <p>Впливу, пов'язаного із досліджуваним препаратом, на неврологічний розвиток, репродуктивну здатність, фертильність чи інші параметри фізичного розвитку дитинчат не було виявлено. Після гістопатологічного дослідження яєчок не було виявлено макроскопічних або мікроскопічних даних, що свідчать про вплив досліджуваного препарату.</p> <p>Концентрація летермовіру у плазмі крові всіх тварин контрольної групи були нижчими за нижню межу кількісного визначення (<5,00 нг/мл). Супутнє визначення концентрації летермовіру у плазмі в 1 день введення препарату (6 день вагітності) продемонструвало, що всі самки-матері зазнавали дії сполуки.</p> <p>Середня концентрація в плямах крові у поколінні F₁ при 45 мг/кг/день становила 1,56 нг/мл у самців та 1,86 нг/мл у самок.</p> <p>При 180 мг/кг/день середня концентрація в плямах крові становила 21,6 нг/мл у самців та 12,7 нг/мл у самок.</p> <p>На закінчення, через втрату виводку у поколінні F₀, ВНТД у поколінні F₀ становила 45 мг/кг/добу. Керівник дослідження дійшов висновку, що ВНТД покоління F₁ становила 45 мг/кг/день на основі затримки відкриття піхви та зменшення приросту маси тіла. Спонсор вважає, що ці зміни мають мінімальний масштаб, не є несприятливими та мають обмежене токсикологічне значення. Отже Спонсор дотримується думки, що ВНТД для покоління F₁ після відлучення становить ≥ 180 мг/кг/день.</p>
дослідження, в яких препарат вводиться виводку (незрілим тваринам) та/або оцінюється тривала	<p>Двотижневе дослідження токсичності на ювенільних щурах при пероральному введенні (через шлунковий зонд) (ТТ #10-7838)</p> <p>Метою дослідження було визначити потенційну токсичність летермовіру після щоденного перорального введення (через зонд)</p>

дія	<p>щурам-самцям протягом 2 тижнів, починаючи з 14-денного віку. Крім того, оцінювали потенціал летермовіру перешкоджати встановленню гемато-тестикулярного бар'єра.</p> <p>Дві групи самців щурів Crl:WI(Han) (5 тварин/група) отримували 60 або 180 мг/кг/день летермовіру в 0,5% Tylose® або лише носій з 14 по 27 день після народження в дозі 10 мл/кг.</p> <p>Оцінка токсичності базувалася на смертності, клінічних ознаках, вазі тіла та патолого-анатомічній оцінці, включаючи оцінку гемато-тестикулярного бар'єра та стадій сперматогенезу. Незапланованих смертей не було.</p> <p>Незначне збільшення приросту маси тіла, пов'язане з досліджуваним препаратом, було відзначено при 60 мг/кг/день (збільшення на ~20%) та зниження при 180 мг/кг/день (зменшення на ~20%). Ці зміни не вплинули на стан здоров'я тварин, не були несприятливими та мали мінімальне токсикологічне значення. Наприкінці 2-тижневого періоду лікування вага простати, а також яєчок та придатків яєчка була порівняною у всіх групах. Після дослідження повного набору тканин не було виявлено жодних макроскопічних чи мікроскопічних знахідок, пов'язаних з досліджуваним препаратом. Крім того, обстеження яєчок не показало жодних відхилень у морфологічному вигляді та цілісності різних типів клітин, що знаходяться в цьому незрілому органі.</p> <p>Загалом пероральне введення летермовіру до 180 мг/кг/день (ВНТД) ювенільним щурам протягом 2 тижнів, починаючи з 14-денного віку, не перешкоджало проліферації клітин Сертолі або зародковому епітелію.</p>
б) місцева переносимість	<p>Два дослідження місцевої переносимості (тест на помутніння та проникність рогівки великої рогатої худоби та МТТ-тест життєздатності MatTek EpiDerm™) були проведені на підтримку програми охорони праці. Були проведені додаткові дослідження місцевої переносимості для оцінки місцевої переносимості різних препаратів, що вводяться внутрішньовенним клінічним способом введення або непередбаченими способами введення. На основі результатів цих досліджень місцевої переносимості та результатів 4-тижневих досліджень з повторним введенням препарату як клінічний препарат для в/в введення був обраний гідроксипропіл бетадекс.</p> <p>Тест на помутніння та проникність рогівки великої рогатої худоби (BCOP) (ТТ #14-7826)</p> <p>Метою цього дослідження було визначити потенціал подразнення очей, використовуючи альтернативу методології Дрейза. П'яти рогівкам дали дозу 0,75 мл 20%-суспензії летермовіру. Визначали вимірювання помутніння та проникність флуоресцеїну натрію. У цьому аналізі летермовір класифікували як легкий подразник.</p> <p>МТТ-тест життєздатності MatTek EpiDerm™ (ТТ #14-7827)</p> <p>Метою цього дослідження було дати оцінку потенціалу подразнення шкіри за допомогою альтернативи методології Дрейза. Продемонстровано, що МТТ-тест життєздатності MatTek EpiDerm™ є кількісним методом для оцінки потенційних ризиків для шкіри.</p> <p>Зразки тканин для MatTek EpiDerm™ лікували у двох</p>

примірниках летермовіром (100 мг) протягом 1, 4 та 24 годин або 1%-Triton® X-100 (позитивний контроль) протягом 4 та 9 годин. Негативний контроль (тканина без лікування) тестували таким же чином протягом лише 4 годин. Після лікування життєздатність тканин визначали за допомогою поглинання та зменшення метилтіазолтетразолію (МТТ). Поглинання кожного зразка вимірювали при 540 нм, використовуючи опорну довжину хвилі 690 нм. Життєздатність виражалася у відсотках від контрольних значень. Середній відсоток життєздатності для кожної часової точки використовувався для обчислення ET₅₀, що представляє час, коли життєздатність тканин для EpiDerm™ знизилася на 50% порівняно з тканинами негативного контролю. Бали ET₅₀ були перетворені у класифікацію подразників. Летермовір класифікували як не подразнюючий (ET₅₀ >24,0 години).

Експериментальне дослідження місцевої переносимості внутрішньовенне введення одноразової дози на щурах (ТТ #15-1154)

Метою цього дослідження була оцінка місцевої переносимості летермовіру в різних носіях при введенні щурам-самцям у вигляді одноразової внутрішньовенної дози.

Шістнадцять щурів Crl:WI(HAN) розподілили до 4 груп по 4 самці в кожній, яким вводили одну внутрішньовенну дозу у вигляді болюсу. Три групи отримували базову сполуку летермовіру в розчині: дві групи отримували 9,6 мг/кг летермовіру в розчині, забуференому фосфатом натрію, що містить 0,072%, або 0,12% полісорбату 80, одна група отримувала 8,1 мг/кг летермовіру в 0,339%-розчині на основі аргініну. Контрольна група отримала лише носій розчину, забуференого фосфатом натрію, що містить 0,12% полісорбату 80. Всі розчини вводили при ~2 мл/хвилину при дозі 5 мл/кг.

Оцінка переносимості базувалася на смертності, клінічних ознаках, макроскопічній та патолого-анатомічній оцінках місця ін'єкції. Внутрішньовенне введення летермовіру переносилось добре. Усі тварини вижили до евтаназії, даних після розтину, пов'язаних із досліджуваним препаратом, не було виявлено.

Дослідження місцевої переносимості (при внутрішньовенному, підшкірному, внутрішньом'язовому та внутрішньоартеріальному введенні) на кроликах (ТТ #11-7862)

Метою дослідження було продемонструвати потенціал летермовіру, введеного одноразово у вигляді водного розчину (розведений ліофілізат летермовіру у воді для ін'єкцій), щоб спричинити місцеві зміни в місцях в/в, підшкірного (п/ш), внутрішньом'язового (в/м) та внутрішньоартеріального (в/а) введення. Тварин лікували, порівнюючи дію препарату на лівій/правій стороні (досліджуваний препарат/вода для ін'єкцій). Трьох тварин з кожної групи піддали евтаназії через 24 години після введення. Решту тварин піддали евтаназії через 96 годин після введення.

Оцінка переносимості базувалася на смертності, клінічних ознаках, макроскопічній та патолого-анатомічній оцінках місця ін'єкції.

Спостереження за місцем введення виявили незначні місцеві зміни у групах всіх доз. Однак ці реакції спостерігались у місцях введення води для ін'єкцій та в місцях введення досліджуваного препарату без явного зв'язку з летермовіром.

Проведено макроскопічну та мікроскопічну оцінку місць ін'єкції. Через 24 години після введення препарату були свідчення про подразнення летермовіру в місцях ін'єкцій тварин, яким вводили в/в (болус та вливання), в/м та в/а (болус та вливання). Свідчень про подразнення летермовіру, який вводили п/ш не було. Через 96 годин після введення препарату були свідчення про процес відновлення місць ін'єкцій тварин, яким вводили летермовір усіма способами. У місцях в/в (болус) та в/а (болус) ін'єкцій тривала запальна реакція відповідала більш тривалому зціленню, що очікувалося після виявлення свідчень про вищі стадії через 24 години після введення препарату. На місцях в/м ін'єкцій, регенерація м'язової тканини від мінімальної до незначної була типовою для процесу загоєння, очікуваного після в/м ін'єкції, і вказувала на процес відновлення в обох місцях ін'єкції.

Летермовір виявив незначну місцеву непереносимість порівняно з водою для ін'єкцій при в/в (болус та вливання), в/м та в/а (болус та вливання) способах введення.

Однак спостерігалася тенденція до оборотності результатів через 96 годин після введення препарату порівняно з 24 годинами після введення препарату.

Дослідження місцевої переносимості летермовіру на новозеландських білих кроликах після одноразового внутрішньоартеріального, внутрішньом'язового, внутрішньовенного та підшкірного введення (ТТ #12-7804)

Метою цього експерименту було отримати інформацію про місцеву переносимість летермовіру у 20%-розчині циклодекстрину у новозеландських білих кроликів після одноразового в/в вливання (15-хвилинне вливання) та в/а, в/м та п/ш ін'єкцій.

Введені дози становили 0,5 мл/тварину для в/в вливання та в/а ін'єкції, 0,3 мл/тварину для п/ш ін'єкції та 0,1 мл/тварину для в/м ін'єкції.

Було використано 24 тварини. Для кожної тварини використовували два способи введення: в/в вливання та п/ш ін'єкція, або в/м та в/а ін'єкція. Використовували дві концентрації досліджуваного зразка: 2,5 та 5 мг/мл у 20%-розчині циклодекстрину. Досліджувані лікарські форми вводили один раз на лівій стороні кожної тварини, відповідні плацебо – на правій стороні.

Через 24 та 96 годин після введення по 3 тварини на концентрацію досліджуваного зразка та комбіновані способи введення піддали евтаназії, місця введення досліджували макро- та мікроскопічно. Оцінка переносимості базувалася на смертності, макроскопічних та патолого-анатомічних оцінках місця ін'єкції.

Дві досліджувані концентрації летермовіру (2,5 та 5,0 мг/мл) не викликали ознак місцевої непереносимості після в/в вливання (15-хвилинне вливання) та в/а або п/ш ін'єкцій. В/м ін'єкція призвела до гістопатологічних змін, пов'язаних із досліджуваним

	<p>препаратом. Порівняно з контролем, спостерігалось дозозалежне збільшення тяжкості вогнищового некрозу м'язових клітин з лімфогістіоцитарними інфільтратами через 24 та 96 годин після введення дози. Крім того, спостерігався міжм'язовий набряк після введення високої досліджуваної концентрації 5 мг/мл у 24-годинний час спостереження. Наприкінці 96-годинного періоду спостереження в м'язах спостерігалася грануляційна тканина при обох концентраціях летермовіру, що вказує на певний ступінь регенерації.</p> <p>На закінчення слід зазначити, що летермовір, який вводили у дозі 2,5 та 5 мг/мл у 20%-циклодекстриновому носії, застосовувався шляхом вливання без ознак місцевої непереносимості біля вени.</p> <p>Гістопатологічне дослідження макроскопічних та мікроскопічних змін у місці ін'єкції за результатами дослідження місцевої переносимості летермовіру на кроликах (ТТ #13-3843)</p> <p>Завданням цього дослідження було оцінити місцеву переносимість нового лікарської форми летермовіру на основі Твін 80/ПЕГ 400 при одноразовому введенні внутрішньовенно (повільний болюс) новозеландським білим кроликам.</p> <p>Шість самців новозеландських білих кроликів, віком приблизно від 4 місяців, розподілили порівну на 3 групи лікування, їм ввели одноразову дозу форми летермовіру Твін 80/ПЕГ 400, форми гідроксипропілбетадексу або аргініну в ліву крайову вушну вену зі швидкістю 100 мкл/хв протягом 5 хвилин. Контрольний препарат, 0,9% фізіологічний розчин, вводили у праву крайову вушну вену кожного кролика. Тварин піддавали евтаназії приблизно через 24 години після ін'єкцій.</p> <p>Оцінка переносимості базувалася на смертності, макроскопічній та патолого-анатомічній оцінках місця ін'єкції.</p> <p>Жодних гістоморфологічних змін вушної раковини кроликів, пов'язаних із досліджуваним препаратом, не спостерігалось при внутрішньовенному введенні форми летермовіру Твін 80/ПЕГ 400, форми гідроксипропілбетадексу або аргініну.</p>
7) інші дослідження токсичності:	
антигенність (вироблення антитіл)	У планових дослідженнях токсичності з повторним введенням препарату не спостерігалось жодних змін, які б вважалися обумовленими потенційною антигенністю. Тому оцінок антигенності не проводилось.
імунотоксичність	Конкретні кінцеві точки імунотоксичності оцінювали у 4- та 13-тижневих дослідженнях токсичності з повторним введенням препарату на щурах, включаючи визначення кількості клітин селезінки, імунофенотипування спленоцитів, титрів сироваткових антитіл та/або аналізу бляшкоутворення. З цих кінцевих точок зміни, зазначені у звіті про дослідження як несприятливі, спостерігалися лише при дозі 180 мг/кг/день та обмежувалися збільшенням Т-клітин CD4, В-клітин, антиген-презентуючих клітин, CD45 _{загальні} , CD45 _{низькі} клітин та зменшенням високих CD45 клітин. Враховуючи сукупність доклінічних даних про летермовір, ці дані не вважаються несприятливими та не входять у діапазон варіабельності цього типу аналізу. Крім того, не було

	<p>виявлено ознак імунотоксичності летермовіру в планових дослідженнях токсичності з повторним введенням препарату, проведених на щурах та мавпах, включаючи імуносупресію, запальні реакції або будь-які побічні явища на лімфоїдні тканини. У цих дослідженнях огляд вагомості свідчень клінічної патології, маси органів, а також макроскопічних та гістопатологічних даних показав, що немає причин для занепокоєння щодо імунотоксичності внаслідок лікування летермовіром. Таким чином, відповідно до Керівництва ICH S8 щодо досліджень імунотоксичності фармацевтичних препаратів для людей додаткові дослідження імунотоксичності не проводились. Дослідження реакції регіонарних лімфовузлів (LLNA) був проведений на мишах на підтримку програми охорони праці.</p> <p>Дослідження реакції регіонарних лімфовузлів (LLNA) (ТТ #14-7828)</p> <p>У дослідженні реакції регіонарних лімфовузлів, проведеному на мишах, концентрація летермовіру (5%, 10% та 25% (мас./об.) у N,N-диметилформаміді (ДМФА)), позитивний контроль (25% об./об. гексилциннамальдегіду), або контроль носія (ДМФА) вводили шляхом місцевого застосування в тильну частину кожного вуха 5 самок мишей СВА/І один раз на день протягом трьох днів поспіль [Розділ 2.6.7.17]. Вимірювання товщини вух та індивідуальні спостереження тварин показали, що жодне з лікувань досліджуваним препаратом не призвело до надмірного місцевого подразнення шкіри.</p> <p>Після евтаназії були виділені вушні лімфатичні вузли, були згенеровані суспензії окремих клітин лімфатичних вузлів (LNC), суспензії LNC аналізували за допомогою проточної цитометрії включення 5-бром-2'-дезоксидуридину (BrdU). Кількість проліферуючого (BrdU+) LNC визначали як міру проліферативної реакції регіонарного лімфатичного вузла.</p> <p>Летермовір не визначили шкірним сенсibiliзатором, оскільки не спостерігалось збільшення індексу стимуляції, пов'язаного з досліджуваним препаратом, порівняно з контрольною групою носія.</p>
дослідження механізмів дії	Механізм дії оцінювали в рамках фармакодинамічних досліджень. Додаткових досліджень механізму дії не проводилось.
лікарська залежність	Результати кількісної авторадіографії всього тіла у самців щурів W1 після одноразової внутрішньовенної дози (3 мг/кг) [14C] летермовіру свідчать про те, що летермовір не перетинав гематоенцефалічний бар'єр з легкістю. Крім того, не було ознак того, що летермовір має фармакологічний профіль, який відповідає потенціалу відповідальності за зловживання лікарськими засобами, також не було жодних доказів у фармакологічному дослідженні безпеки ЦНС або в планових дослідженнях токсичності з повторним введенням препарату психотропних побічних явищ (тобто седативних або стимулюючих явищ). Таким чином, жодних досліджень потенційного зловживання лікарськими засобами не проводилось.
токсичність метаболітів	Жодного циркулюючого метаболіту в плазмі крові людини виявити не було більше, ніж 10% від загальної експозиції, пов'язаної з лікарським засобом. Отже, вимоги ICH M3 (R2) щодо

	оцінки безпеки метаболітів були дотримані з летермовіром, жодних досліджень з окремими метаболітами не проводилось. Потенційну токсичність метаболітів оцінювали в рамках досліджень токсичності з повторним введенням препарату.
токсичність домішок	Не проводилось жодних доклінічних досліджень з окремими домішками. Рівні всіх домішок були нижче кваліфікаційного порогу, як визначено в керівництві ІСН щодо домішок у нових лікарських речовинах.
інше	<p>Експериментальне токсикокінетичне дослідження одноразового перорального введення на самках щурів Лонг-Еванс (ТТ #14-1010)</p> <p>Метою цього дослідження була оцінка токсикокінетичного профілю летермовіру при одноразовому пероральному введенні через шлунковий зонд самкам щурів Лонг-Еванс, щоб допомогти у виборі дози для подальшого дослідження фототоксичності на щурах Лонг-Еванс.</p> <p>Пігментованих самок щурів Crl:LE (Лонг-Еванс) віком десяти тижнів було віднесено до п'яти груп по 4 самок, кожна з яких отримувала 100, 200, 500, 1000 або 2000 мг/кг летермовіру (у вигляді базової сполуки) у 0,5% Tylose® в деіонізованій воді в дозі 10 мл/кг.</p> <p>Тварин спостерігали на смертність. Концентрацію летермовіру в плазмі крові визначали у всіх групах.</p> <p>Усі тварини вижили до запланованої евтаназії.</p> <p>Триденне дослідження фототоксичності та біоаналізу перорального введення (через шлунковий зонд) на самках пігментованих щурів (ТТ #14-9001)</p> <p>Молярний коефіцієнт екстинкції летермовіру при 290 нм становить 10173 моль/л-1см-1, що перевищує поріг 1000 моль/л-1см-1 для оцінки фототоксичності згідно з Керівництвом ІСН S10.</p> <p>Отже, метою цього дослідження було оцінити потенційний фототоксичний вплив летермовіру при пероральному введенні (через зонд) пігментованим самкам щурів Crl:LE (Лонг-Еванс) протягом трьох днів поспіль з подальшим використанням ксенонової лампи (для імітації сонячного світла).</p> <p>П'ятнадцять пігментованих самок щурів Crl:LE (Лонг-Еванс) були випадково розподілені до трьох дозових груп по 5 щурів на групу для дослідження фототоксичності. Додатково 9 щурів (3 щури/група) були призначені для збору зразків біоаналізу.</p> <p>Препарати летермовіру в досліджуваному зразку 0,5% (мас./об.) Tylose® у воді вводили перорально через зонд один раз на день з 1 по 3 день у дозах 0 (контрольний препарат), 100 або 500 мг/кг/день. Об'єм дози становив 10 мл/кг.</p> <p>На 3 день світло- і темно-пігментовані ділянки шкіри щурів піддавали дії УФ-випроміненню протягом 4 годин ± 10 хвилин після введення препарату. Для того, щоб піддати очі інтенсивності УФ-випроміненню, порівнянної з інтенсивністю на ділянки шкіри, голову кожного щура піднімали так, щоб очі знаходились на площині, еквівалентній ділянкам шкіри.</p> <p>Зразки крові відбирали з яремної вени у трьох щурів фази біоаналізу на групу приблизно через 2, 4 та 7 годин після введення препарату для визначення концентрації летермовіру в плазмі.</p>

Оцінка фототоксичності базувалася на клінічних спостереженнях та спостереженнях за шкірними реакціями, офтальмологічних оглядах та очній гістопатології.

Усі щури дожили до запланованої евтаназії. Клінічних спостережень, пов'язаних з летермовіром, не було.

Не спостерігалось жодних шкірних реакцій у самок щурів CRL:LE (Лонг-Еванс), яким протягом 3 днів вводили контрольний препарат або препарати летермовіру по 100 або 500 мг/кг/день, з одноразовим УФ-випроміненням приблизно через 4 години.

Дозозалежна середня втрата маси тіла спостерігалась у групах з летермовіром протягом періоду введення препарату (1-3 дні).

Біоаналітичні результати показали, що концентрація летермовіру була нижчою за граничну кількість у всіх контрольних щурів.

Летермовір можна було кількісно визначити у всіх зразках плазми щурів, яким вводили досліджуваний препарат.

Не було виявлено даних про вплив на очі, пов'язаних з летермовіром, що свідчили б про фототоксичність.

В очах не було виявлено гістоморфологічних змін, пов'язаних з летермовіром. Мікроскопічна оцінка шкірних ділянок не проводилась, оскільки побічних шкірних реакцій не спостерігалось.

На підставі цих результатів, триденне пероральне введення (через зонд) летермовіру по 100 та 500 мг/кг/день, що супроводжувалося одноразовим УФ-випроміненням приблизно через 4 години після остаточного введення, не призвело до шкірних реакцій або очних реакцій, що свідчили б про фототоксичність.

14-денне дослідження токсичності при пероральному введенні (через шлунковий зонд) на собаках породи Бігль (ТТ #05-7832)

Метою дослідження було визначити потенційну токсичність та токсикокінетичний профіль летермовіру після щоденного перорального введення собакам породи Бігль протягом 14 днів, а також створити базу для вибору дози для подальших досліджень.

Собаки Бігль були розподілені на 4 групи з 1 самки та 1 самця, кожна з яких отримувала перорально (через зонд, 2,5 мл/кг) один раз на день 5, 15 або 45 мг/кг/день летермовіру у 0,5%-водному розчині Tylose® або лише носій.

Оцінка токсичності базувалася на смертності, клінічних ознаках, вазі тіла, споживанні їжі, біохімії печінки, електрокардіографічному обстеженні та обстеженні кров'яного тиску, а також клінічній та патолого-анатомічній оцінках.

Визначали концентрацію летермовіру в плазмі крові у групах, які отримували лікування.

Незапланованих смертей не було. Спостерігалось поодинокі швидкоплинне слиновиділення, пов'язане з досліджуваним препаратом, після введення препарату, при ≥ 15 мг/кг/день.

Вважалось, що ця випадкова зміна, яка не була пов'язана з будь-якими іншими попередніми змінами та не вплинула на загальний стан тварин, мала обмежене токсикологічне значення. Незначне підвищення параметрів ферментів печінки з тканини печінки (цитохром P450, N-деметилаза, O-деметилаза) при 45 мг/кг/день не вважалось токсикологічно значущим.

Не було змін, пов'язаних із досліджуваним препаратом, у

споживанні їжі чи вазі тіла, при електрокардіографічному обстеженні або обстеженні артеріального тиску, при клінічних або гематологічних обстеженнях.

При мікроскопічному дослідженні спостерігалася вища вакуолізація епітелію в жовчному міхурі у самця, якому вводили 45 мг/кг/день, порівняно з іншими собаками-самцями. При наявності лише однієї тварини/статі/дозі невідомо, чи це ураження пов'язане із досліджуваним препаратом чи є просто індивідуальними варіаціями. Крім того, виходячи з мінімального ступеня тяжкості та відсутності некрозу чи запалення, ці дані мають обмежене токсикологічне значення. Жодна інша патологічна зміна не оцінювалась як пов'язана з лікуванням.

Токсикокінетична оцінка зразків крові, відібраних у дні 0, 1 та 11, виявила AUC 32480 нг•год/мл у собак-самців та 13068 нг•год/мл у собак-самок при дозі 45 мг/кг/день. Значення C_{max} у собак-самців та самок при 45 мг/кг/день становили 15078 нг/мл та 4533 нг/мл, відповідно.

На закінчення, рівень NOEL становив 5 мг/кг/день. Хоча керівник дослідження встановив NOAEL на рівні 15 мг/кг/день, Спонсор вважає, що всі зміни, зазначені при високій дозі 45 мг/кг/день, не були несприятливими, і, отже, NOAEL становив ≥ 45 мг/кг/день (AUC 32480 нг•год/мл у самців та 13086 нг•год/мл у самок).

Оскільки експозиція летермовіру (AUC), досягнута в цьому дослідженні, була нижчою, ніж експозиція у пацієнтів із ТГСК, згодом різні препарати летермовіру, які потенційно могли б призвести до вищої експозиції у собак, досліджувались у дослідженні фармакокінетики/токсичності при пероральному застосуванні на собаках породи Бігль.

Дослідження фармакокінетики/токсичності при пероральному застосуванні одноразової дози на собаках породи Бігль (ТТ #05-7831)

Метою цього комбінованого дослідження фармакокінетики/токсичності було визначити ключові фармакокінетичні дані у різних носіях, потенційну токсичність летермовіру після одноразового перорального введення собакам породи Бігль, а також створити основу для вибору носія та дози для подальших досліджень.

Було проведено три експерименти на собаках з використанням ПЕГ 400, капсул або Tylose® + 0,5% Твін® 80 як носія.

Дослідженню були піддані самці та самки.

Оцінка токсичності базувалася на смертності та явних клінічних ознаках. Концентрацію летермовіру в плазмі крові визначали у кожної тварини.

Незапланованих смертей не було. У трьох дослідженнях на собаках токсикологічно значущої різниці клінічних ознак, що обумовлені одноразовим пероральним лікуванням летермовіром, з огляду на обраний носій не було. При всіх дозах відзначалася блювота, яка починалась через 15 хвилин після прийому летермовіру. Крім того, були м'які випорожнення (при 80 мг/кг), жовта рідина у слизі калу (150 мг/кг) або діарея/м'які випорожнення (при 250 мг/кг), що вказувало на певний ступінь порушення функцій шлунково-кишкового тракту.

	<p>Фармакокінетика виявила, що системна експозиція у собак не зростала із збільшенням рівня дози летермовіру. Найвищого системного впливу летермовіру з точки зору AUC, а також значень C_{max}, можна досягти за допомогою 80 мг/кг летермовіру, в рецептурі ПЕГ 400. Очевидної гендерної різниці не було. На закінчення було визначено три лікарські форми з різними дозами у собак. На підставі блювання та аномальних фекалій, що спостерігались після прийому одноразової дози кожної лікарської форми, та досягнутої низької експозиції летермовіру ($AUC_{0-24 \text{ год}}$ та C_{max}), порівняно з експозицією у пацієнтів з ТГСК, собаки не вважались відповідним видом для доклінічної оцінки безпеки летермовіру.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного дослідження</p>	<p>Загалом фармакологічний профіль підтримує безпечне використання летермовіру для лікування профілактики ЦМВ у пацієнтів з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин. Сукупність доклінічних досліджень на людях <i>in vitro</i> з летермовіром створила основу для розуміння механізму дії його розподілу та виведення в організмі людини <i>in vivo</i> та визначила потенціал лікарської взаємодії внаслідок дії метаболізуючих ферментів та транспортерів.</p> <p>Токсикологічний профіль підтримує безпечне застосування летермовіру в запропонованих клінічних дозах для профілактики ЦМВ-інфекції або захворювання у пацієнтів з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (480 мг один раз на день з коригуванням дози до 240 мг 1 раз на день при одночасному введенні з CsA) як пероральним, так і в/в способом введення. Примітно, що профіль безпеки летермовіру в доклінічних дослідженнях токсичності значно перевершує інші затвержені сполуки проти ЦМВ, такі як ганцикловір/валганцикловір та цидофовір.</p>

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)

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



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

**ЗВІТ
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження з фіксованою послідовністю для характеристики фармакокінетичної взаємодії між МК-8228 (летермовір) та мікофенольною кислотою, яка є активним метаболітом мікофенолату мофетилу, у здорових жінок
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	3 09 грудня 2013 року по 09 лютого 2014 року

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США														
9. Кількість досліджуваних	<table border="1" data-bbox="451 421 1417 689"> <thead> <tr> <th></th> <th>Всі пацієнти n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Пацієнти, зареєстровані у дослідженні</td> <td>14 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти, які погодились на участь у майбутньому біомедичному дослідженні</td> <td>14 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Популяція для аналізу – всі пацієнти, яким провели лікування</td> <td>14 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Популяція, що відповідає протоколу</td> <td>14 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти, які завершили участь у дослідженні</td> <td>14 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти, які достроково припинили участь у дослідженні</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Всі пацієнти n (%)	Пацієнти, зареєстровані у дослідженні	14 (100,0)	Пацієнти, які погодились на участь у майбутньому біомедичному дослідженні	14 (100,0)	Популяція для аналізу – всі пацієнти, яким провели лікування	14 (100,0)	Популяція, що відповідає протоколу	14 (100,0)	Пацієнти, які завершили участь у дослідженні	14 (100,0)	Пацієнти, які достроково припинили участь у дослідженні	0
	Всі пацієнти n (%)														
Пацієнти, зареєстровані у дослідженні	14 (100,0)														
Пацієнти, які погодились на участь у майбутньому біомедичному дослідженні	14 (100,0)														
Популяція для аналізу – всі пацієнти, яким провели лікування	14 (100,0)														
Популяція, що відповідає протоколу	14 (100,0)														
Пацієнти, які завершили участь у дослідженні	14 (100,0)														
Пацієнти, які достроково припинили участь у дослідженні	0														
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: визначити вплив МК-8228 після досягнення рівноважного стану на параметри фармакокінетики мікофенольної кислоти (наприклад, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max} та уявний кінцевий напівперіод $t_{1/2}$) після одночасного одноразового введення мікофенолату мофетилу у здорових жінок. Параметри для оцінки: $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max} та уявний кінцевий напівперіод $t_{1/2}$ мікофенольної кислоти після одноразового введення мікофенолату мофетилу окремо або на фоні МК-8228 після досягнення рівноважного стану.</p> <p>Наукові цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Визначити вплив одноразового введення мікофенолату мофетилу на параметри фармакокінетики МК-8228 після досягнення рівноважного стану (наприклад, AUC_{0-24}, C_{max}, T_{max} та уявний кінцевий напівперіод $t_{1/2}$) у здорових жінок. - Дослідити лінійність залежності фармакокінетики МК-8228 від часу та оцінити період напіввиведення після одноразового та багаторазового введення МК-8228 у клінічній дозі. 														
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите дослідження з фіксованою послідовністю для оцінки фармакокінетичної взаємодії при одноразовому та багаторазовому введенні у 14 здорових жінок.														
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі жінки														
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>У цьому дослідженні кожна учасниця приймала всередину мікофенолату мофетил у дозі 1 мг у дні 1 та 12, а також МК-8228 у дозі 480 мг у день 5 день та у дні 8-16 у стані натще.</p> <p style="text-align: center;">Клінічні поставки, що надавалися пацієнткам</p> <table border="1" data-bbox="419 1818 1430 1921"> <thead> <tr> <th>Опис нерозфасованого препарату</th> <th>Номери вироблених партій</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>МК-8228, таблетки по 240 мг</td> <td>WL00054291 / номер партії: 4709101T</td> </tr> <tr> <td>Мікофенолату мофетил, таблетки по 1 мг</td> <td>361915A</td> </tr> </tbody> </table>	Опис нерозфасованого препарату	Номери вироблених партій	МК-8228, таблетки по 240 мг	WL00054291 / номер партії: 4709101T	Мікофенолату мофетил, таблетки по 1 мг	361915A								
Опис нерозфасованого препарату	Номери вироблених партій														
МК-8228, таблетки по 240 мг	WL00054291 / номер партії: 4709101T														
Мікофенолату мофетил, таблетки по 1 мг	361915A														
14. Препарат порівняння, доза,	Не є застосовним														

спосіб застосування, сила дії	
15. Супутня терапія	Застосованими лікарськими засобами для системного введення, які є забороненими у дослідженні, були засоби від застуди (ацетамінофен плюс декстрометорфан плюс доксиламін плюс фенілефрин, n = 1 пацієнтка), вакцина проти грипу (n = 1) та камфора плюс евкаліптова олія та ментол (n = 1).
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основними кінцевими параметрами фармакокінетики є AUC_{0-24}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max} та уявний кінцевий напівперіод $t_{1/2}$ для концентрації мікофенольної кислоти у плазмі крові.</p> <p>Науковими кінцевими параметрами фармакокінетики є AUC_{0-24}, C_{max}, T_{max} та уявний кінцевий напівперіод $t_{1/2}$ для концентрації МК-8228 у плазмі крові після введення у день 12 та день 16.</p> <p>Лінійність залежності фармакокінетики МК-8228 від часу буде оцінюватись шляхом порівняння фармакокінетики після одноразового та багаторазового введення МК-8228.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, життєво важливих показників, результатів фізикального обстеження, клінічних лабораторних досліджень (загальний клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі) та результатів оцінки параметрів електрокардіограми у 12 відведеннях (ЕКГ).
18. Статистичні методи	<p>Безпека:</p> <p>Оцінку безпеки та переносимості лікування у дослідженні проводили для всіх пацієнток, як популяції учасників, яким провели лікування, яка включала всіх жінок, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату.</p> <p>Для аналізу безпеки використовували всі наявні дані про безпеку, зібрані до кінця дослідження (тобто після останньої оцінки для спостереження).</p> <p>Первинна фармакокінетика:</p> <p>Популяція для аналізу фармакокінетики включає всіх пацієнтів із популяції для аналізу безпеки, які дотримувались протоколу у достатній мірі, щоб можна було гарантувати, що отримані дані з високою ймовірністю відображують ефекти лікування відповідно до основної наукової моделі (тобто популяція, що відповідає протоколу (PP)). Вплив МК-8228 на мікофенольну кислоту оцінювали шляхом порівняння фармакокінетики у день 1 (введення тільки мікофенолату мофетилу) з фармакокінетикою у день 12 (введення у комбінації з МК-8228). Для аналізу використовували лінійну модель постійних ефектів.</p> <p>Наукова фармакокінетика:</p> <p>Вплив мікофенолату мофетилу на фармакокінетику МК-8228 оцінювали шляхом порівняння фармакокінетики у день 16 (введення тільки МК-8228 після «вимивання» мікофенолату мофетилу) з фармакокінетикою у день 12 (введення у комбінації з мікофенолату мофетилом).</p>

Лінійність змін фармакокінетики МК-8828 залежно від часу оцінювали шляхом порівняння фармакокінетики МК-8228 у день 5 (одноразове введення) і 16-й день (багаторазове введення). Уявний період напіввиведення ($t_{1/2}$, z) оцінювали після введення у день 16 (до 72 годин після введення МК-8228). Для аналізу використовували лінійну модель постійних ефектів.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)
 У цьому дослідженні брали участь 14 здорових жінок віком від 20 до 49 років на момент скринінгу, які мали індекс маси тіла (ІМТ) 20,1-31,9 кг/м². Десять жінок (71,4%) були чорношкірими або афроамериканками, а 4 жінки (28,6%) – білими. Одна жінка (7,1%) з 14 пацієнток повідомила, що належить до змішаної раси.

20. Результати ефективності
Первинний фармакокінетичний аналіз
 У наведеній нижче таблиці узагальнюються результати аналізу фармакокінетики мікофенольної кислоти при одноразовому введенні дози 1 мг як окремо, так і на фоні введення МК-8228 у дозі 480 мг після досягнення рівноважного стану. Розрахована величина GMR та відповідний 90% довірчий інтервал для порівняння (тільки мікофенолату мофетил порівняно з МК-8228/мікофенолату мофетилом) становила 108% (96%, 121%) для AUC_{inf} мікофенольної кислоти та 96% (81%, 113%) для C_{max} мікофенольної кислоти. Ці співвідношення наближувалися до 100%, а довірчі інтервали включали 100, і це свідчить про те, що сполучене введення разом з МК-8228 не впливало на фармакокінетику мікофенольної кислоти при одноразовому введенні. Середній період T_{max} був однаковим, незалежно від того, вводили мікофенолату мофетил разом з МК-8228 чи окремо (0,52 години), це ж стосується і періоду напіввиведення (середня геометрична величина ~ 13 годин).

Параметр ФК мікофенольної кислоти	Мікофенолату мофетил + МК-8228			Тільки мікофенолату мофетил			Мікофенолату мофетил + МК-8228 / тільки мікофенолату мофетил		Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації %CV ^b
	N	GM ^a	95% ДІ	N	GM ^a	95% ДІ	GMR (%)	90% ДІ	
AUC _{inf} (год*нг/мл)	14	68131	(58187; 79775)	14	63108	(53152; 74928)	108,0	(96,8; 120,4)	4,36
C _{max} (нг/мл)	14	22881	(18520; 28268)	14	23858	(19489; 29207)	95,9	(81,9; 112,3)	6,29
T _{max} (год) ^c	14	0,52	(0,5; 2,0)	14	0,52	(0,5; 2,0)			
T _{1/2} (год) ^d	14	13,1	42,6	14	13,3	27,2			

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

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

^c Медіана (мінімум, максимум) для T_{max}

^d Середнє геометричне значення, CV у відсотках для періоду напіввиведення

GM = середнє геометричне значення, розраховане за методом найменших квадратів; ДІ = довірчий інтервал; GMR = відношення середніх геометричних значень, розрахованих за методом найменших квадратів, між групами лікування (виражене у відсотках).

Науковий фармакокінетичний аналіз

У наведеній нижче таблиці узагальнюються результати аналізу фармакокінетики МК-8228 при введенні МК-8228 у дозі 480 мг до розвитку рівноважного стану як окремо, так і одночасно з одноразовим введенням мікофенолату мофетилу у дозі

1 мг. Розрахована величина GMR та відповідний 90% довірчий інтервал для порівняння (тільки МК-8228 порівняно з мікофенолату мофетилом/МК-8228) становила 118% (104%, 133%) для AUC₀₋₂₄ препарату МК-8228 та 111% (92%, 135%) для C_{max} препарату МК-8228. Довірчий інтервал (ДІ) для AUC, але не для C_{max} повністю перевищував 100%, що свідчить про незначне збільшення фармакокінетики МК-8228 при введенні разом з мікофенолату мофетилом.

Середній період T_{max} для МК-8228 становив приблизно 2 години, незалежно від того, вводили його окремо або разом з мікофенолату мофетилом.

Параметр ФК МК- 8228	Мікофенолату мофетил + МК-8228			Тільки МК-8228			Мікофенолату мофетил + МК- 8228 / тільки МК- 8228		Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт ва- %CV ^b
	N	GM ^a	95% ДІ	N	GM ^a	95% ДІ	GMR (%)	90% ДІ	
AUC ₀₋₂₄ (год*нг/мл)	14	84011	(61722; 114351)	14	71482	(55593; 91911)	117,5	(104,4; 132,3)	4,74
C _{max} (нг/мл)	14	14497	(10748; 19553)	14	13018	(10721; 15807)	111,4	(92,5; 134,1)	7,42
T _{max} (год) ^c	14	2,0	(1,0; 3,0)	14	2,2	(1,0; 3,0)			
T _{1/2} (год) ^d	14	NC	NC	13	13,8*	44,3			

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

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

^c Медіана (мінімум, максимум) для T_{max}

^d Середнє геометричне значення, CV у відсотках для періоду напіввиведення

GM = середнє геометричне значення, розраховане за методом найменших квадратів; ДІ = довірчий інтервал; GMR = відношення середніх геометричних значень, розрахованих за методом найменших квадратів, між групами лікування (виражене у відсотках);

NC = не розраховували.

Для пацієнтки X не розраховували період напіввиведення, оскільки під час останніх двох моментів визначення концентрація у плазмі все ще збільшувалася порівняно з попереднім періодом.

Середнє геометричне значення для відношення лінійності (AUC (0-24) при багаторазовому введенні / AUC_{inf} при одноразовому введенні) та 90% ДІ для МК-8228 становили 1,00 (0,83, 1,21), що вказує на узгодженість з лінійною кінетикою. Середнє геометричне значення коефіцієнту накопичення та 95% ДІ для МК-8228 становили 1,13 (0,90, 1,42) для AUC₀₋₂₄ та 1,01 (0,79, 1,28) для C_{max}, що вказує на те, що накопичення препарату МК-8228 є мінімальним.

Параметр фармакокінет ики	День 5 ^a		День 16 ^a	Відношення накопичення (день 16 / день 5)		Лінійність змін залежно від часу (AUC ₀₋₂₄ у день 16 / AUC _{inf} у день 5)	
	N=14		N=14	GMR (95% ДІ) ^b	Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації %CV ^c	GMR (95% ДІ) ^b	Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації %CV ^c
AUC (год*нг/мл)	AUC ₀₋₂₄ 63056 (51600, 77057)	AUC _{inf} 71128 (58059, 87140)	AUC ₀₋₂₄ 71482 (55593, 91911)	113,4 (90,8; 141,5)	7,26	100,5 (83,8; 120,5)	7,25
C _{max} (нг/мл)	12918,34 (10725; 15561)		13018 (10721; 15807)	100,8 (79,6; 127,5)	7,71	н/з	н/з

^a Зворотно трансформована середньоквадратична величина та 95% довірчий інтервал (ДІ) за даними моделювання за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.

^b Відношення середніх геометричних значень (%) та 95% довірчий інтервал за даними моделювання за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму. Як співвідношення величин AUC використовували AUC_{0-24} у день 16 / AUC_{0-24} у день 5.

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

^d Відношення середніх геометричних значень (%) та 90% довірчий інтервал за даними моделювання за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.
n/з = не з застосовним

Відбір проб для аналізу фармакокінетики:

Мікофенольна кислота: взяття проб для інтенсивного аналізу фармакокінетики через 96 годин після введення у дні 1 і 12.

Летермовір: взяття проб для інтенсивного аналізу фармакокінетики через 24 години після введення у дні 5 і 16 день та через 72 години після введення у день 12.

21. Результати безпеки

Короткий опис усіх побічних явищ та побічних явищ, що з'явилися під час лікування

	Всі пацієнти, N
	n (%)
Пацієнти з будь-якими побічними явищами	13 (92,9)
Пацієнти з побічними явищами, що з'явилися під час лікування	13 (92,9)
Пацієнти з побічними явищами, пов'язаними з мікофенолату мофетиллом	0
Пацієнти з побічними явищами, пов'язаними з МК-8228	9 (64,3)
Пацієнти з побічними явищами, пов'язаними з мікофенолату мофетиллом або МК-8228	9 (64,3)
Пацієнти, які померли внаслідок побічного явища, що з'явилося під час лікування	0
Пацієнти, які достроково припинили лікування внаслідок побічного явища, що з'явилося під час лікування	0
Пацієнти з серйозними побічними явищами, що з'явилися під час лікування	0
Пацієнти з тяжкими побічними явищами, що з'явилися під час лікування	0
Пацієнти з побічними явищами, що з'явилися під час лікування та становлять клінічний інтерес	0

Здорові жінки, які брали участь у дослідженні, добре переносили МК-8228 при його пероральному введенні у дозі 480 мг один раз на добу.

Побічні явища в період лікування з'явилися у 13 з 14 пацієток (92,9%). У дослідженні не було зареєстровано випадків смерті або серйозних побічних явищ. Жодна пацієтка не припинила участь у дослідженні через побічне явище. Усі побічні явища мали незначну інтенсивність, за винятком одного випадку болю в спині (дослідник не вважав це явище пов'язаним з лікуванням).

Найчастішими побічними явищами, які з'являлися під час лікування (тобто побічні явища, що виникали у 4 пацієток і більше), були синці (n = 8 пацієток), біль у кінцівках (n = 6), нудота (n = 6), втома (n = 5) та діарея (n = 4). Всі повідомлені явища мали легкий ступінь тяжкості та були транзиторними.

Всі побічні явища, що виникали під час лікування та були розцінені, як пов'язані з лікуванням, проявлялися як розлади з боку шлунково-кишкового тракту (8 пацієток, 57,1%), за винятком одного випадку втоми. Всі побічні явища, пов'язані з лікуванням, дослідник вважав пов'язаними з препаратом МК-8228, а не з мікофенолату мофетиллом. Застосування МК-8228 у комбінації з мікофенолату мофетиллом не призводило до збільшення кількості або інтенсивності побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Пов'язаними з

	<p>лікуванням побічними явищами з боку шлунково-кишкового тракту були діарея (3 пацієнтки, 21,4%), біль у животі (2 пацієнтки, 14,3%), блювання (1 пацієнтка, 7,1%) та нудота (6 пацієнток, 42,9%).</p> <p>Більшість побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту виникали відносно незабаром після введення і були тимчасовими.</p> <p>Протягом усього дослідження не спостерігалось жодних клінічно значущих змін результатів визначення клінічних лабораторних показників, життєво важливих показників, параметрів ЕКГ або результатів фізикального обстеження.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сполучене введення МК-8228 у дозі 480 мг один раз на добу після досягнення рівноважного стану з одноразовим введенням мікофенолату мофетилу у дозі 1 мг не впливало на фармакокінетику мікофенольної кислоти за результатами вимірювання AUC_{inf} та C_{max}. 2. Сполучене введення МК-8228 у дозі 480 мг один раз на добу після досягнення рівноважного стану з одноразовим введенням мікофенолату мофетилу у дозі 1 мг не чинило клінічно значущого впливу на фармакокінетику МК-8228 (збільшення AUC на ~ 18%, а C_{max} на 11%). 3. Пацієнтки загалом добре переносили багаторазове введення МК-8228 у дозі 480 мг один раз на добу разом з одноразовим введенням мікофенолату мофетилу у дозі 1 мг. 4. Зміни фармакокінетики МК-8228 залежно від часу були лінійними при застосуванні клінічної дози 480 мг для перорального введення один раз на добу. 5. Період напіввиведення клінічної дози МК-8228 (480 мг при пероральному введенні один раз на добу) після одноразового та багаторазового введення був однаковим (відповідно 13,5 год. та 13,8 год.), що є очікуваним, враховуючи лінійність кінетики залежно від часу. 6. Коефіцієнт накопичення МК-8228 за результатами визначення AUC_{0-24} та C_{max} становив відповідно 1,13 та 1,01.

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	Рандомізоване одноцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження для визначення безпеки, переносимості та фармакокінетики разової пероральної дози АІС0900027 і багаторазових зростаючих пероральних доз АІС090027, а також одноцентрове дослідження з відкритою етикеткою по вивченню балансу мас і профілю метаболітів багаторазових пероральних доз АІС0900027. Звіт про клінічне випробування, частина III (оцінка абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення (ADME)).	
6. Фаза клінічного випробування	I	
7. Період проведення клінічного випробування	16 березня 2009р. - 27 квітня 2009р.	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди	
9. Кількість досліджуваних	Фармакокінетика	Безпека
	Заплановано	8
	Включено	8
	Піддаються оцінці	8

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна:</p> <ul style="list-style-type: none"> - оцінити баланс мас АІС090027. - виявити метаболіти АІС090027 в плазмі крові і виділеннях (сеча, фекалії). - визначити шляхи елімінації АІС090027 у людей. <p>Вторинна:</p> <ul style="list-style-type: none"> - оцінити безпеку і переносимість АІС090027. - визначити профіль АІС090027 і його метаболітів в плазмі крові і виділеннях людини (сеча, фекалії).
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було одно центрове, з відкритою етикеткою дослідження абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції (ADME) за участю 8 здорових чоловіків. Учасники отримували 80 мг неміченого АІС090027 два рази на добу з Дня 1 по День 4 у вигляді пероральних таблеток. У День 5 учасники отримували разову пероральну дозу 80 мг АІС090027 у вигляді таблеток для перорального застосування в поєднанні з пероральною капсулою, що містить індикаторну дозу [¹⁴C] - АІС090027 в 12 кБк (325 нКі).</p> <p>Рівень дози АІС090027, який дорівнює 80 мг неміченого АІС090027 два рази на добу, був нижче, ніж спочатку планувалося (найвищий рівень дози з Частини 2, який був визнаний безпечним і добре переносимим - 240 мг два рази на день).</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Стать: чоловіча Вік: 18 - 55 років, включно Вага: >50 кг Індекс маси тіла: 18,0 - 28,0 кг/м², включно</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Активний препарат Активна речовина: АІС090027 Сила дії і форма випуску: 20 мг таблетки для перорального застосування/ пероральна капсула, що містить індикаторну дозу [¹⁴C] - АІС090027 в 12 кБк (325 нКі). Номер серії: ВХ02Х73 (таблетки) GCM1493-1-05А (активна речовина для капсул) 083141/[¹⁴C]/АІС090027/10Арг09 (капсули)</p> <p>Лікування</p> <p>Всі 8 учасників отримували 80 мг неміченого АІС090027 два рази на добу з Дня 1 по День 4 день у вигляді таблеток для перорального застосування натщесерце. У День 5 всі 8 учасників отримали разову пероральну дозу 80 мг АІС090027 у вигляді таблеток для перорального застосування в поєднанні з пероральною капсулою, що містить індикаторну дозу 12 кБк (325 нКі) [¹⁴C] - АІС090027 натщесерце.</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрації АІС090027 в плазмі крові; концентрація [¹⁴ С] - радіоактивності в плазмі крові, сечі і калі; баланс мас, заснований на [¹⁴ С] - радіоактивності, параметрах ФК і ідентифікації метаболітів, включаючи метаболічний профіль
17. Критерії оцінки безпеки	НЯ, основні фізіологічні показники, ЕКГ в 12 відведеннях, клініко-лабораторні аналізи і медичний огляд
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> - концентрації АІС090027 в плазмі крові і загальну радіоактивність визначали з використанням нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) 10,0 нг/мл і 10,0 нг.екв/мл, відповідно. ФК параметри АІС090027 (AUC_{τ,ss}, AUC_{τ,ss}/D, AUC_{0-∞}, AUC_{0-∞}/D, AUC_{0-last}, AUC_{0-last}/D, C_{ss,max}, C_{ss,max}/D, t_{max}, CL/F, V_{ss}/F, λ_z, t_{1/2z} і MRT в День 5) були розраховані в WinNonlin з використанням фактичного часу вибірки. Аналогічним чином розраховувалися ФК параметри загальної радіоактивності (C_{max}, t_{max}, AUC_{0-12h}, t_{1/2} і AUC_{0-last}). Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі крові і для отриманих параметрів ФК. Статистика включала розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення (SD), відсоток коефіцієнта варіації (% CV), середнє геометричне, медіанне, мінімальне і максимальне значення. Концентрації неміченого АІС090027 в плазмі крові перед дозою в День 25 аналізували графічно для оцінки досягнення рівноважного стану. - описова статистика для сечі і фекалій <p>ФК параметри безпеки:</p> <p>описова статистика</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать: чоловіча</p> <p>Вік: від 18 до 55 років включно</p> <p>Вага: >50 кг</p> <p>Індекс маси тіла: 18,0 - 28,0 кг/м² включно</p>
20. Результати ефективності	<i>Зведена статистика ФК параметрів для АІС090027 в плазмі крові після введення АІС090027 в дозі 80 мг два рази на добу протягом 4 днів з додатковою ранковою дозою в День 5 в поєднанні з індикаторної дозою [¹⁴С]-АІС090027 у здорових добровольців чоловічої статі</i>

<i>Фармакокінетика АІС090027 (середнє ± SD, tmax: медіана [діапазон])</i>	80 мг АІС090027 двічі на добу
<p>n</p> <p>День 2 C0h, нг/мл</p> <p>День 3 C0h, нг/мл</p> <p>День 4 C0h, нг/мл</p> <p>День 5 C0h, нг/мл C_{ss,max} нг/мл t_{max}, год. AUC_{τ,ss}, нг*год./мл AUC_{0-last}, нг*год./мл λ_z, 1/год. t_{1/2z}, год. AUC_{0-∞}, нг*год./мл CL/F, л/год. V_{ss}/F, л MRT, год.</p>	<p>8</p> <p>139,8 ± 74,85</p> <p>215,3 ± 117,5</p> <p>216,6 ± 134,2</p> <p>197,9 ± 94,33 1761 ± 504,7 1,50 (1,00-3,00) 6845 ± 2236 11020 ± 5258 0,06852 ± 0,00974 10,31 ± 1,555 11310 ± 5327 12,85 ± 4,228 188,3 ± 60,74 11,38 ± 3,415</p>
<p><i>Зведена статистика ФК параметрів загальної радіоактивності в плазмі крові після введення індикаторної дози [¹⁴C]-АІС090027 в присутності рівноважного неміченого АІС090027 у здорових добровольців чоловічої статі</i></p>	
<i>Фармакокінетика загальної радіоактивності (середнє ± SD, tmax: медіана [діапазон])</i>	Індикаторна доза ¹⁴C-АІС090027
<p>n</p> <p>День 5 C_{max}, нг екв./мл t_{max}, год. AUC_{0-12h}, нг*год./мл AUC_{0-last}, нг*год./мл t_{1/2}, год.</p>	<p>8</p> <p>1800 ± 486,9 1,00 (1,00-2,50) 5724 ± 1221 8942 ± 2836 12,33 ± 2,487</p>
<p>Максимальна концентрація в плазмі крові (еквіваленти) була досягнута між 1 і 3 годинами і 1 і 2,5 годинами після дозування для АІС090027 і загальної радіоактивності, відповідно, що призвело до середніх значень 1,5 і 1 години, відповідно.</p> <p>Варіабельність між учасниками, виміряна як % CV для C_{ss,max} і AUC_{τ,ss}, для АІС090027 склала 29% і 33%, відповідно.</p>	

Для AUC_{0-last} і AUC_{0-∞} % CV був помірним: 48% і 47%, відповідно. Для загальної радіоактивності % CV для Cmax, AUC_{0-12h} і AUC_{0-last} становили 27%, 21% і 32%, відповідно.

Середнє геометричне відношення AUC_{т,ss} AIC090027 в порівнянні з AUC_{0-last} загальної радіоактивності склало 76,2%, що вказує на те, що 76,2% всього радіоактивно міченого матеріалу в плазмі крові становив AIC090027, а частина, що залишилася, була пов'язана з іншими радіоактивно міченими матеріалами (метаболітами). Індивідуальні значення коефіцієнта впливу AUC варіювалися від 60,1% до 88,1%. Це відношення могло бути нижче, якби була доступна AUC_{0-∞} загальної радіоактивності. Однак не очікувалося, що відмінність буде значною, оскільки термінальна фаза з тривалим періодом напіввиведення, що спостерігається у деяких з учасників, була при відносно низьких еквівалентах концентрації і, таким чином, навряд чи внесла значний вклад в загальну експозицію.

Середній кумулятивний відсоток виведеної дози склав 1,43% (SD = 0,308%) з сечею і 93,3% (SD = 2,15%) з фекаліями. Зразки сублімованих фекалій з 3 з 8 учасників були нижче LLOQ протягом останнього періоду збору 312-336 годин після дозування. Середнє відновлення загальної радіоактивності склало 94,7% (SD = 2,25%) через 336 годин після введення дози.

Ефективність екстракції для пулу плазми AUC (0-24 години) становила 84,1%, при цьому 15,9% радіоактивно міченого матеріалу не екстрагувалося. Цей матеріал, що не екстрагується, міг бути частково 1-О-ацил-Р-D-глюкуронідом (див. нижче). Аліквоту екстракту вводили за допомогою ВЕРХ та кількісно витягували з відновленням колонки 98,5%. Профіль метаболітів складався з одного основного піку, на який доводилося 96,6% загальної радіоактивності. Цей компонент елюював спільно з батьківським AIC090027. Отже, основним радіоактивно міченим матеріалом в плазмі, що екстрагується, був AIC090027.

Ефективність виведення для пулу фекалій (24-96 годин) склала 97,3%. Аліквоту екстракту вводили за допомогою ВЕРХ, і весь радіоактивно мічений матеріал витягували з колонки з відновленням 77,0%. Профіль метаболітів складався з одного основного піку (70,5% загальної радіоактивності), що елюював спільно з батьківським AIC090027. Також спостерігався другорядний пік, який становив 6,0% від загальної радіоактивності (8,5% від вихідного AIC090027), що елюював спільно з метаболітом М7, тобто 1-О-ацил-Р-D-глюкуронідом.

1-О-ацил-Р-D-глюкуронід був додатково ідентифікований AiCuris GmbH & Co. KG шляхом порівняння з еталонним зразком 1-О-ацил-Р-D-глюкуроніду.

	<p>Таким чином, після перорального введення радіоактивно міченої дози АІС090027 в рівноважному стані основним компонентом, пов'язаним з лікарським засобом, в плазмі і фекаліях був АІС090027. 1-О-ацил-Р-Д-глюкуронід також був виявлений у фекаліях. Виведення нирками було мінімальним.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Всього 5 (62,5%) з 8 суб'єктів повідомили в цілому про 8 НЯ, що виникли в результаті лікування (ВЛНЯ). Серйозних небажаних явищ не було, і жодне з зареєстрованих ВЛНЯ, про які повідомлялося, не привело до припинення приймання препаратів пацієнтами. Все ВЛНЯ були минуші та розв'язалися згодом без наслідків.</p> <p>Всі 8 ВЛНЯ були помірної тяжкості, і, на думку головного дослідника, що не були або були малоімовірно пов'язані з досліджуваним препаратом. Це були порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини (2 ВЛНЯ болю в спині, і 1 ВЛНЯ болю в паху), шлунково-кишкові порушення (2 ВЛНЯ діареї), інфекції і інвазії (по 1 ВЛНЯ герпесу в порожнині рота і риніту), і порушення з боку нервової системи (1 ВЛНЯ парестезії). Не було виявлено клінічно значущих даних за основними фізіологічними показниками, ЕКГ, лабораторними параметрами і фізичним обстеженням.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Середнє відновлення загальної радіоактивності з екскрементів склало 94,7% (SD = 2,25%) у всіх учасників через 336 годин після перорального приймання. Основним шляхом виведення загальної радіоактивності були фекалії (93,3%). - Обидва профілі метаболітів пулу плазми АUC (0-48 годин) і пулу гомогенату фекалій (24-96 годин) склалися з основного піку (> 70% загальної радіоактивності), що відповідає батьківському АІС090027. У фекаліях також спостерігався невеликий пік, який становив 6,0% від загальної радіоактивності (8,5% від батьківського АІС090027), що елюював спільно з метаболітом М7, тобто 1-О-ацил-Р-Д-глюкуронідом. - Багаторазове введення АІС090027 по 80 мг два рази на добу протягом чотирьох днів з додатковою ранковою дозою в День 5, яка була об'єднана з індикаторної дозою [¹⁴C]-АІС090027, призводило до аналогічних експозицій (AUC_{t,ss}; AUC_{0-last}) немаркованого АІС090027 і загальної радіоактивності. На підставі середнього геометричного відношення немаркованого (AUC_{t,ss})/загальної радіоактивності (AUC_{0-last}), приблизно 76% спостережуваної радіоактивності в плазмі крові було АІС090027. Цей відсоток для АІС090027 насправді може бути трохи нижче, оскільки термінальну фазу елімінації для профілю загальної радіоактивності не можна було охарактеризувати з упевненістю. Таким чином, AUC_{0-∞} не можна було розрахувати для загальної радіоактивності.

	<ul style="list-style-type: none"> - ФК профілі загальної радіоактивності припускали наявність термінальної фази елімінації з тривалим періодом напіввиведення при відносно низьких концентраціях загальної радіоактивності. Це може вказувати на присутність метаболіту (-ів) з тривалим періодом напіввиведення, який (-і) утворюється (утворюються) в невеликих кількостях в порівнянні з АІС090027. Період напіввиведення фази елімінації, що передує передбачуваній термінальній фазі елімінації, був аналогічний $t_{1/2z}$ АІС090027. - Рівноважного стану було досягнуто через два дні дозування неміченим АІС090027. - Ці дані узгоджуються з висновками про те, що АІС090027 в рівноважному стані виводився практично без змін з фекаліями / жовчю. Були отримані докази того, що 1-О-ацил-Р-Д-глюкуронід продукується у відносно незначній мірі. - Введення пероральних доз 80 мг неміченого АІС090027 два рази на добу з Дня 1 по День 4 і разової пероральної дози 80 мг АІС090027 в поєднанні з індикаторної дозою 12 кБк (325 нКі) [^{14}C]-АІС090027 в День 5 було безпечним і добре переносилося у здорових чоловіків. - Всі 8 ВЛНЯ були минущі та розв'язалися без наслідків при подальшому спостереженні. Всі вони були помірної тяжкості, і, на думку головного дослідника, не були або були малоймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом. Про всі ВЛНЯ повідомлялося один раз, за винятком болю в спині і діареї, про які повідомлялося двічі. - Не було виявлено клінічно значущих даних за основними фізіологічними показниками, ЕКГ, лабораторними параметрами і фізичним обстеженням.
--	--

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)


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

Додаток 30

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

**ЗВІТ
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Рандомізоване одноцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження для визначення безпеки, переносимості та фармакокінетики разової пероральної дози АІС0900027 і багаторазових зростаючих пероральних доз АІС090027, а також одноцентрове дослідження з відкритою етикеткою по вивченню балансу мас і профілю метаболітів багаторазових пероральних доз АІС0900027.</p> <p>Звіт про клінічне випробування, частина II (оцінка безпеки, переносимості та фармакокінетики (ФК) багаторазових зростаючих пероральних доз)</p>
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	12 листопада 2008р. - 06 квітня 2009р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди

9. Кількість досліджуваних	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Безпека</th> <th colspan="3">Фармакокінетика у День 1</th> <th colspan="3">Фармакокінетика у День 15</th> </tr> <tr> <th>120 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу</th> <th>180 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу</th> <th>240 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу</th> <th>120 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу</th> <th>180 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу</th> <th>240 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу</th> <th>120 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу</th> <th>180 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу</th> <th>240 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Заплановано</td> <td>16</td> <td>16</td> <td>16</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Включено</td> <td>16</td> <td>16</td> <td>16</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Піддаються оцінці</td> <td>16[§]</td> <td>16</td> <td>16</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>11*</td> <td>11[#]</td> </tr> </tbody> </table> <p>§ Один учасник, який отримував плацебо в когорті 2, був передчасно виключений з дослідження до приймання вечірньої дози на 8-й день через НЯ. Цього учасника не замінювали.</p> <p>* Один учасник, який отримував 180 мг АІС090027 два рази на добу, був передчасно виключений з дослідження до прийому вечірньої дози на 8-й день через НЯ. Цього учасника не замінювали.</p> <p># Один учасник, який отримував 240 мг АІС090027 два рази на добу, був передчасно виключений з дослідження після вечірньої дози 1-го дня через НЯ. Цього учасника не замінювали.</p>		Безпека			Фармакокінетика у День 1			Фармакокінетика у День 15			120 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	180 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	240 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	120 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	180 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	240 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	120 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	180 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	240 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	Заплановано	16	16	16	12	12	12	12	12	12	Включено	16	16	16	12	12	12	12	12	12	Піддаються оцінці	16 [§]	16	16	12	12	12	12	11*	11 [#]
	Безпека			Фармакокінетика у День 1			Фармакокінетика у День 15																																											
	120 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	180 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	240 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	120 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	180 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	240 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	120 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	180 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу	240 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу																																									
Заплановано	16	16	16	12	12	12	12	12	12																																									
Включено	16	16	16	12	12	12	12	12	12																																									
Піддаються оцінці	16 [§]	16	16	12	12	12	12	11*	11 [#]																																									
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку і переносимість АІС090027 у учасників чоловічої і жіночої статі • Охарактеризувати дозозалежний профіль небажаних явищ • Оцінити фармакокінетику АІС090027 • Виявити обмежуючі дозу небажані явища • Визначити максимальну переносиму дозу 																																																	
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване одноцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази I для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики (ФК) багаторазових зростаючих пероральних доз АІС090027 в 3 когортах по 16 здорових учасників у кожній. Оскільки рівень дози 240 мг АІС090027 був безпечним і добре переносився учасниками жіночої статі, які брали участь в частині цього дослідження (частина 1) з прийомом одноразової дози, учасники жіночої статі повинні були отримувати дозу в частині 2.</p> <p>З цієї причини кожна когорта включала 8 чоловіків і 8 жінок, з яких 6 чоловіків і 6 жінок отримували АІС090027, а 2 чоловіки і 2 жінки отримували плацебо у вигляді таблеток для перорального прийому. У кожній когорті вводилася різна доза: 120 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу в когорті 2, 180 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу в когорті 3, і 240 мг АІС090027 або плацебо двічі на добу в когорті 4. Учасники отримували кілька доз два рази на добу з ранку Дня 1 по День 15 (тільки ранкова доза).</p>																																																	
12. Основні критерії включення	<p>Стать: чоловіча і жіноча Вік: від 18 до 55 років включно Вага: >50 кг Індекс маси тіла: 18,0 - 28,0 кг/м² включно</p>																																																	