

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Активний препарат  Активна речовина АІС090027  Сила дії і форма випуску: таблетки 20 мг для перорального застосування  Номер серії: ВХ02Х73  Лікування:  Когорта 2: пероральні дози 120 мг АІС090027 (n = 12: 6 чоловіків і 6 жінок) два рази на добу в Дні 1-15 натщесерце.  Когорта 3: пероральні дози 180 мг АІС090027 (n = 12: 6 чоловіків і 6 жінок) два рази на добу в Дні 1-15 натщесерце.  Когорта 4: пероральні дози 240 мг АІС090027 (n = 12: 6 чоловіків і 6 жінок) два рази на добу в Дні 1-15 натщесерце.  Рішення про ескалацію і величина кожної ескалації були прийняті після задовільного аналізу даних з безпеки та переносимості нижчих доз дослідником і спонсором і письмового схвалення Незалежної етичного комітету (НЕК).  Проміжний звіт з клінічної безпеки, схвалений спонсором, надався головним дослідником в НЕК після завершення рівня кожної дози, включаючи найвищий рівень дози.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Плацебо  Сила дії: не застосовується  Форма випуску: таблетки для перорального застосування  Номер серії: ВХ0297В  Лікування:  Когорта 2: пероральні дози плацебо (n = 4: 2 чоловіки та 2 жінки) два рази на добу в Дні 1-15 натщесерце.  Когорта 3: пероральні дози плацебо (n = 4: 2 чоловіки та 2 жінки) два рази на добу в Дні 1-15 натщесерце.  Когорта 4: пероральні дози плацебо (n = 4: 2 чоловіки та 2 жінки) два рази на добу в Дні 1-15 натщесерце.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Концентрація АІС090027 у плазмі крові, параметри ФК</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>НЯ, основні фізіологічні показники, ЕКГ в 12 відведеннях, клініко-лабораторні аналізи і медичний огляд</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Параметри безпеки: описова статистика  Фармакокінетичні параметри: концентрації АІС090027 в плазмі крові визначали з використанням нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) 1,00 нг/мл (когорти 2 і 3) та 10,0 нг/мл (когорта 4).  Параметри ФК (C<sub>sd,max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC<sub>τ,sd</sub> в День 1, C<sub>ss,max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC<sub>τ,sd,C0h</sub>, C<sub>min</sub>, C<sub>ss,av</sub>, FI, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2z</sub>, CL/F, V<sub>ss</sub>/F, MRT, RA(AUC), RA(C<sub>max</sub>) в День 15) були розраховані в WinNonlin з використанням фактичного часу вибірки.</p>

	<p>Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі крові та 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. Накопичення було досліджено описово і статистично. Пропорційність дозі оцінювали графічно і статистично.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Стать: чоловіча і жіноча  Вік: від 18 до 55 років включно  Вага: &gt;50 кг  Індекс маси тіла: 18,0 - 28,0 кг/м<sup>2</sup> включно</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Як на День 1, так і на День 15 C<sub>max</sub> і AUC<sub>т</sub> збільшувалися пропорційно дозі. Для C<sub>min</sub> індивідуальні нормалізовані за дозою значення були аналогічними в групах, які отримували дозу 180 і 240 мг. Дещо вищі значення спостерігалися в групі, що одержувала дозу 120 мг, проте спостерігалися значні збіги в діапазонах індивідуальних значень.</p> <p>Медіана t<sub>max</sub> була досягнута через 1,5 години у всіх групах, за винятком 15-го дня в групі, що одержувала дозу 180 мг (2 години). Уявний термінальний період напіввиведення (t<sub>1/2z</sub>) був порівнянний для груп, які отримували дозу 120 мг і 240 мг (приблизно 12,5 годин), і трохи вище для групи, що одержувала дозу 180 мг (приблизно 15 годин).</p> <p>Чи не спостерігалось явної залежності від дози щодо CL/F, V<sub>ss</sub>/F і MRT. Показник FI незначно збільшувався зі збільшенням рівнів дози. Накопичення до рівноважної концентрації було помірним, з середніми значеннями RA (AUC) 1,6, 1,3 і 1,4 для рівнів доз 120, 180 і 240 мг, відповідно. Варіабельність між учасниками (% CV) C<sub>max</sub> і AUC<sub>т</sub> була помірною і порівнянною між групами доз, як в День 1, так і в День 15. % CV для цих параметрів знаходився в діапазоні від 20% до 31%.</p> <p>В цілому, C<sub>sd,max</sub>, AUC<sub>т,sd</sub>, C<sub>ss,max</sub> і AUC<sub>т,ss</sub>, як правило, були вище у жінок, ніж у чоловіків, при всіх рівнях дози. Однак в групі, що одержувала дозу 120 мг, AUC<sub>т,ss</sub> у жінок була трохи нижче, ніж у чоловіків. Для груп з дозою 180 і 240 мг середня AUC<sub>т,ss</sub> була на 38% і 46%, відповідно, вище у жінок, ніж у чоловіків. Ніяких явних відмінностей в t<sub>max</sub> між жінками і чоловіками не спостерігалось. Середній час t<sub>1/2z</sub> був трохи більше у жінок порівняно з чоловіками.</p> <p>Однак корекція маси тіла зменшила спостережувані розбіжності в AIC090027: середні значення C<sub>max</sub> і AUC менше відрізнялися для чоловіків і жінок після корекції маси тіла.</p>

Індивідуальні значення, як правило, були в одному і тому ж діапазоні для чоловіків і жінок. Однак в групі, що одержувала дозу 240 мг, експозиція з поправкою на масу тіла все ще була вище у жінок в порівнянні з чоловіками. У групі з цієї дозою середня АUC<sub>т,ss</sub> з корекцією маси тіла була на 27% вище у жінок в порівнянні з чоловіками (в порівнянні з 46% до корекції маси тіла). Накопичення до рівноважних концентрацій було незначним. Грунтуючись на відношеннях середніх LS, АUC<sub>т</sub> в рівноважному стані (День 15) була збільшена на 59%, 29% і 32% в порівнянні з Днем 1 в групах доз 120, 180 і 240 мг, відповідно. Збільшення C<sub>max</sub> було нижче. Для груп з дозою 120 і 240 мг C<sub>max</sub> збільшувалася на 21% і 13%, відповідно, в рівноважному стані в порівнянні із значенням після прийому першої дози, в той час як для групи з дозою 180 мг для C<sub>max</sub> накопичення не спостерігалось.

*Зведена статистика ФК параметрів для АІС090027 в плазмі крові, з розбивкою за статтю, після введення АІС090027 в дозі 120, 180 або 240 мг два рази на добу протягом 14 днів з додатковою ранковою дозою в День 15 у здорових добровольців*

Фармакокінетика АІС090027 (середнє ± SD, тmax: медіана [діапазон])	120 мг АІС090027 двічі на добу		180 мг АІС090027 двічі на добу		240 мг АІС090027 двічі на добу	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
n	6	6	6	6 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	6
День 1						
C <sub>sd,max</sub> , нг/мл	3715 ± 900.0	3222 ± 652.6	6950 ± 1156	4358 ± 1132	8076 ± 749.4	5946 ± 1026
t <sub>max</sub> , год.	1.50(1.03-2.00)	1.25(0.75-1.50)	1.50(1.00-2.5)5	1.50(1.50-2.50)	1.75(1.50-150)	1.50(1.00-100)
AUC <sub>т,ss</sub> , нг*год/мл	11820 ± 3535	11200 ± 2292	21380 ± 3134	14690 ± 2620	29640 ± 4913	19060 ± 2860
День 15						
C <sub>0h</sub> , нг/мл	689.8 ± 240.5	721.0 ± 467.2	8113 ± 358.4	545.4 ± 124.8	1096 ± 208.8	808.2 ± 440.5
C <sub>min</sub> , нг/мл	594.2 ± 207.2	635.7 ± 384.7	621.7 ± 2083	453.4 ± 65.03	993.0 ± 290.2	684.5 ± 319.5
C <sub>ss,max</sub> , нг/мл	4275 ± 992.9	4068 ± 851.4	6177 ± 1567	4531 ± 1019	8532 ± 1328	7275 ± 1588
t <sub>max</sub> , год.	1.50(1.00-1.50)	1.50(1.00-1.50)	1.00(1.50-3.00)	2.00(1.50-2.50)	1.50(1.50-150)	1.25(0.75-150)
AUC <sub>т,ss</sub> , нг*год/мл	17400 ± 4382	19110 ± 5750	26500 ± 6214	19250 ± 1936	38020 ± 6449	26050 ± 5729
C <sub>ss,av</sub> , нг/мл	1449 ± 365.7	1592 ± 479.1	2209 ± 517.8	1600 ± 158.4	3168 ± 537.4	2171 ± 477.4
F1, %	259.7 ± 47.93	224.3 ± 41.35	257.9 ± 86.06	253.4 ± 51.62	239.4 ± 19.89	309.9 ± 69.03
t <sub>1/2z</sub> , год.	12.79 ± 4.076	12.10 ± 5.756	16.50 ± 6.517	13.18 ± 5.594	13.89 ± 1906	11.52 ± 7.282
CL/F, л/год	7.391 ± 2.049	6.751 ± 1.900	7.110 ± 1.655	9.419 ± 0.8790	6.492 ± 1.378	9.605 ± 1.169
V <sub>ss/F</sub> , л	139.4 ± 65.87	111.5 ± 40.76	159.7 ± 39.69	179.8 ± 80.55	126.5 ± 13.06	151.3 ± 69.80
MRT, год.	12.30 ± 1.847	12.64 ± 4.162	12.04 ± 3.706	10.11 ± 3.003	15.09 ± 3.794	9.947 ± 4.639
RA(C <sub>max</sub> )	1.168 ± 0.2091	1.286 ± 0.2738	0.8891 ± 0.1861	1.101 ± 0.1346	1.076 ± 0.1959	1.239 ± 0.2907
RA(AUC)	1.511 ± 0.2274	1.696 ± 0.2846	1.248 ± 0.2493	1.370 ± 0.1774	1.328 ± 0.2789	1.409 ± 0.4870

<sup>a</sup> n=5 для Дня 15

## 21. Результати безпеки

Загалом 42 (87,5%) з 48 учасників повідомили в цілому про 193 НЯ, що виникли в результаті лікування (ВЛНЯ). СНЯ були відсутні.

Всі ВЛНЯ були тимчасовими, і пройшли або проходили в подальшому. Три учасники були передчасно виключені з дослідження в результаті ВЛНЯ (див. нижче). Не спостерігалось очевидної різниці в процентному співвідношенні учасників, які повідомляють про будь-яке ВЛНЯ, між лікуванням плацебо (91,7%) і лікуванням 120 мг (75,0%), 180 мг (100,0%) або 240 мг АІС090027 (83,3%).

Так само не спостерігалось явних відмінностей в процентному співвідношенні учасників, які повідомляють про будь-які пов'язані з лікарськими препаратами ВЛНЯ, між лікуванням плацебо (83,3%) і лікуванням 120 мг (50,0%), 180 мг (75,0%) або 240 мг АІС090027 (66,7%).

Не спостерігалось явних відмінностей між суб'єктами чоловічої і жіночої статі щодо відсотка суб'єктів, які повідомляли про ВЛНЯ (пов'язані з препаратом).

ВЛНЯ були, перш за все, шлунково-кишковими порушеннями (в основному, болем у животі і діареєю), порушеннями з боку нервової системи (в основному, головним болем, сонливістю і запамороченням), загальними порушеннями і реакціями в місці введення (в основному, втомою), а також порушеннями з боку шкіри і підшкірних тканин (в основному, подразненням шкіри). Більшість з 193 зареєстрованих ВЛНЯ мали помірну тяжкість.

Повідомлялося про вісім ВЛНЯ середньої тяжкості: тонзиліт, запаморочення, підвищення рівня трансаміназ, грипоподібні захворювання, аномальні функціональні проби печінки, цистит та 2 випадки блювоти. Крім того, було зареєстроване 1 ВЛНЯ у вигляді важкої блювоти.

Помірні явища підвищення рівня трансаміназ та патологічних показників функції печінки, а також важкі випадки блювоти призвели до передчасного виключення з дослідження 3 пацієнтів. Ці НЯ описані нижче:

- Пацієнт X (який отримувач плацебо в когорті 2) повідомив про збільшення трансаміназ в День 8 перед ранковою дозою. Виміряні рівні АлАТ [СГПТ або ГПТ] і АсАТ [СГОТ або ГОТ] були вище верхньої межі норми. При повторному вимірюванні в День 8 опівдні рівні АлАТ перевищили верхню межу норми в 3 рази, і в результаті учасник був передчасно виключений з дослідження до вечірньої дози в День 8. При подальшому спостереженні в День 22 все значення трансаміназ повернулися до значень нижче верхньої межі норми, і вважалося, що НЯ пройшло. Це НЯ було середнього ступеня тяжкості, несерйозним і, на думку головного дослідника, могло бути пов'язано з досліджуваним препаратом.

- Учасник Х1 (який отримувач 180 мг АІС090027 два рази на добу) повідомив про аномальні функціональні проби печінки в День 8 перед ранковою дозою. Рівні АлАТ, АсАТ і гамма-ГТ перевищували верхню межу норми, причому рівні АЛТ і АСТ перевищували верхню межу норми в 3 рази. В результаті учасник був передчасно виключений з дослідження до приймання вечірньої дози в День 8. При подальшому спостереженні в День 25 рівні АлАТ і АсАТ повернулися до значень нижче верхньої межі норми. Рівні гама-ГТ повернулися до значень нижче верхньої межі норми під час додаткової лабораторної оцінки в День 37, і в цей день вважалося, що НЯ пройшло. Це НЯ було помірної тяжкості, несерйозним і, на думку головного дослідника, ймовірно, пов'язаним з досліджуваним препаратом.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Учасник Х2 (який отримував 240 мг АІС090027 два рази на добу) вирвав двічі в День 1. Перший раз блювота сталася приблизно через 6 годин після першої дози, і була оцінена як помірна і, на думку головного дослідника, ймовірно, мала відношення до досліджуваних ліків. Учаснику стало краще, і він погодився на вечірню дозу. Протягом 30 хвилин після цієї дози учасника знову кілька разів вирвало, що було оцінено як важке, але несерйозне явище. Ніяких явних відмінностей в концентраціях АІС090027 в плазмі крові на момент явища не спостерігалось. Концентрації АІС090027 в плазмі через 12 годин після введення дози знаходилися в межах діапазону концентрацій в плазмі крові, визначених для інших учасників в когорті. Це НЯ у вигляді блювоти, на думку головного дослідника, безумовно пов'язано з досліджуваним препаратом через рецидив після повторного введення АІС090027. В результаті цього явища учасник був передчасно виключений з дослідження після приймання вечірньої дози в День 1. На наступний ранок учасник повністю видужав, і через кілька днів повернувся додому.</li> </ul> <p>Клінічно значущих змін у клінічних лабораторних аналізах, результатах фізичних обстежень, основних фізіологічних показників не було.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Багаторазове пероральне введення 2 рази на добу плацебо і АІС090027 від 120 до 240 мг 2 рази на день здоровим чоловікам і жінкам з Дня 1 по 15 (ранкова доза тільки на 15-й день) було в цілому безпечним і добре переносимим. Один учасник, який отримував 240 мг АІС090027 два рази в день, був виключений з випробування в перший день через погану переносимість досліджуваних ліків (важке НЯ у вигляді блювоти).</li> <li>- НЕ спостерігалось очевидної різниці щодо відсотка учасників, які повідомляють про (пов'язані з лікарським засобом) ВЛНЯ між лікуванням багаторазовими дозами плацебо двічі на добу і трьома рівнями багаторазових доз АІС090027 два рази на добу.</li> <li>- Очевидних НЯ, що обмежують дозу, не було.</li> <li>- Максимальна переносима доза не була досягнута при застосуванні найвищої дози АІС090027 240 мг у цьому дослідженні.</li> <li>- Не спостерігалось явних відмінностей між учасниками чоловічої та жіночої статі щодо відсотка учасників, які повідомляють про (пов'язані з лікарським засобом) ВЛНЯ.</li> </ul>

	<p>- Більшість із 193 зареєстрованих ВЛНЯ мали легку важкість, 8 ВЛНЯ були помірної важкості, та 1 ВЛНЯ було важким.</p> <p>- Повідомлені ВЛНЯ були головним чином порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту, порушеннями з боку нервової системи, загальними порушеннями і реакціями в місці введення, а також порушеннями з боку шкіри і підшкірних тканин.</p> <p>- Клінічно значущих змін у клінічних лабораторних аналізах, результатах фізичних обстежень, основних фізіологічних показників не було. Тимчасове, але клінічно значне підвищення ферментів печінки спостерігалось у 2 учасників (1 отримувач плацебо, другий отримувач 180 мг АІС090027 2 рази на добу), які були виключені з дослідження в результаті цих НЯ.</p> <p>- Пропорційність дозі Стмах і АUCт спостерігалась у всьому досліджуваному діапазоні доз як після першої дози, так і в рівноважному стані. Для Стін не вдалося показати пропорційність дозі через більш високі, ніж очікувалося, показники у групі, що отримувала дозу 120 мг. Рівноважна концентрація зазвичай досягалась до Дня 3. Накопичення до рівноважного стану було слабким, із середніми значеннями RA(AUC) 1,60, 1,30 і 1,37 в групах з дозою 120, 180 і 240 мг, відповідно. Експозиція АІС090027 зазвичай була вище у жінок, ніж у чоловіків, як після першої дози, так і в рівноважному стані, хоча в групі, що одержувала дозу 120 мг, у жінок експозиція було дещо меншою. Для груп з дозою 180 і 240 мг середнє значення АUCт,ss було на 38% і 46%, відповідно, вище у жінок, ніж у чоловіків. Корекція маси тіла зменшила спостережувані статеві відмінності, однак значення, як і раніше, були вище у жінок, особливо в групі, що одержувала дозу 240 мг. Для групи, що одержувала дозу 240 мг, середнє значення АUCт,ss залишалось на 27% вище у жінок в порівнянні з чоловіками після корекції маси тіла.</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"> <li>• МСД Інтернешнл ГмБХ/МСД Ірландія (Карлоу)</li> <li>• Шерінг-Плау Лабо Н.В.</li> </ul>		
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні    якщо ні, обґрунтувати		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	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 балансу мас і профілю метаболітів багаторазових пероральних доз АІС0900027. Звіт про клінічні випробування, частина I (оцінка безпеки, переносимості та фармакокінетики (ФК) разової пероральної дози 240 мг)		
6. Фаза клінічного випробування	I		
7. Період проведення клінічного випробування	08 грудня 2008р. - 12 січня 2009р.		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди		
9. Кількість досліджуваних	Безпека	Фармакокінетика	
	Заплановано	8	6
	Включено	8	6
	Піддаються оцінці	8	6

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- для оцінки безпеки та переносимості АІС090027 у жінок</li> <li>- для оцінки фармакокінетики АІС090027</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване одноцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження I фази для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики (ФК) одноразової пероральної дози 240 мг АІС090027 в 1 когорті з 8 здорових жінок. Шість учасниць отримували АІС090027, і дві учасниці отримували плацебо у вигляді таблеток для перорального застосування в День 1</p>
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення</p> <p>Стать : жіноча</p> <p>Вік : 18 - 55 років, включно</p> <p>Вага : &gt;50 кг</p> <p>Індекс маси тіла : 18.0 - 28.0 кг/м<sup>2</sup>, включно</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Діюча речовина: АІС090027</p> <p>Сила дії і форма випуску: таблетки для перорального застосування по 20 мг.</p> <p>Номер серії: ВХ02Х73</p> <p>Когорта 1 отримала разову дозу 240 мг АІС090027 (n = 6 жінок) у вигляді таблеток для перорального застосування натщесерце.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо</p> <p>Форма випуску: таблетки для перорального застосування</p> <p>Номер серії: ВХ0297В</p> <p>Когорта 1 отримувала разову дозу плацебо (n = 2 жінки) у вигляді таблеток для перорального застосування натщесерце.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрація АІС090027 в плазмі крові, параметри ФК.
17. Критерії оцінки безпеки	НЯ, основні фізіологічні показники, ЕКГ в 12 відведеннях, клініко-лабораторні аналізи і медичний огляд
18. Статистичні методи	<p>Параметри безпеки: описова статистика</p> <p>Фармакокінетичні параметри: концентрації АІС090027 в плазмі крові визначали з використанням нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) 1,00 нг/мл. Параметри ФК (C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC<sub>0-last</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2z</sub>, CL/F, VD/F, MRT) були розраховані в WinNonlin з використанням фактичного часу вибірки.</p> <p>Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі крові та 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.</p>



19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки, 18-55 років, > 50 кг																																																		
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетика</p> <p>Зведена статистика ФК параметрів для АІС090027 в плазмі крові після введення разової пероральної дози 240 мг АІС090027 у здорових жінок-добровольців</p> <table border="1" data-bbox="738 524 1461 808"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Одиниці</th> <th>N</th> <th>Середнє</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>max</sub></td> <td>нг/мл</td> <td>6</td> <td>7340</td> <td>1785</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub></td> <td>год.</td> <td>6</td> <td>2,00*</td> <td>1,00-2,50</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-last</sub></td> <td>нг*год./мл</td> <td>6</td> <td>34070</td> <td>9557</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub></td> <td>нг*год./мл</td> <td>6</td> <td>34240</td> <td>9634</td> </tr> <tr> <td>λ<sub>z</sub></td> <td>1/год.</td> <td>6</td> <td>0,07449</td> <td>0,01273</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2z</sub></td> <td>год.</td> <td>6</td> <td>0,555</td> <td>1,777</td> </tr> <tr> <td>CL/F</td> <td>л/год.</td> <td>6</td> <td>7,623</td> <td>2,680</td> </tr> <tr> <td>VD/F</td> <td>л</td> <td>6</td> <td>103,3</td> <td>33,54</td> </tr> <tr> <td>MRT</td> <td>год.</td> <td>6</td> <td>9,775</td> <td>1,142</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Для t<sub>max</sub> представлена медіана (мінімум - максимум).</p> <p>Після разової дози 240 мг АІС090027 у 6 здорових жінок середня (± SD) C<sub>max</sub> для АІС090027 склала 7340 ± +1785 нг/мл із середнім t<sub>max</sub>, рівним 2 години. Середня (± SD) AUC<sub>0-∞</sub> склала 34240 ± 9634 нг*год./мл. Середній кінцевий період напіввиведення становив 9,6 години. Варіабельність між учасницями, виміряна як% CV для C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-last</sub> і AUC<sub>0-inf</sub>, була невелика і коливалася від 24% до 28%.</p>	Параметр	Одиниці	N	Середнє	SD	C <sub>max</sub>	нг/мл	6	7340	1785	t <sub>max</sub>	год.	6	2,00*	1,00-2,50	AUC <sub>0-last</sub>	нг*год./мл	6	34070	9557	AUC <sub>0-∞</sub>	нг*год./мл	6	34240	9634	λ <sub>z</sub>	1/год.	6	0,07449	0,01273	t <sub>1/2z</sub>	год.	6	0,555	1,777	CL/F	л/год.	6	7,623	2,680	VD/F	л	6	103,3	33,54	MRT	год.	6	9,775	1,142
Параметр	Одиниці	N	Середнє	SD																																															
C <sub>max</sub>	нг/мл	6	7340	1785																																															
t <sub>max</sub>	год.	6	2,00*	1,00-2,50																																															
AUC <sub>0-last</sub>	нг*год./мл	6	34070	9557																																															
AUC <sub>0-∞</sub>	нг*год./мл	6	34240	9634																																															
λ <sub>z</sub>	1/год.	6	0,07449	0,01273																																															
t <sub>1/2z</sub>	год.	6	0,555	1,777																																															
CL/F	л/год.	6	7,623	2,680																																															
VD/F	л	6	103,3	33,54																																															
MRT	год.	6	9,775	1,142																																															
21. Результати безпеки	<p>В цілому 5 (62,5%) з 8 учасниць повідомили про 11 ВЛНЯ, що виникли в результаті лікування (ВЛНЯ). Всі 5 учасниць, які повідомили про ВЛНЯ, отримували 240 мг АІС090027. Серйозних небажаних явищ не було, і жодне з зареєстрованих небажаних явищ не привело до припинення лікування. Всі ВЛНЯ були короткочасними і пройшли без ускладнень при подальшому спостереженні.</p> <p>Одна з учасниць повідомила про два помірних ВЛНЯ блювоти на 5-й день. Решта 9 ВЛНЯ були слабкими. Здебільшого це були порушення з боку шлунково-кишкового тракту (по 1 ВЛНЯ здуття живота, метеоризму і нудоти) і порушення з боку нервової системи (2 ВЛНЯ головного болю у 1 учасниці, і 1 ВЛНЯ парестезії). Іншими легкими ВЛНЯ були порушення з боку шкіри і підшкірних тканин (по 1 ВЛНЯ еритеми і подразнення шкіри), і ускладнення загального характеру і реакції в місці введення (1 ВЛНЯ болю в місці проколу судини).</p>																																																		

	<p>Дві учасниці повідомили про ВЛНЯ, які, на думку головного дослідника, могли бути пов'язані з досліджуваним препаратом. Це були нудота, про яку повідомила 1 учасниця, і 2 явища головного болю, про які повідомила інша учасниця. Решта 8 ВЛНЯ вважалися не пов'язаними або малоймовірно пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p>Не було виявлено клінічно значущих даних за основними фізіологічними показниками, даними ЕКГ, лабораторними параметрами і медичним оглядом.</p> <p>Разове застосування 240 мг АІС090027 добре переносилося групою здорових жінок. Таким чином, був зроблений висновок, що учасники жіночої статі можуть бути включені в частину випробування з багаторазовою зростаючою дозою (MAD) (Частина 2).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>- Введення одноразової пероральної дози 240 мг АІС090027 було безпечним та добре переносилось здоровими жінками.</p> <p>- Не було виявлено клінічних значень щодо основних фізіологічних показників, ЕКГ, лабораторних показників та фізичного обстеження.</p> <p>- Після разової дози 240 мг АІС090027 у 6 здорових жінок середня (<math>\pm</math> SD) <math>C_{max}</math> для АІС090027 склала <math>7340 \pm +1785</math> нг/мл із середнім <math>t_{max}</math>, рівним 2 години. Середня (<math>\pm</math> SD) <math>AUC_{0-\infty}</math> склала <math>34240 \pm 9634</math> нг*год./мл. Середній кінцевий період напіввиведення становив 9,6 години. Варіабельність між учасницями, виміряна як % CV для <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-last}</math> і <math>AUC_{0-inf}</math>, була невелика і коливалася від 24% до 28%.</p>

Представник Заявника (власника  
реєстраційного посвідчення)



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

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

**ЗВІТ  
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> <li>• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу)</li> <li>• Шерінг-Плау Лабо Н.В.</li> </ul>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження взаємодії лікарських засобів при введенні летермовіру та аторвастатину у здорових жінок
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 19 жовтня 2015 року по 29 листопада 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США

9. Кількість досліджуваних				
		Тільки аторвастатин, N (%)	Аторвастатин + летермовір, N (%)	Загалом, N (%)
		14	13*	14
	<b>Розподіл учасників у дослідженні</b>			
	Учасники, які завершили участь	14 (100,0)	13 (100,0)	13 (92,9)
<p>Тільки аторвастатин: одноразове пероральне введення аторвастатину у дозі 20 мг у день 1 протягом періоду 1.</p> <p>Аторвастатин + летермовір: багаторазове пероральне введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу у дні 1-10 зі сполученим одноразовим пероральним введенням аторвастатину у дозі 20 мг у день 8 протягом періоду 2.</p> <p>Кожна пацієнтка враховувалася лише один раз у кожному рядку в межах кожного стовпця лікування на основі останнього відповідного запису про розподіл.</p> <p>* Одна пацієнтка достроково припинила лікування через побічне явище до початку введення препаратів під час періоду 2 і не була врахована у загальній кількості жінок, які приймали препарати.</p>				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Основна мета</b></p> <p>Визначити вплив сполученого введення летермовіру після досягнення рівноважного стану на фармакокінетику (наприклад, <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-останн.}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>C_{24}</math>, <math>T_{max}</math>, уявний кінцевий напівперіод <math>t_{1/2}</math>, <math>CL/F</math> та <math>Vz/F</math>) аторвастатину при його одноразовому введенні у здорових жінок.</p> <p><b>Другорядна мета</b></p> <p>Оцінити безпеку та переносимість одночасного прийому летермовіру та аторвастатину у здорових жінок.</p> <p><b>Наукова мета</b></p> <p>Дослідити вплив одночасного введення летермовіру на профіль фармакокінетики ортогідроксиаторвастатину та парагідроксиаторвастатину, які є метаболітами аторвастатину (наприклад, на такі параметри, як <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-останн.}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>C_{24}</math>, <math>RAUC_{0-\infty}</math>, <math>T_{max}</math> та уявний кінцевий напівперіод <math>t_{1/2}</math>).</p>			
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було відкритим дослідженням з фіксованою послідовністю, що складалося з двох періодів, для визначення впливу летермовіру після досягнення рівноважного стану на фармакокінетику аторвастатину при його одноразовому введенні у здорових жінок. У цьому дослідженні брали участь чотирнадцять (14) здорових дорослих жінок (лише жінки, не здатні завагітніти). У день 1 періоду 1 жінки одноразово приймали всередину аторвастатин у дозі 20 мг.</p> <p>Під час періоду 2 жінки багаторазово приймали летермовір у дозі 480 мг один раз на добу у дні 1 – 10 з одночасним одноразовим введенням аторвастатину у день 8. Між введенням аторвастатину під час періоду 1 і введенням першої дози летермовіру протягом періоду 2 був запланований 3-денний період відновлення («вимивання»).</p>			
12. Основні критерії включення	<p>До участі у дослідженні допускалися дорослі здорові жінки, не здатні завагітніти, віком від <math>\geq 18</math> до <math>\leq 55</math> років, які мали індекс маси тіла (ІМТ) від <math>\geq 18,5</math> до <math>\leq 32,0</math> <math>kg/m^2</math> під час візиту перед дослідженням (скринінг).</p>			

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Тільки аторвастатин:</p> <p>Одноразове пероральне введення аторвастатину у дозі 20 мг у день 1 протягом періоду 1.</p> <p>Аторвастатин + летермовір:</p> <p>Багаторазове пероральне введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу у дні 1-10 зі сполученим одноразовим пероральним введенням аторвастатину у дозі 20 мг у день 8 протягом періоду 2.</p> <table border="1" data-bbox="496 562 1493 824"> <thead> <tr> <th data-bbox="496 562 1038 595">Опис нерозфасованого препарату</th> <th data-bbox="1038 562 1493 595">Номер виробленої партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="496 595 1038 725">Летермовір (МК-8228), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 480 мг (для клінічного застосування, компанія «Rottendorf») Аторвастатин кальцій (Ліпітор®), таблетки*</td> <td data-bbox="1038 595 1493 725">GL00003364/5213601C  Не є застосовним</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="496 725 1493 824">* Аторвастатин кальцій (Ліпітор®), таблетки по 20 мг (номер партії L50181; термін придатності: до березня 2018 р.; компанія «Parke-Davis», підрозділ корпорації «Pfizer Inc.») надався дослідником.</td> </tr> </tbody> </table>	Опис нерозфасованого препарату	Номер виробленої партії	Летермовір (МК-8228), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 480 мг (для клінічного застосування, компанія «Rottendorf») Аторвастатин кальцій (Ліпітор®), таблетки*	GL00003364/5213601C  Не є застосовним	* Аторвастатин кальцій (Ліпітор®), таблетки по 20 мг (номер партії L50181; термін придатності: до березня 2018 р.; компанія «Parke-Davis», підрозділ корпорації «Pfizer Inc.») надався дослідником.	
Опис нерозфасованого препарату	Номер виробленої партії						
Летермовір (МК-8228), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 480 мг (для клінічного застосування, компанія «Rottendorf») Аторвастатин кальцій (Ліпітор®), таблетки*	GL00003364/5213601C  Не є застосовним						
* Аторвастатин кальцій (Ліпітор®), таблетки по 20 мг (номер партії L50181; термін придатності: до березня 2018 р.; компанія «Parke-Davis», підрозділ корпорації «Pfizer Inc.») надався дослідником.							
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним						
15. Супутня терапія	Застосованими супутніми лікарськими засобами були ацетамінофен (n = 1 пацієнтка) та димедрол (n = 1).						
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика</p> <p>Для оцінки фармакокінетики аторвастатину розраховували такі параметри: <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-останн.}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>C_{24}</math>, <math>T_{max}</math>, уявний кінцевий напівперіод <math>t_{1/2}</math>, <math>CL/F</math> та <math>Vz/F</math>.</p> <p>Для оцінки фармакокінетики орто- та парагідроксиаторвастатину розраховували такі параметри: <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-останн.}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>C_{24}</math>, <math>T_{max}</math> та уявний кінцевий напівперіод <math>t_{1/2}</math>. Крім того, після кожного лікування також розраховували відношення системного впливу кожного метаболіту до системного впливу вихідної сполуки (<math>RAUC_{0-\infty}</math>) для величин <math>AUC_{0-\infty}</math> (ортогідроксиаторвастатин / аторвастатин) та (парагідроксиаторвастатин / аторвастатин).</p>						
17. Критерії оцінки безпеки	Кінцеві параметри безпеки включили побічні явища, результати фізикального обстеження, життєво важливі показники (частота серцевих скорочень та артеріальний тиск), параметри електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, а також результати клінічних лабораторних досліджень (загальний клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі).						

<p>18. Статистичні методи</p>	<p><b>Фармакокінетика</b></p> <p>Для оцінки основної мети використовували лінійну модель зі змішаними ефектами, яка підходить для дизайну з двома періодами та фіксованою послідовністю. Індивідуальні величини <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-останн.}</math>, <math>C_{max}</math> та <math>C_{24}</math> перетворювали на основі натурального логарифму (<math>\ln</math>) та аналізували за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами. Ця модель включала лікування як постійний ефект. Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між двома вимірюваннями під час лікування у кожної пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю за допомогою функції REPEATED у програмі SAS PROC MIXED. Для розрахунку знаменника ступенів свободи для постійних ефектів (<math>DDFM = KR</math>) проводили корекцію Кенвард-Роджера. Для різниці середньоквадратичних величин між двома лікуваннями (аторвастатин + лєтермовір – тільки аторвастатин) визначали 90% довірчий інтервал (ДІ) на логарифмічній шкалі. Потенціювання 90% ДІ на логарифмічній шкалі дозволило отримати величини 90% ДІ для відношень середніх геометричних значень (GMR) для <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-останн.}</math>, <math>C_{max}</math> та <math>C_{24}</math> (аторвастатин + лєтермовір / тільки аторвастатин) на початковій шкалі. Основну гіпотезу буде підтверджено, якщо 90% ДІ для відношення GMR для <math>AUC_{0-\infty}</math> буде знаходитись у межах [0,50; 2,00]. Аналіз <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-останн.}</math>, <math>C_{max}</math> та <math>C_{24}</math> для метаболітів аторвастатину ортогідроксиаторвастатину та парагідроксиаторвастатину проводили таким самим чином, як і аналіз цих параметрів для аторвастатину. Індивідуальні співвідношення величин <math>AUC_{0-\infty}</math> розраховували на основі молярних одиниць між метаболітом ортогідроксиаторвастатином або парагідроксиаторвастатином та вихідною сполукою.</p> <p><b>Безпека</b></p> <p>Для кількості учасниць з побічними явищами проводили описовий статистичний аналіз для узагальнення та склалися переліки для кожного лікування. Для узагальненої кількості пацієнток з побічними явищами, пов'язаними з препаратом проводили описовий статистичний аналіз для кожного лікування. Оскільки у дослідженні не відмічалось суттєвих змін індивідуальних величин лабораторних параметрів безпеки, параметрів ЕКГ та життєво важливих показників, то результати узагальненого статистичного аналізу не надавалися.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У цьому дослідженні брали участь здорові дорослі жінки, не здатні завагітніти, віком від <math>\geq 18</math> до <math>\leq 55</math> років, які мали індекс маси тіла (ІМТ) від <math>\geq 18,5</math> до <math>\leq 32,0</math> <math>kg/m^2</math>.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Фармакокінетика:</b></p> <p><u>Аторвастатин</u></p> <p>У таблиці 11-1 наводяться результати статистичного порівняння та узагальненого статистичного аналізу для аторвастатину після одноразового перорального введення аторвастатину у дозі 20 мг з одночасним багаторазовим введенням</p>

летермовіру по 480 мг один раз на добу або без нього у здорових дорослих жінок. Відношення середніх геометричних величин (GMR) (90% довірчих інтервалів [ДІ]) для  $AUC_{0-\infty}$  та  $AUC_{0-останн.}$  для порівняння аторвастатину у комбінації з летермовіром з введенням тільки аторвастатину становило відповідно 3,29 (2,84; 3,82) та 3,27 (2,81; 3,81). Оскільки відношення GMR для  $AUC_{0-\infty}$  (аторвастатин + летермовір/тільки аторвастатин) не знаходилось в інтервалі (0,50, 2,00), то не було підтверджено гіпотезу про те, що величина  $AUC_{0-\infty}$  у плазмі крові при тільки одноразовому введенні аторвастатину є такою самою, як і величина  $AUC_{0-\infty}$  у плазмі крові при одноразовому введенні аторвастатину на фоні одночасного застосування летермовіру після досягнення рівноважного стану. Відношення GMR для  $C_{max}$  та  $C_{24}$  (90% ДІ) для порівняння аторвастатину у комбінації з летермовіром з введенням тільки аторвастатину становило відповідно 2,17 (1,76; 2,67) та 3,62 (2,87; 4,55). Після одночасного прийому аторвастатину з летермовіром відбувалося збільшення спостережуваного середнього періоду  $T_{max}$  для аторвастатину (3,00 години) порівняно з періодом, який спостерігався після прийому тільки аторвастатину (1,00 година). Значні зміни середньої геометричної величини для уявного кінцевого періоду  $t_{1/2}$  для аторвастатину не спостерігалися, і він становив 12,66 годин після сполученого застосування аторвастатину з летермовіром порівняно з 11,03 годинами після введення тільки аторвастатину. Після прийому аторвастатину разом з летермовіром відношення  $CL/F$  знижувалося до 145 л/год, тоді як після введення тільки аторвастатину воно становило 498 л/год. Величина  $Vz/F$  після введення аторвастатину разом з летермовіром зменшувалася до 2652 л, тоді як після введення тільки аторвастатину вона становила 7914 л. Таке односпрямоване та пропорційне зменшення уявного кліренсу та уявного об'єму розподілу, ймовірно пояснює подібність періодів напіввиведення після обох схем введення. Проте основні механізми такого зменшення є незрозумілими.

*Статистичне порівняння та узагальнений статистичний аналіз параметрів фармакокінетики аторвастатину у плазмі крові після одноразового перорального введення аторвастатину у дозі 20 мг з одночасним багаторазовим введенням летермовіру по 480 мг один раз на добу протягом 10 днів (при введенні аторвастатину в день 8) або без такого введення у здорових дорослих жінок*

Параметр фармакокінетики аторвастатину	Тільки аторвастатин			Аторвастатин + летермовір			Аторвастатин + летермовір / тільки аторвастатин		Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації %CV <sup>a</sup>
	N	GM	95% ДІ	N <sup>c</sup>	GM	95% ДІ	GM R	90% ДІ	
$AUC_{0-\infty}^b$ (год <sup>a</sup> нг/мл)	14	40,2	(29,0; 55,7)	13	132	(98,0; 178)	3,29	(2,84; 3,82)	21,3
$AUC_{0-останн.}^b$ (год <sup>a</sup> нг/мл)	14	39,7	(28,6; 55,0)	13	130	(96,0; 176)	3,27	(2,81; 3,81)	21,7
$C_{max}^b$ (нг/мл)	14	7,12	(5,14; 9,87)	13	15,4	(11,3; 21,0)	2,17	(1,76; 2,67)	29,9
$C_{24}^b$ (нг/мл)	14	0,263	(0,171; 0,404)	13	0,950	(0,654; 1,38)	3,62	(2,87; 4,55)	33,2
$T_{max}$ (год) <sup>c</sup>	14	1,00	(0,50; 4,00)	13	3,00	(0,50; 4,02)			
Уявний кінцевий період $t_{1/2}^d$ (год)	14	11,03	23,6	13	12,66	16,5			
$CL/F^d$ (л/год.)	14	497,51	61,2	13	145,23	53,5			
$Vz/F^d$ (л)	14	7913,80	60,0	13	2652,27	62,7			

Тільки аторвастатин: одноразове пероральне введення аторвастатину у дозі 20 мг у день 1 протягом періоду 1.

Аторвастатин + летермовір: багаторазове пероральне введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу у дні 1-10 зі

сполученим одноразовим пероральним введенням аторвастатину у дозі 20 мг у день 8 протягом періоду 2.

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

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

<sup>c</sup> Медіана (мінімум, максимум) для  $T_{max}$

<sup>d</sup> Середнє геометричне значення, та геометричний коефіцієнт варіації, повідомлені для уявного кінцевого періоду  $t_{1/2}$ , CL/F та VZ/F.

<sup>e</sup> Одна (1) пацієнтка припинила лікування у день 1 протягом періоду 2.

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

### Ортогідроксиаторвастатин

У наведеній нижче таблиці наводяться результати статистичного порівняння та узагальненого статистичного аналізу для ортогідроксиаторвастатину після одноразового перорального введення аторвастатину у дозі 20 мг з одночасним багаторазовим введенням летермовіру по 480 мг один раз на добу або без нього у здорових дорослих жінок. Відношення середніх геометричних величин (GMR) (90% довірчих інтервалів [ДІ]) для  $AUC_{0-\infty}$  та  $AUC_{0-останн.}$  для порівняння аторвастатину у комбінації з летермовіром з введенням тільки аторвастатину становило відповідно 0,91 (0,27; 1,06) та 0,87 (0,75; 1,02). Відношення GMR для  $C_{max}$  та  $C_{24}$  (90% ДІ) для ортогідроксиаторвастатину при порівнянні аторвастатину у комбінації з летермовіром з введенням тільки аторвастатину становило відповідно 0,40 (0,33;0,50) та 1,41 (1,21; 1,63). Після одночасного прийому аторвастатину з летермовіром відбувалося збільшення спостережуваного середнього періоду  $T_{max}$  для ортогідроксиаторвастатину до 4,00 годин порівняно з періодом 1,26 год., який спостерігався після прийому тільки аторвастатину. Значні зміни середньої геометричної величини для уявного кінцевого періоду  $t_{1/2}$  для ортогідроксиаторвастатину не спостерігалися, і він становив 15,11 год. після сполученого застосування аторвастатину з летермовіром порівняно з 12,79 год. після введення тільки аторвастатину. Відношення величин AUC для цього метаболіту та вихідної сполуки (RAUC<sub>0-∞</sub>) (ортогідроксиаторвастатин / аторвастатин) після введення аторвастатину разом з летермовіром було нижчим (0,35), ніж після введення тільки аторвастатину (1,25).

*Статистичне порівняння та узагальнений статистичний аналіз параметрів фармакокінетики ортогідроксиаторвастатину у плазмі крові після одноразового перорального введення аторвастатину у дозі 20 мг з одночасним багаторазовим введенням летермовіру по 480 мг один раз на добу протягом 10 днів (при введенні аторвастатину в день 8) або без такого введення у здорових дорослих жінок*

Параметр фармакокінетики ортогідроксиаторвастатину	Тільки аторвастатин			Аторвастатин + летермовір			Аторвастатин + летермовір / тільки аторвастатин		Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації %CV <sup>a</sup>
	N	GM	95% ДІ	N <sup>e</sup>	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	
$AUC_{0-\infty}$ <sup>b</sup> (год*нг/мл)	1 4	51,6	(38,8; 68,8)	1 3	46,9	(33,6; 65,4)	0,91	(0,77;1,06)	22,7
$AUC_{0-останн.}$ <sup>b</sup> (год*нг/мл)	1 4	50,7	(38,1;67,5)	1 3	44,3	(32,0;61,5)	0,87	(0,75;1,02)	22,1
$C_{max}$ <sup>b</sup> (нг/мл)	1 4	5,16	(3,87;6,89)	1 3	2,09	(1,50;2,92)	0,40	0,33; 0,50)	29,9
$C_{24}$ <sup>b</sup> (нг/мл)	1 4	0,42 1	(0,302;0,588)	1 3	0,59 2	(0,407;0,859)	1,41	1,21; 1,63)	215
RAUC <sub>0-∞</sub> <sup>b</sup>	1	1,25	(1,01; 1,55)	1 3	0,34 7	(0,271; 0,446)			18,5



	4							
T <sub>max</sub> (год) <sup>c</sup>	1 4	1,26	(0,50; 4,00)	1 3	4,00	(2,99; 8,00)		
Уявний кінцевий період t <sub>1/2</sub> <sup>d</sup> (год.)	1 4	12,7 9	20,3	1 3	15,1 1	31,0		

Тільки аторвастатин: одноразове пероральне введення аторвастатину у дозі 20 мг у день 1 протягом періоду 1.  
Аторвастатин + летермовір: багаторазове пероральне введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу у дні 1-10 зі сполученням одноразовим пероральним введенням аторвастатину у дозі 20 мг у день 8 протягом періоду 2.  
RAUC<sub>0-∞</sub> (метаболіт/вихідна сполука) = AUC<sub>0-∞</sub> для метаболіту / AUC<sub>0-∞</sub> для вихідної сполуки) x (молекулярна маса вихідної сполуки / молекулярна маса метаболіту).

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

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

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

<sup>d</sup> Середнє геометричне значення, та геометричний коефіцієнт варіації, повідомлені для уявного кінцевого періоду t<sub>1/2</sub>.

<sup>e</sup> Одна (1) пацієнтка припинила лікування у день 1 протягом періоду 2.

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

## 21. Результати безпеки

Здорові дорослі жінки у цьому дослідженні загалом добре переносили сполучене введення летермовіру у дозі 480 мг разом з аторвастатином у дозі 20 мг. Серед 14 жінок, зареєстрованих у дослідженні, побічні явища в період лікування з'являлись у 6 пацієток (43%), включаючи 6 пацієток (43%) з побічними явищами, розціненими дослідником, як пов'язані з введенням одного або декількох лікарських засобів (у 3 пацієток після введення тільки аторвастатину, ще у 3 пацієток після введення тільки летермовіру та у 1 пацієтки після введення аторвастатину у комбінації з летермовіром). У цьому дослідженні не було зареєстровано випадків серйозних побічних явищ, побічних явищ, що становлять клінічний інтерес, або випадків смерті. У дослідженні відмічався один випадок припинення лікування через побічне явище у вигляді алергічного дерматиту після першого періоду з введенням тільки аторвастатину, і це явище було розцінене дослідником, як пов'язане з препаратом, і його вдалося усунути при місцевому застосуванні 2% дифенгідраміну гідрохлориду. Більшість побічних явищ (9) мали легких ступінь тяжкості, а 3 явища – помірний ступінь тяжкості. Найчастішим побічним явищем та найчастішим побічним явищем, пов'язаним з лікарським засобом, був біль у спині (у 2 пацієток, 14%). Всі побічні явища зникли до завершення дослідження. Протягом дослідження не спостерігалось пов'язаних із лікуванням клінічно значущих змін лабораторних параметрів, життєво важливих показників або параметрів ЕКГ.

## 22. Висновок (заключення)

1. Системний вплив аторвастатину, визначений на підставі вимірювання AUC<sub>0-∞</sub>, C<sub>max</sub> та C<sub>24</sub>, збільшувався (відношення геометричних середніх значень становили відповідно 3,29; 2,17 та 3,62) при його введенні на фоні багаторазового перорального введення летермовіру у дозі 480 мг порівняно з введенням тільки аторвастатину.

2. Відношення геометричних середніх значень (GMR) для AUC<sub>0-∞</sub> для аторвастатину не знаходилось у встановлених межах [0,5, 2,0], і тому не було підтверджено гіпотезу про те, що величина AUC<sub>0-∞</sub> у плазмі крові при тільки одноразовому введенні аторвастатину є такою самою, як і величина AUC<sub>0-∞</sub> у плазмі крові для аторвастатину при одноразовому введенні аторвастатину на

	<p>фоні одночасного застосування летермовіру.</p> <p>3. Системний вплив для метаболітів орто- та парагідроксиаторвастатину був порівнянним (GMR: 0,9 - 1,2) при одночасному застосуванні аторвастатину разом з багаторазовим введенням летермовіру порівняно з системним впливом після введення тільки аторвастатину, за винятком величин <math>C_{max}</math> (GMR: 0,4) та <math>C_{24}</math> (GMR: 1,4) для ортогідроксиаторвастатину.</p> <p>4. Здорові дорослі жінки загалом добре переносили одночасне застосування летермовіру та аторвастатину.</p>
--	--

Представник Заявника  
(власника  
реєстраційного  
посвідчення)

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



	<table border="1"> <tr> <td>Кількість пацієнок у популяції</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td><b>Розподіл у дослідженні</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Завершили участь</td> <td>8 (100,0)</td> <td>8 (100,0)</td> <td>16 (100,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">При розподілі у дослідженні кожному пацієнтку враховували лише один раз на підставі останнього відповідного запису про розподіл.</td> </tr> </table>	Кількість пацієнок у популяції	8	8	16	<b>Розподіл у дослідженні</b>				Завершили участь	8 (100,0)	8 (100,0)	16 (100,0)	При розподілі у дослідженні кожному пацієнтку враховували лише один раз на підставі останнього відповідного запису про розподіл.			
Кількість пацієнок у популяції	8	8	16														
<b>Розподіл у дослідженні</b>																	
Завершили участь	8 (100,0)	8 (100,0)	16 (100,0)														
При розподілі у дослідженні кожному пацієнтку враховували лише один раз на підставі останнього відповідного запису про розподіл.																	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Основна мета:</b> оцінити безпеку та переносимість одноразового перорального введення МК-8228 (таблетка) у збільшуваній дозі та одноразового внутрішньовенного введення МК-8228 [у вигляді гідроксипропіл-β-циклодекстрину (HP-β-CD)] у збільшуваній дозі у здорових жінок-японок.</p> <p><b>Другорядна мета:</b> отримати дані про фармакокінетику у плазмі крові [наприклад, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, уявний кінцевий період <math>t_{1/2}</math>, CL (лише при внутрішньовенному введенні), <math>V_z</math> (лише при внутрішньовенному введенні)] після одноразового перорального та внутрішньовенного введення МК-8228 у здорових жінок-японок.</p> <p><b>Наукова мета:</b> порівняти профіль фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові [наприклад, <math>AUC_{0-t}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>C_{max}</math>, <math>t_{max}</math>, уявний кінцевий період <math>t_{1/2}</math>, CL (лише при внутрішньовенному введенні), <math>V_z</math> (лише при внутрішньовенному введенні)] після одноразового перорального та внутрішньовенного введення МК-8228 у здорових жінок-японок порівняно зі здоровими жінками – не японками (попередні дані).</p>																
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було рандомізованим, плацебо-контрольованим, подвійним сліпим дослідженням з одноразовим введенням у збільшуваній дозі (частина 1: пероральне введення, частина 2: внутрішньовенне введення) у здорових жінок-японок віком від 20 до 55 років.</p> <p>Під час частини 1 оцінювали безпеку, переносимість та фармакокінетику МК-8228 при одноразовому пероральному введенні у 8 здорових жінок-японок.</p> <p>Під час частини 2 оцінювала безпеку, переносимість та фармакокінетику МК-8228 при одноразовому внутрішньовенному введенні у 8 здорових жінок-японок.</p>																
12. Основні критерії включення	<p>Жінки.</p> <p>Вік: 20 – 55 років.</p> <p>Здорові жінки-японки.</p>																
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Частина 1, панель А: одноразове пероральне введення МК-8228 у дозах 240 мг, 480 мг та 720 мг – N = 6 для кожного рівня дози; плацебо – N = 2 для кожного рівня дози.</p> <p>Частина 2, панель В: одноразове внутрішньовенне введення МК-8228 у дозах 240 мг, 480 мг та 960 мг (300 мл шляхом 60-хвилинної інфузії) – N = 6 для кожного рівня дози; плацебо – N = 2 для кожного рівня дози (вводиться у</p>																

	<p>вигляді внутрішньовенної 60-хвилинної інфузії)</p> <table border="1"> <tr> <td><b>Опис нерозфасованого препарату</b></td> <td>Номер виробленої партії</td> </tr> <tr> <td>МК-8228, таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 240 мг, 60 штук у флаконі (за винятком Німеччини)</td> <td>DL00018153</td> </tr> <tr> <td>HSSV МК-8228, 20 мг/мл, 12 мл</td> <td>WL00055188</td> </tr> <tr> <td colspan="2">МК-8228, таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 240 мг, 60 штук у флаконі (за винятком Німеччини) – це таблетки. HSSV МК-8228, 20 мг/мл, 12 мл – це розчин у флаконах для внутрішньовенного введення.</td> </tr> </table>		<b>Опис нерозфасованого препарату</b>	Номер виробленої партії	МК-8228, таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 240 мг, 60 штук у флаконі (за винятком Німеччини)	DL00018153	HSSV МК-8228, 20 мг/мл, 12 мл	WL00055188	МК-8228, таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 240 мг, 60 штук у флаконі (за винятком Німеччини) – це таблетки. HSSV МК-8228, 20 мг/мл, 12 мл – це розчин у флаконах для внутрішньовенного введення.	
<b>Опис нерозфасованого препарату</b>	Номер виробленої партії									
МК-8228, таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 240 мг, 60 штук у флаконі (за винятком Німеччини)	DL00018153									
HSSV МК-8228, 20 мг/мл, 12 мл	WL00055188									
МК-8228, таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 240 мг, 60 штук у флаконі (за винятком Німеччини) – це таблетки. HSSV МК-8228, 20 мг/мл, 12 мл – це розчин у флаконах для внутрішньовенного введення.										
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <tr> <td><b>Опис нерозфасованого препарату</b></td> <td>Номер виробленої партії</td> </tr> <tr> <td>Плацебо для МК-8228, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 240 мг, (постачається компанією «AICuris»)</td> <td>DL00018200</td> </tr> <tr> <td>Плацебо для HSSV МК-8228, 12 мл</td> <td>GL00002298</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Плацебо для МК-8228, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 240 мг (постачається компанією «AICuris») – це таблетки. Плацебо для HSSV МК-8228, 12 мл – це розчин у флаконах для внутрішньовенного введення.</td> </tr> </table>		<b>Опис нерозфасованого препарату</b>	Номер виробленої партії	Плацебо для МК-8228, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 240 мг, (постачається компанією «AICuris»)	DL00018200	Плацебо для HSSV МК-8228, 12 мл	GL00002298	Плацебо для МК-8228, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 240 мг (постачається компанією «AICuris») – це таблетки. Плацебо для HSSV МК-8228, 12 мл – це розчин у флаконах для внутрішньовенного введення.	
<b>Опис нерозфасованого препарату</b>	Номер виробленої партії									
Плацебо для МК-8228, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 240 мг, (постачається компанією «AICuris»)	DL00018200									
Плацебо для HSSV МК-8228, 12 мл	GL00002298									
Плацебо для МК-8228, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 240 мг (постачається компанією «AICuris») – це таблетки. Плацебо для HSSV МК-8228, 12 мл – це розчин у флаконах для внутрішньовенного введення.										
15. Супутня терапія	Одна пацієнтка приймала ацетамінофен у день 20.									
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Частина 1: <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-24\text{год}}</math>, <math>AUC_{0-12\text{год}}</math>, <math>C_{\text{max}}</math>, <math>t_{\text{max}}</math> і <math>t_{1/2}</math> після одноразового перорального введення МК-8228.</p> <p>Частина 2: <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-24\text{год}}</math>, <math>C_{\text{eoi}}</math>, <math>CL</math>, <math>V_z</math> і <math>t_{1/2}</math> після одноразового внутрішньовенного введення МК-8228.</p>									
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, життєво важливі показники, параметри електрокардіограми (ЕКГ), лабораторні параметри безпеки, результати фізикального обстеження та результати оцінки місцевої переносимості у місці інфузії (клінічні дослідження для невеликої групи учасників (SPCT) – частина 2).									
18. Статистичні методи	<p>Безпека: усі побічні явища наводились у вигляді таблиць для кожної дози МК-8228 і для плацебо. Результати статистичного аналізу для узагальнення надавалися для параметрів ЕКГ, лабораторних параметрів та життєво важливих показників як для частини 1, так і для частини 2. Результати оцінки за допомогою опитувальника SPCT узагальнювалися для кожної дози МК-8228 і для плацебо при їх введенні під час частини 2.</p> <p>Фармакокінетика: величини <math>AUC_{0-\infty}</math> (пероральне введення, внутрішньовенне введення), <math>AUC_{0-12\text{ год}}</math> (пероральне введення), <math>AUC_{0-24\text{ год}}</math> (пероральне введення, внутрішньовенне введення), <math>C_{\text{max}}</math> (пероральне введення) і <math>C_{\text{eoi}}</math> (концентрація наприкінці інфузії) (внутрішньовенне введення) перетворювали на основі логарифмічної шкали та оцінювали за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів з постійним ефектом для лікування та випадковим ефектом для пацієнтки. Для середнього геометричного значення при кожному рівні дози визначали 95% довірчий інтервал (ДІ). Науковий аналіз проводили з метою попередньої оцінки пропорційної залежності від</p>									

	<p>дозы для <math>AUC_{0-\infty}</math> (при пероральному та внутрішньовенному введенні), <math>C_{max}</math> (при пероральному введенні) та <math>C_{eoi}</math> (при внутрішньовенному введенні). Для оцінки кута нахилу зміни параметра залежно від логарифму (дозы) використовували лінійну модель змішаних ефектів із пацієнтом як випадковий ефект та логарифмом (дозы) як постійний коваріат. При цьому будували графік залежності спостережуваних даних про фармакокінетику від дозы, а також проводили загальну оцінку лінії регресії на початковій шкалі з розрахунком 95% довірчого інтервалу за методом Шеффе. Для попередньої оцінки подібності фармакокінетики у японців і не японців порівнювали значення фармакокінетичних параметрів після одноразового перорального та внутрішньовенного введення МК-8228 у японців з відповідними попередніми даними, отриманими для не японців. Для визначення відношення середніх геометричних значень (GMR: японці / не японці) та відповідного 90% довірчого інтервалу при кожному рівні дози проводили аналіз за допомогою варіаційної моделі, в якій фактором була етнічна група. Цей аналіз проводили залежно від рівня дози через різницю дизайну досліджень, що використовувалися для цього аналізу.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У цьому дослідженні брали участь 16 жінок, і всі вони завершили участь у дослідженні. Середній вік жінок становив 20-55 років, а середня маса тіла становила 53 кг.</p> <p>Здорові пацієнтки-японки.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Частина 1: після одноразового перорального введення МК-8228 абсорбція цього препарату відбувалася при середньому періоді <math>T_{max}</math> у діапазоні від 2,25 до 4,00 годин у здорових жінок-японок. Середнє геометричне значення для уявного періоду <math>t_{1/2}</math> становило від 9,66 до 13,34 години. При збільшенні дози відбувалося деяке збільшення періоду <math>T_{max}</math>. Величини <math>AUC_{0-\infty}</math> збільшувалися пропорційно дозі (результат оцінки нахилу (95% ДІ) за допомогою моделі потужності = 1,403 (1,196; 1,610)), тоді як величини <math>C_{max}</math> збільшувалися дещо менше, ніж пропорційно дозі (результат оцінки нахилу (95% ДІ) за допомогою моделі потужності = 0,881 (0,705; 1,056)).</p> <p>Частина 2: після одноразового внутрішньовенного введення МК-8228 середнє геометричне значення для періоду <math>t_{1/2}</math> становило від 10,79 до 12,37 годин. При збільшенні дози МК-8228 відбувалося зменшення <math>CL</math> і <math>Vz</math>, в той час як для періоду <math>t_{1/2}</math> не спостерігалось залежності від дози. Величини <math>AUC_{0-\infty}</math> збільшувалися більше ніж пропорційно дозі (результат оцінки нахилу (95% ДІ) за допомогою моделі потужності = 1,542 (1,458; 1,625)), а величини <math>C_{eoi}</math> (при внутрішньовенному введенні) збільшувались пропорційно дозі (результат оцінки нахилу (95% ДІ) за допомогою моделі потужності = 1,064 (0,983; 1,144)).</p> <p>Середній системний вплив МК-8228 у пацієнток-японок виявився помірно вищим, ніж у неапонських пацієнток (попередні дані). Відношення середніх геометричних значень для <math>AUC_{0-\infty}</math> [японці / не японці] (90% ДІ) після одноразового внутрішньовенного введення МК-8228 у дозі 240, 480 мг та 960 мг становило відповідно 1,61 (1,25; 2,07), 1,69 (1,28; 2,23) та 2,05 (1,53; 2,75). Відношення середніх геометричних значень для <math>C_{eoi}</math> [японці / не японці] (90%</p>

Ді) після одноразового внутрішньовенного введення МК-8228 у дозі 240, 480 та 960 мг становило відповідно 1,44 (1,24; 1,66), 1,51 (1,25; 1,84) та 1,41 (1,22; 1,64). Таке збільшення величин AUC<sub>0-∞</sub> загалом було таким самим, як і після перорального введення. Відношення середніх геометричних значень для AUC<sub>0-∞</sub> [японці /не японці] (90% ДІ) після одноразового перорального введення МК-8228 у дозі 240 та 480 мг становило відповідно 1,49 (1,14; 1,97) та 2,53 (1,88; 3,39). Відношення середніх геометричних значень для C<sub>max</sub> [японці /не японці] (90% ДІ) після одноразового перорального введення МК-8228 у дозі 240, 480 та 720 мг становило відповідно 1,40 (1,15; 1,70), 1,52 (1,16; 1,98) та 1,64 (1,29; 2,09). Середнє геометричне значення для t<sub>1/2</sub> у пацієток-японок (від 10 до 13 годин) після одноразового та внутрішньовенного введення було приблизно таким самим, як і у пацієток-не японок (від 12 до 16 годин).

*Короткий опис параметрів фармакокінетики МК-8228 після одноразового введення МК-8228 у дозі 240 - 720 мг (пероральне введення) і МК-8228 у дозі 240 - 960 мг (внутрішньовенне введення) у здорових жінок-японок*

Частина 1 (пероральне введення)				
	240 мг <sup>3</sup> (N = 6)	480 мг <sup>3</sup> (N = 6)	720 мг <sup>3</sup> (N = 6)	rMSE <sup>2</sup> (%)
AUC <sub>0-∞</sub> (нг*год/мл) <sup>1</sup>	62404,9 (44943,1; 86651,2)	163806,1 (117970,7; 227450,1)	292124,4 (210383,6; 405624,0)	0,172
AUC <sub>0-12 год</sub> (нг*год/мл) <sup>1</sup>	50105,8 (38015,0; 66042,2)	118481,4 (89891,1; 156164,9)	199905,0 (151666,7; 263485,6)	0,144
AUC <sub>0-24 год</sub> (нг*год/мл) <sup>1</sup>	58175,7 (42161,6; 80272,4)	147981,7 (107246,5; 204189,2)	261833,9 (189758,4; 361285,6)	0,161
C <sub>max</sub> (нг/мл) <sup>1</sup>	11022,7 (8842,9; 13739,7)	18653,2 (14964,6; 23251,1)	29439,5 (23617,9; 36696,1)	0,133
T <sub>max</sub> (год) <sup>5</sup>	2,25 (1,00; 3,00)	3,00 (3,00; 5,00)	4,00 (2,50; 8,00)	
t <sub>1/2</sub> (год) <sup>6</sup>	9,96 (23)	9,66 (37)	13,34 (50)	
Частина 2 (внутрішньовенне введення)				
	240 мг <sup>4</sup> (N = 6)	480 мг <sup>4</sup> (N = 6)	960 мг <sup>4</sup> (N = 6)	rMSE <sup>2</sup> (%)
AUC <sub>0-∞</sub> (нг*год/мл) <sup>1</sup>	58851,3 (47035,9; 73634,7)	174891,1 (139778,8; 218823,5)	498939,2 (398768,9; 624272,1)	0,085
AUC <sub>0-24 год</sub> (нг*год/мл) <sup>1</sup>	55321,8 (44145,7; 69327,2)	163764,4 (130680,8; 205223,5)	462943,1 (369419,6; 580143,2)	0,092
C <sub>сеп</sub> (нг/мл) <sup>1</sup>	18637,9 (16109,2; 21563,5)	40565,7 (35062,0; 46933,3)	81406,4 (70361,7; 94184,8)	0,079
t <sub>1/2</sub> (год) <sup>6</sup>	11,79 (64)	10,79 (34)	12,37 (49)	--
Vz (л) <sup>1</sup>	71,1 (43,2; 116,9)	48,3 (29,3; 79,4)	33,1 (20,1; 54,5)	0,330
CL (л/год) <sup>1</sup>	4,1 (3,3; 5,1)	2,7 (2,2; 3,4)	1,9 (1,5; 2,4)	0,085

<sup>1</sup> Зворотно перетворена середньоквадратична величина та 95% довірчий інтервал, визначені на підставі моделі змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на основі натуральних логарифмів.

<sup>2</sup> rMSE: квадратний корінь умовної середньоквадратичної помилки (залишкової помилки) на підставі лінійної моделі змішаних ефектів. Після помноження rMSE на 100% цей показник наближується до міжіндивідуального коефіцієнта варіації %CV на початковій шкалі.

<sup>3</sup> Пацієнтки у панелі А приймали досліджуваний препарат у дозі 240 мг, 480 мг, 720 мг або плацебо.

<sup>4</sup> Пацієнткам у панелі В внутрішньовенно вводили досліджуваний препарат у дозі 240 мг, 480 мг, 960 мг або плацебо.

<sup>5</sup> Медіана (діапазон)

<sup>6</sup> Середнє геометричне значення (% CV)

## 21. Результати безпеки

### Частина 1

Здорові жінки-японки загалом добре переносили МК-8228 при його одноразовому пероральному введенні у дозі 240, 480 та 720 мг. Серйозні побічні явища не виникали, і жодна пацієнтка не припинила лікування через побічні явища. Оцінку безпеки та переносимості провели для всіх 8 пацієток. Після перорального введення МК-8228 було зареєстровано 6

побічних явищ у 4 з 8 пацієнтів (50,0%), а у пацієток, які приймали плацебо, побічні явища не відмічалися. Усіма побічними явищами, пов'язаними з пероральним введенням, були розлади з боку шлунково-кишкового тракту (у 2 з 6 пацієток у групі введення дози 240 мг, у 1 з 6 пацієток у групі введення дози 480 мг та у 1 з 6 пацієток у групі введення дози 720 мг). Ці побічні явища мали легкий ступінь тяжкості, були транзиторними і зникали без додаткового лікування. Пов'язані з досліджуваним препаратом побічні явища включали діарею, про яку повідомляли 2 з 6 пацієток (33,3%), які приймали дозу 240 мг, а також відрижка та блювання, про які повідомляла 1 з 6 пацієток (16,7%), яка приймала дозу 720 мг. Два (2) побічні явища (блювання та нудота), про які повідомляла 1 пацієнтка при введенні дози 480 мг, дослідник вважав не пов'язаними з досліджуваним препаратом. Інтенсивність або частота побічних явищ не залежала від дози. Під час цієї частини дослідження не відмічалось пов'язаних з лікуванням послідовних клінічно значущих змін лабораторних параметрів (визначених за допомогою загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі), життєво важливих показників або параметрів ЕКГ.

#### Частина 2

Здорові жінки-японки загалом добре переносили МК-8228 при його одноразовому внутрішньовенному введенні протягом 60 хвилин у дозі 240, 480 та 960 мг. Серйозні побічні явища не виникали, і жодна пацієнтка не припинила лікування через побічні явища.

Оцінку безпеки та переносимості провели для всіх 8 пацієток. Після внутрішньовенного введення МК-8228 було зареєстровано 5 побічних явищ у 3 з 8 пацієнтів (37,5%), а у пацієток, яким внутрішньовенно вводили плацебо або МК-8228 у дозі 240 мг, побічні явища не відмічалися. Два побічних явища у вигляді «зниження кількості лейкоцитів» виникали у 2 з 8 пацієток (25,0%) – одне явище після введення 480 мг (1/6, 16,7%), а ще одне – після введення 960 мг (1/6, 16,7%), і ці побічні явища дослідник вважав пов'язаними з досліджуваним препаратом. Кількість лейкоцитів у обох пацієток була нижчою за норму і становила 2900/мкл (при діапазоні нормальних величин від 3500 до 9100/мкл) через 24 години після введення, а через 72 години після введення відбувалося відновлення кількості лейкоцитів до нормальних величин у обох пацієток. Головний біль виникав у 2 із 6 пацієток (33,3%) при введенні дози 480 мг та у 1 з 6 пацієток (16,7%) при введенні дози 960 мг. Дослідник вважав, що головний біль не є пов'язаним з досліджуваним препаратом. Усі побічні явища були транзиторними, мали легкий ступінь тяжкості та зникали без додаткового лікування. Інтенсивність або частота побічних явищ не залежала від дози. У жодній групі введення не виникали побічні явища, пов'язані з місцем інфузії або місцевою переносимістю, яку оцінювали за допомогою опитувальника SPCT. Крім цих двох побічних явищ у вигляді такого порушення лабораторного параметру, як «зниження кількості лейкоцитів», під час цієї частини дослідження не відмічалось пов'язаних з лікуванням послідовних клінічно значущих змін лабораторних параметрів (визначених за допомогою загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі), життєво важливих показників або параметрів ЕКГ.



22. Висновок (заключення)

1. Здорові жінки-японки загалом добре переносили МК-8228 при його одноразовому пероральному введенні (у дозі до 720 мг) та внутрішньовенному введенні (у дозі до 960 мг).
2. Після одноразового перорального введення МК-8228 абсорбція цього препарату відбувалася при середньому періоді  $T_{max}$  у діапазоні від 2,25 до 4,00 годин, в період напіввиведення  $t_{1/2}$  становив від 9,66 до 13,34 годин.
3. Після одноразового внутрішньовенного введення МК-8228 величини  $CL$  та  $V_z$  при збільшенні дози МК-8228 зменшувались. Для періоду  $t_{1/2}$  жодної тенденції до залежності зміни від дози не спостерігалось.
4. Після одноразового перорального введення величини  $AUC_{0-\infty}$  збільшувались пропорційно дозі, тоді як величини  $C_{max}$  збільшувались дещо менше, ніж пропорційно дозі. Після одноразового внутрішньовенного введення величини  $AUC_{0-\infty}$  збільшувались пропорційно дозі, а величини  $C_{eoi}$  (після внутрішньовенного введення) збільшувались пропорційно дозі.
5. У жінок-японок системний вплив ( $AUC_{0-\infty}$ ) як при внутрішньовенному, так і при пероральному введенні був приблизно в 1,5-2,5 рази вищим, ніж у жінок-не японок. Середнє геометричне значення для  $t_{1/2}$  у жінок-японок загалом було таким самим, як і у жінок-не японок.

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"> <li>• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу)</li> <li>• Шерінг-Плау Лабо Н.В.</li> </ul>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, що складається з 2 частин, для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики після багаторазового перорального введення МК-8228 у високих дозах та після багаторазового внутрішньовенного введення МК-8228 у вигляді циклодекстрину у здорових жінок
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 16 грудня 2013 року по 18 березня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість	запланована: 36

досліджуваних	фактична: 33
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Частина 1</b></p> <p>Основна мета</p> <p>1. Оцінити безпеку та переносимість МК-8228 при його багаторазовому пероральному введенні у дозі 720 мг двічі на добу у здорових жінок.</p> <p>Другорядна мета:</p> <p>1. Оцінити фармакокінетику МК-8228 після одноразового та після багаторазового перорального введення МК-8228 у дозі 720 мг двічі на добу у здорових жінок.</p> <p><b>Частина 2</b></p> <p>Основна мета</p> <p>1. Оцінити безпеку та переносимість, включаючи місцеву переносимість, МК-8228 (препарат циклодекстрину) при його внутрішньовенному багаторазовому введенні у дозі 480 мг один раз на добу у здорових жінок.</p> <p>Другорядна мета:</p> <p>1. Оцінити фармакокінетику МК-8228 після одноразового та багаторазового внутрішньовенного введення МК-8228 у дозі 480 мг один раз на день здоровим жінкам.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було одноцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням, що складалося з 2-х частин, і проводилося для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики МК-8228 при його багаторазовому пероральному та внутрішньовенному введенні у здорових жінок.</p> <p>Під час першої частини дослідження 24 здорові жінки приймали таблетки МК-8228 у дозі 720 мг або відповідні таблетки плацебо протягом 14 днів (двічі на добу протягом 13 днів та один раз на добу у день 14). Співвідношення розподілу застосування активного препарату до плацебо становило 3: 1 (18 пацієток приймали таблетки МК-8228, 6 пацієток приймали таблетки плацебо). Пацієтки під час частини 1 були розділені на 2 когорти. Когорта 1 складалася з 13 жінок. Пацієтки у когорті 1 у дні 2 – 13 отримували сніданок через 1 годину після введення досліджуваного препарату на додаток до обіду та вечері відповідно через 4 та 10 годин після введення. Когорта 2 складалася з 11 пацієток. Жінки у когорті 2 у дні 2 – 13 отримували сніданок більше ніж за 1 годину до введення досліджуваного препарату у дні з 2 по 13 на додаток до обіду та вечері відповідно через 4 та 10 годин після введення. У день 1 та день 14 жінкам сніданок не давали, а обід та вечерю вони отримували відповідно через 4 та 10 годин після введення досліджуваного препарату.</p> <p>Під час другої частини дослідження 12 здоровим жінкам проводили багаторазове внутрішньовенне вливання МК-8228 у вигляді циклодекстрину у дозі 480 мг у 250 мл 0,9% фізіологічного розчину протягом 60 хвилин або вливання плацебо (250 мл 0,9% фізіологічного розчину, що містить</p>

	циклодекстрин) протягом 7 днів. Співвідношення розподілу застосування активного препарату до плацебо становило 3: 1 (9 пацієток отримували інфузію МК-8228 і 3 пацієтки отримували інфузію плацебо). Запланована тривалість основної фази дослідження: приблизно 3 місяці.																																				
12. Основні критерії включення	Здорові жінки. Вік: 18 – 55 років.																																				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <tr> <td colspan="2"><b>Частина 1</b></td> </tr> <tr> <td>Пацієтки</td> <td>Лікування</td> </tr> <tr> <td>N = 18</td> <td>МК-8228 при пероральному введенні у дозі 720 мг двічі на добу протягом 13 днів та 720 мг один раз на добу у день 14.</td> </tr> <tr> <td>N = 6</td> <td>Плацебо для МК-8228 при пероральному введенні двічі на добу протягом 13 днів та один раз на добу у день 14.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Частина 2</b></td> </tr> <tr> <td>Пацієтки</td> <td>Лікування</td> </tr> <tr> <td>N = 9</td> <td>МК-8228 циклодекстрин при внутрішньовенному введенні у дозі 480 мг один раз на добу (250 мл протягом 60 хвилин) протягом 7 днів</td> </tr> <tr> <td>N = 3</td> <td>Плацебо для МК-8228 циклодекстрину при внутрішньовенному введенні один раз на добу (250 мл протягом 60 хвилин) протягом 7 днів</td> </tr> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Назва препарату</th> <th>Сила дії препарату (МК-8228)</th> <th>Лікарська форма</th> <th>Номер партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>МК-8228</td> <td>720 мг</td> <td>Таблетка</td> <td>WL00054190</td> </tr> <tr> <td>Відповідне плацебо для МК-8228</td> <td>Не є застосовним</td> <td>Таблетка</td> <td>WL00054191</td> </tr> <tr> <td>МК-8228 у вигляді циклодекстрину</td> <td>480 мг</td> <td>Розчин для внутрішньовенного введення</td> <td>WL00054491</td> </tr> <tr> <td>Відповідне плацебо для МК-8228 циклодекстрину*</td> <td>Не є застосовним</td> <td>Розчин для внутрішньовенного введення</td> <td>WL00054508</td> </tr> </tbody> </table> <p>*0,9% фізіологічного розчину, що містить тільки циклодекстрин</p>	<b>Частина 1</b>		Пацієтки	Лікування	N = 18	МК-8228 при пероральному введенні у дозі 720 мг двічі на добу протягом 13 днів та 720 мг один раз на добу у день 14.	N = 6	Плацебо для МК-8228 при пероральному введенні двічі на добу протягом 13 днів та один раз на добу у день 14.	<b>Частина 2</b>		Пацієтки	Лікування	N = 9	МК-8228 циклодекстрин при внутрішньовенному введенні у дозі 480 мг один раз на добу (250 мл протягом 60 хвилин) протягом 7 днів	N = 3	Плацебо для МК-8228 циклодекстрину при внутрішньовенному введенні один раз на добу (250 мл протягом 60 хвилин) протягом 7 днів	Назва препарату	Сила дії препарату (МК-8228)	Лікарська форма	Номер партії	МК-8228	720 мг	Таблетка	WL00054190	Відповідне плацебо для МК-8228	Не є застосовним	Таблетка	WL00054191	МК-8228 у вигляді циклодекстрину	480 мг	Розчин для внутрішньовенного введення	WL00054491	Відповідне плацебо для МК-8228 циклодекстрину*	Не є застосовним	Розчин для внутрішньовенного введення	WL00054508
<b>Частина 1</b>																																					
Пацієтки	Лікування																																				
N = 18	МК-8228 при пероральному введенні у дозі 720 мг двічі на добу протягом 13 днів та 720 мг один раз на добу у день 14.																																				
N = 6	Плацебо для МК-8228 при пероральному введенні двічі на добу протягом 13 днів та один раз на добу у день 14.																																				
<b>Частина 2</b>																																					
Пацієтки	Лікування																																				
N = 9	МК-8228 циклодекстрин при внутрішньовенному введенні у дозі 480 мг один раз на добу (250 мл протягом 60 хвилин) протягом 7 днів																																				
N = 3	Плацебо для МК-8228 циклодекстрину при внутрішньовенному введенні один раз на добу (250 мл протягом 60 хвилин) протягом 7 днів																																				
Назва препарату	Сила дії препарату (МК-8228)	Лікарська форма	Номер партії																																		
МК-8228	720 мг	Таблетка	WL00054190																																		
Відповідне плацебо для МК-8228	Не є застосовним	Таблетка	WL00054191																																		
МК-8228 у вигляді циклодекстрину	480 мг	Розчин для внутрішньовенного введення	WL00054491																																		
Відповідне плацебо для МК-8228 циклодекстрину*	Не є застосовним	Розчин для внутрішньовенного введення	WL00054508																																		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (див. інформацію вище)																																				
15. Супутня терапія	Застосування заборонених у дослідженні системних лікарських засобів включало застосування метронідазолу (n = 1 пацієтка), лопераміду (n = 1), ацетамінофену + декстрометорфану гідроброміду + доксиламіну сукцинат + псевдоефедрин (n = 1) та застосування валацикловіру (n = 1).																																				
16. Критерії оцінки ефективності	Кінцеві параметри фармакокінетики для частини 1: $C_{12\text{год}}$ , $AUC_{0-12\text{год}}$ , $C_{\text{max}}$ , $T_{\text{max}}$ , $CL$ , $t_{1/2}$ , $CL/F$ , $Vz/F$ , $RaC_{\text{max}}$ , $RaC_{12\text{год}}$ та $RaAUC_{0-12\text{год}}$ для МК-8228. Кінцеві параметри фармакокінетики для частини 2: $AUC_{0-24\text{год}}$ , $AUC_{0-12\text{год}}$ , $C_{\text{еoi}}$ , $C_{24\text{год}}$ , $t_{1/2}$ , $Vz$ , $MRT$ , $CL$ , $Vss$ , $RaAUC$ , $RaC_{\text{max}}$ та $RaC_{24\text{год}}$ для МК-8228 у вигляді																																				

	циклодекстрину.
17. Критерії оцінки безпеки	В обох частинах дослідження безпеку контролювали протягом усього періоду дослідження шляхом повторного проведення клінічних оцінок та лабораторних аналізів. Крім того, безпеку оцінювали шляхом збору інформації про побічні явища (включаючи місцеві реакції для оцінки переносимості внутрішньовенного вливання), визначення життєво важливих показників, параметрів електрокардіограми (ЕКГ) та клінічних лабораторних даних.
18. Статистичні методи	<p>Безпека:</p> <p>Протягом усього періоду дослідження збиралася інформація про побічні явища та застосовували супутні лікарські засоби. Усі повідомлені побічні явища кодувалися та класифікувалися за допомогою внутрішнього словника компанії «Мерк енд Ко.». Якщо не вказувалося інакше, то для узагальнення побічних явищ використовували кількість пацієнтів, які повідомляли про побічних явищ, а не кількість повідомлених побічних явищ. Для всіх лабораторних параметрів безпеки, визначених за допомогою клінічного біохімічного аналізу крові та загального аналізу крові, проводили узагальнення для спостережуваних величин та відносної зміни порівняно з початковим періодом за допомогою методів описової статистики. У певний час протягом періоду дослідження визначали лабораторні параметри (за допомогою клінічного біохімічного аналізу крові, загального аналізу крові та аналізу сечі), життєво важливі показники (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень тощо) та параметри ЕКГ. Порушені результати визначення лабораторних параметрів позначалися літерою «L» (зниження) для величин, які були менше ніж нижня межа лабораторного діапазону норми, або «H» (підвищення) для величин, що перевищували верхню межу лабораторного діапазону норми. Порушені величини оцінювали як клінічно незначущі порушення (NCS) або клінічно значущі порушення (CS). Клінічно значущі порушення лабораторних параметрів наводили у переліку побічних явищ. Під час другої частини дослідження пацієнтки також заповнювали короткий опитувальник для оцінки ризику тромбофлебіту при встановленні периферичного катетера (SPCT).</p> <p>Фармакокінетика:</p> <p>Параметри фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові наводились у вигляді переліку, а описовий статистичний аналіз проводили для кожної частини дослідження залежно від лікування, пацієнтки та дня дослідження.</p> <p>Для частини 1 окремі величини <math>AUC_{0-12\text{ год}}</math>, <math>C_{\text{max}}</math> та <math>C_{12\text{ год}}</math> перетворювали на основі натурального логарифму та оцінювали за допомогою окремої лінійної моделі змішаних ефектів з постійним ефектом для дня дослідження та випадковим ефектом для пацієнтки. Середні геометричні значення та 95% довірчі інтервали (ДІ) розраховували для кожного дня, і за допомогою цієї моделі також визначали відношення середніх геометричних величин накопичення (<math>R_a</math>) (день 14/день 1) та 90% ДІ для відношення середніх геометричних величин накопичення (<math>R_a</math>).</p> <p>Тривалість періоду до досягнення рівноважного стану оцінювали графічно при використанні величин концентрації перед введенням ранкової дози у дні 1, 3, 5,</p>

	<p>7, 9 та 11-14.</p> <p>Для частини 2 окремі величини <math>AUC_{0-24 \text{ год}}</math>, <math>AUC_{0-12 \text{ год}}</math> та <math>C_{\text{еoi}}</math> перетворювали на основі натурального логарифму та оцінювали за допомогою окремої лінійної моделі змішаних ефектів з постійним ефектом для дня дослідження та випадковим ефектом для пацієнтки. Середні геометричні значення та 95% ДІ розраховували для кожного дня, і за допомогою цієї моделі також визначали відношення середніх геометричних величин накопичення (день 7/день 1) та 90% ДІ для відношення середніх геометричних величин накопичення.</p> <p>Тривалість періоду до досягнення рівноважного стану оцінювали графічно при використанні величин концентрації перед введенням у дні 4–7.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У цьому дослідженні брали участь 36 жінок, серед яких завершили участь у дослідженні 33 жінки. 23 жінки належали до афроамериканської раси, а 12 жінок – до європеїдної раси. Середній вік жінок становив 18-55 років. Середня вага пацієнток в усіх групах лікування становила 70-80 кг.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Під час першої частини дослідження оцінювали концентрацію у плазмі крові та параметри фармакокінетики МК-8228 після першого введення досліджуваного препарату (день 1) та після останнього введення досліджуваного препарату (день 14). Середнє геометричне значення (GCV%) для <math>AUC_{0-12 \text{ год}}</math> після одноразового перорального введення МК-8228 у дозі 720 мг становило 111000 нг*год/мл (36,8%). Середнє геометричне значення (GCV%) для <math>C_{\text{max}}</math> становило 18600 нг/мл (30,1%) і спостерігалось при середній величині <math>T_{\text{max}}</math> 3,0 години після введення.</p> <p>Середнє геометричне значення (GCV%) для <math>C_{12 \text{ год}}</math> становило 3570 нг/мл (82,0%). Після багаторазового перорального введення МК-8228 (720 мг двічі на добу протягом 13 днів і один раз на добу у день 14) середнє геометричне значення (GCV%) для <math>AUC_{0-12 \text{ год}}</math> становило 164000 нг*год/мл (44,8%).</p> <p>Середні геометричні значення (GCV%) для <math>C_{\text{max}}</math> та <math>C_{12 \text{ год}}</math> становили відповідно 26700 нг/мл (32,1%) та 3800 нг/мл (102%). Середній період <math>T_{\text{max}}</math> становив 3,0 години (діапазон від 2,00 до 5,02 годин). Середнє геометричне значення (GCV%) для <math>t_{1/2}</math> становило 15,0 годин (50,9%). Середні геометричні значення (GCV%) для <math>CL/F</math> та <math>Vz/F</math> становили відповідно 4,38 л/год (44,8%) та 94,6 л (76,4%). При окремій оцінці даних для когорти 1 (натще) та когорти 2 (після їжі) виявилось, що параметри системного впливу МК-8228 після їжі є дещо вищими. Після одноразового та багаторазового введення середнє геометричне значення для <math>AUC_{0-12 \text{ год}}</math> було приблизно на 14% - 34% вищим, а для <math>C_{\text{max}}</math> – приблизно на 8% до 24% вищим при введенні МК-8228 після їжі порівняно з введенням МК-8228 натще. Середнє геометричне значення для <math>C_{12 \text{ год}}</math> при введенні МК-8228 після їжі було приблизно на 22% і на 35% вищим, ніж після введення МК-8228 натще, відповідно при одноразовому та багаторазовому введенні. Коефіцієнти накопичення при введенні МК-8228 після їжі та натще були порівнянними для <math>AUC_{0-12 \text{ год}}</math>, <math>C_{\text{max}}</math> та <math>C_{12 \text{ год}}</math>.</p> <p>Результати визначення середньої мінімальної концентрації МК-8228 вказували на те, що рівноважний стан досягався до 9-го дня перорального введення двічі на добу. При статистичній оцінці накопичення МК-8228 на підставі величин</p>

AUC<sub>0-12год</sub>, C<sub>max</sub> та C<sub>12год</sub> було продемонстровано лише мінімальне накопичення. Відношення середніх геометричних значень (90% ДІ) становили 1,50 (1,30; 1,72) та 1,44 (1,28; 1,62) відповідно для AUC<sub>0-12 год</sub> та C<sub>max</sub>.

Для величини C<sub>12год</sub> накопичення не спостерігалось; а відношення середніх геометричних значень (90% ДІ) становило 1,08 (0,80; 1,45).

Частина 1 виконувалась для забезпечення достатнього резерву безпеки до передбачуваного системного впливу у клінічному дослідженні III фази. У поточному дослідженні встановлюється найвищий перевірений системний вплив, при якому не виникає серйозних побічних явищ та будь-яких побічних явищ, що призводять до припинення лікування. Тому очікується, що системний вплив після багаторазового введення у дозі 720 мг двічі на добу може бути найвищим системним впливом, який спостерігався при 328000 нг\*год/мл (в 2 рази більше середнє геометричне значення для AUC<sub>0-12год</sub> 164000 нг\*год/м). Враховуючи деякі попередні дані (отримані у дослідженні МК-8228 PN022), прогнозований системний вплив, визначений за допомогою популяційної фармакокінетичної моделі, а також результати поточного дослідження (при внутрішньовенному введенні МК-8228 у дозі 480 мг один раз на добу), було показано, що отриманий резерв безпеки становить 4,6 рази.

Короткий опис параметрів фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові після перорального введення МК-8228 у дозі 720 мг або таблеток відповідного плацебо протягом 14 днів у здорових жінок – частина 1, день 1 (популяція відповідно до протоколу)

Параметр	AUC <sub>0-12год</sub> (нг*год/мл)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	C <sub>12 год</sub> (нг/мл)	T <sub>max</sub> (год)
n	18	18	18	18
Середня величина	117000	19400	4500	3,14
Стандартне відхилення	41000	5600	3080	0,924
Коефіцієнт варіації, %	34,9	28,9	68,4	29,4
Мінімум	54100	10100	931	2,02
Медіана	107000	19000	3570	3,00

Короткий опис параметрів фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові після перорального введення МК-8228 у дозі 720 мг або таблеток відповідного плацебо протягом 14 днів у здорових жінок – частина 1, день 1 (популяція відповідно до протоколу)

Параметр	AUC <sub>0-12год</sub> (нг*год/мл)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	C <sub>12 год</sub> (нг/мл)	T <sub>max</sub> (год)
Максимум	214000	32600	11000	5,03
Середнє геометричне значення	111000	18600	3570	3,03
GCV %	36,8	30,1	82,0	27,1

SD = стандартне відхилення.

CV = арифметичний коефіцієнт варіації розраховується на початковій шкалі за формулою: 100 x (SD/середня величина).

GCV = геометричний коефіцієнт варіації розраховується на основі натуральних логарифмів за формулою: SQRT (e<sup>s<sup>2</sup></sup>-1) \* 100, де s<sup>2</sup> – спостережувана варіація на шкалі натуральних логарифмів.

Короткий опис параметрів фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові після перорального введення МК-8228 у дозі 720 мг або таблеток відповідного плацебо протягом 14 днів у здорових жінок – частина 1, день 14 (популяція відповідно до протоколу)

Параметр	AUC <sub>0-12год</sub> (нг*год/мл)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	C <sub>12 год</sub> (нг/мл)	T <sub>max</sub> (год)	CL/F (л/год)	t <sub>1/2</sub> (год)	Vz/F (л)	Ra C <sub>max</sub>	Ra C <sub>12r</sub>	Ra AUC <sub>0-12год</sub>
n	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Середня величина	179000	28000	5170	3,06	4,76	16,99	116	1,49	1,39	1,58
Стандартне відхилення	81300	9120	4250	0,985	1,97	10,5	76,0	0,391	1,13	0,523

Коефіцієнт варіації, %	45,3	32,6	82,4	32,2	414	61,9	65,3	26,2	81,1	33,1
Мінімум	76000	16300	739	2,00	1,95	8,93	26,3	0,730	0,360	0,760
Медіана	170000	25100	4440	3,00	4,23	13,21	89,1	1,42	1,11	142
Максимум	370000	46600	17600	5,02	9,48	47,77	262	2,23	4,60	2,67
Середнє геометричне значення	164000	26700	3800	2,94	4,38	14,97	94,6	1,44	1,08	1,50
GCV %	44,8	32,1	101,8	29,2	44,8	50,9	76,4	28,4	81,0	33,7

SD = стандартне відхилення.

CV = арифметичний коефіцієнт варіації розраховується на початковій шкалі за формулою:  $100 \times (SD/середня\ величина)$ .

GCV = геометричний коефіцієнт варіації розраховується на основі натуральних логарифмів за формулою:  $SQRT(e^{s^2-1}) \times 100$ , де  $s^2$  – спостережувана варіація на шкалі натуральних логарифмів.

Результати фармакокінетичної оцінки коефіцієнту накопичення після перорального введення МК-8228 у дозі 720 мг або таблеток відповідного плацебо протягом 14 днів у здорових жінок – частина I, день I і день 14 (популяція відповідно до протоколу)

Параметр	День 14			День 1			День 14/день 1		rMSE (%)
	N	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	
AUC <sub>0-12</sub> (нг*год/мл)	17	166000	(136000,201000)	18	111000	(91400,134000)	1,50	(1,30,1,72)	23,15
C <sub>12 год</sub> (нг/мл)	17	3840	(2620, 5640)	18	3570	(2450, 5210)	1,08	(0,80,1,45)	49,95
C <sub>max</sub> (нг/мл)	17	26800	(23100,31100)	18	18600	(16100,21500)	1,44	(1,28, 1,62)	19,56

GM = середнє геометричне значення; GMR = відношення середніх геометричних значень.

Для аналізу використовували лінійну модель змішаних ефектів з логарифмічно перетвореними параметрами фармакокінетики з постійним ефектом для дня дослідження та випадковим ефектом для пацієнтки. Середні геометричні значення та 95% довірчі інтервали (ДІ) розраховували для кожного дня, і за допомогою цієї моделі також визначали відношення середніх геометричних величин накопичення (Ra) (день 14/день 1) та 90% ДІ для відношення середніх геометричних величин накопичення (Ra). Результати представлені як зворотні перетворені середньоквадратичні величини та довірчі інтервали для середніх величин, а також як відношення середніх величин.

«N» - це кількість спостережень під час кожного дня, що використовувалися для аналізу.

rMSE: квадратний корінь умовної середньоквадратичної помилки (залишкової помилки) на підставі лінійної моделі змішаних ефектів. Після помноження на 100 цей показник наближується до міжіндивідуального коефіцієнта варіації %CV на початковій шкалі.

Під час другої частини дослідження оцінювали концентрацію у плазмі крові та параметри фармакокінетики МК-8228 після першого введення досліджуваного препарату (день 1) та після останнього введення досліджуваного препарату (день 7). Середнє геометричне значення (GCV%) для AUC<sub>0-24 год</sub> та AUC<sub>0-12 год</sub> після вливання 480 мг МК-8228 циклодекстрину протягом 60 хвилин становило відповідно 101000 нг\*год/мл (28,8%) та 88100 нг\*год/мл (25,6%). Середні геометричні значення (GCV%) для C<sub>max</sub> та C<sub>сoі</sub> були однаковими і становили 26800 нг/мл (12,6%) наприкінці 1-годинної інфузії. Середнє геометричне значення (GCV%) для C<sub>24 год</sub> становило 437 нг/мл (67,4%). Після багаторазового внутрішньовенного введення МК-8228 циклодекстрину (щодня протягом 7 днів) середнє геометричне значення (GCV%) для AUC<sub>0-24 год</sub> становило 123000 нг\*год/мл (30,9%), а для AUC<sub>0-12 год</sub> – 103000 (26,6%). Середні геометричні значення (GCV%) для C<sub>max</sub> та C<sub>сoі</sub> були однаковими і становили 28400 нг/мл (14,4%) наприкінці 60-хвилинної інфузії.

Середнє геометричне значення (GCV%) для t<sub>1/2</sub> становило 11,9 години (43,9%). Середні геометричні значення (GCV%) для CL, Vz та Vss при рівноважному стані становили відповідно 4,66 л/год (26,6%), 80,1 л (51,5%) та 38,0 л (28,2%).

Середнє геометричне значення (GCV%) для MRT становило 8,16 години (30,8%). Результати визначення середньої мінімальної концентрації МК-8228 вказували на те, що рівноважний стан досягався до 4-го дня щоденного введення досліджуваного препарату. При статистичній оцінці накопичення



МК-8228 на підставі величин  $AUC_{0-12\text{год}}$ ,  $C_{\text{max}}$  та  $C_{12\text{год}}$  було продемонстровано лише мінімальне накопичення. Відношення середніх геометричних значень (90% ДІ) становили 1,22 (1,13; 1,33) та 1,17 (1,09; 1,25) відповідно для  $AUC_{0-24\text{год}}$  та  $AUC_{0-12\text{год}}$ . Для величини  $C_{\text{eoi}}$  накопичення не спостерігалось; а відношення середніх геометричних значень (90% ДІ) становило 1,06 (1,01; 1,11).

Короткий опис параметрів фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові після 60-хвилинного внутрішньовенного вливання МК-8228 циклодекстрину у дозі 480 мг або відповідного плацебо протягом 7 днів у здорових жінок – частина 2, день 1 (популяція відповідно до протоколу)

Параметр	$AUC_{0-24\text{год}}$ (нг*год/мл)	$AUC_{0-12\text{год}}$ (нг*год/мл)	$C_{\text{max}}$ (нг/мл)	$T_{\text{max}}$ (год)	$C_{\text{eoi}}$ (нг/мл)	$C_{24\text{год}}$ (нг/мл)
n	9	9	9	9	9	9
Середня величина	104000	90600	27000	1,00	27000	502
Стандартне відхилення	28900	22600	3450	0,011	3450	249
Коефіцієнт варіації, %	27,7	25,0	12,8	1,1	12,8	49,5
Мінімум	67900	61100	22200	0,98	22200	117
Медіана	102000	89500	26600	1,00	26600	460
Максимум	149000	127000	33800	1,02	33800	964
Середнє геометричне значення	101000	88100	26800	1,00	26800	437
GCV %	28,8	25,6	12,6	1,1	12,6	67,4

SD = стандартне відхилення.  $C_{\text{eoi}}$  = концентрація наприкінці інфузії

CV = арифметичний коефіцієнт варіації розраховується на початковій шкалі за формулою:  $100 \times (\text{SD}/\text{середня величина})$ .

GCV = геометричний коефіцієнт варіації розраховується на основі натуральних логарифмів за формулою:  $\text{SQRT}(e^{s^2}-1) \times 100$ , де  $s^2$  – спостережувана варіація на шкалі натуральних логарифмів.

Короткий опис параметрів фармакокінетики МК-8228 у плазмі крові після 60-хвилинного внутрішньовенного вливання МК-8228 циклодекстрину у дозі 480 мг або відповідного плацебо протягом 7 днів у здорових жінок – частина 2, день 7 (популяція відповідно до протоколу)

Параметр	$AUC_{0-24\text{год}}$ (нг*год/мл)	$AUC_{0-12\text{год}}$ (нг*год/мл)	$C_{\text{eoi}}$ (нг/мл)	$C_{\text{max}}$ (нг/мл)	$T_{\text{max}}$ (год)	$C_{24\text{год}}$ (нг/мл)	$t_{1/2}$ (год)	CL (л/го д)	Vz (л)	Vss (л)	MRT (год)	Ra $C_{\text{max}}$	Ra $C_{24\text{год}}$	Ra $AUC_{0-24\text{год}}$
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Середня величина	129000	106000	28600	28600	0,99	1210	12,75	4,80	87,9	39,3	8,48	1,06	2,54	1,23
Стандартне відхилення	43200	30400	4140	4140	0,029	611	4,41	1,15	35,7	10,1	2,51	0,079	0,635	0,165
Коефіцієнт варіації, %	33,6	28,6	14,4	14,4	2,9	50,5	34,6	23,9	40,6	25,6	29,6	7,4	25,0	13,4
Мінімум	85500	75300	22600	22600	0,95	396	5,47	2,86	32,8	23,0	4,80	0,920	1,50	0,990
Медіана	117000	97900	27200	27200	0,98	1120	14,08	4,90	104	40,4	8,23	1,10	2,58	1,20
Максимум	223000	168000	35200	35200	1,03	2490	18,19	6,38	126	52,4	13,2	1,16	3,38	1,55
Середнє геометричне значення	123000	103000	28400	28400	0,99	1080	11,91	4,66	80,1	38,0	8,16	1,06	2,46	1,22
GCV %	30,9	26,6	14,4	14,4	2,9	56,2	43,9	26,6	51,5	28,2	30,8	7,6	28,3	13,2

SD = стандартне відхилення.  $C_{\text{eoi}}$  = концентрація наприкінці інфузії

CV = арифметичний коефіцієнт варіації розраховується на початковій шкалі за формулою:  $100 \times (\text{SD}/\text{середня величина})$ .

GCV = геометричний коефіцієнт варіації розраховується на основі натуральних логарифмів за формулою:  $\text{SQRT}(e^{s^2}-1) \times 100$ , де  $s^2$  – спостережувана варіація на шкалі натуральних логарифмів.

Результати фармакокінетичної оцінки коефіцієнту накопичення після 60-хвилинного внутрішньовенного вливання МК-8228 циклодекстрину у дозі 480 мг або відповідного плацебо протягом 7 днів у здорових жінок – частина 2, день 1 і день 7 (популяція відповідно до протоколу)

Параметр	День 7			День 1			День 7/день 1		rMSE (%)
	N	GM	95% ДІ	N	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	
$AUC_{0-24}$ (нг*год/мл)	9	123000	(98700; 154000)	9	101000	(80700; 126000)	1,22	(1,13; 1,33)	9,31

AUC <sub>0-12</sub> (нг*год/мл)	9	103000	(84700; 125000)	9	88100	(72500; 107000)	1,17	(1,09; 1,25)	7,52
C <sub>ені</sub> (нг/мл)	9	28400	(25700; 31400)	9	26800	(24200; 29600)	1,06	(1,01; 1,11)	5,35

GM = середнє геометричне значення; GMR = відношення середніх геометричних значень.

Для аналізу використовували лінійну модель змішаних ефектів з логарифмічно перетвореними параметрами фармакокінетики з постійним ефектом для дня дослідження та випадковим ефектом для пацієнтки. Результати представлені як зворотно перетворені середньоквадратичні величини та довірчі інтервали для середніх величин, а також як відношення середніх величин.

«N» - це кількість спостережень під час кожного дня, що використовувалися для аналізу.

rMSE: квадратний корінь умовної середньоквадратичної помилки (залишкової помилки) на підставі лінійної моделі змішаних ефектів. Після помноження на 100 цей показник наближується до міжіндивідуального коефіцієнта варіації %CV на початковій шкалі.

## 21. Результати безпеки

Серед 36 пацієнток, зареєстрованих у дослідженні, досліджуваний препарат згідно з протоколом отримували 33 пацієнтки. Пацієнтка X під час частини 1 (когорта 1) приймала МК-8228 у дозі 720 мг двічі на добу протягом 6 днів та один раз у день 7, після чого вона припинила участь у дослідженні з особистих причин. Пацієнтка X1 під час частини 1 (когорта 2) приймала МК-8228 у дозі 720 мг двічі на добу протягом 13 днів і один раз у день 14, після чого з цієї пацієнткою було втрачено зв'язок для подальшого спостереження, і її виключили із дослідження. Пацієнтка X2 під час частини 2 (когорта 2) отримувала внутрішньовенні вливання плацебо один раз на добу протягом 7 днів, після чого вона попросила, щоб її виключили із дослідження. Здорові жінки віком від 19 до 50 років (включно) добре переносили 14-денне пероральне введення МК-8228 два рази на добу або 7-денне внутрішньовенне введення МК-8228 один раз на добу протягом дослідження.

У дослідженні не було зареєстровано випадків смерті, серйозних побічних явищ, побічних явищ, що призводили до відміни дослідженого препарату, побічних явищ, що становлять клінічний інтерес, або випадків вагітності. У 1 пацієнтки відмічалось клінічно значуще побічне явище у вигляді збільшення показників, що характеризують функцію печінки.

Під час частини 1 було задокументовано 96 побічних явищ, що виникали під час лікування у 20 пацієнток (16 [88,9%] пацієнток з 87 побічними явищами у групі застосування МК-8228 у дозі 720 мг і 4 [66,7%] пацієнтки з 9 побічними явищами у групі застосування плацебо).

Серед них 77 побічних явищ вважалися пов'язаними із досліджуваним препаратом (16 [88,9%] пацієнток з 73 побічними явищами у групі застосування МК-8228 у дозі 720 мг порівняно з 1 [16,7%] пацієнткою з 4 побічними явищами при застосуванні плацебо). Вісімдесят чотири (84) побічних явищ, що виникали під час лікування, вважалися легкими за своєю інтенсивністю, а 12 побічних явищ мали середній ступінь тяжкості. Під час частини 1 у жодної пацієнтки в період лікування не з'являлося побічного явища, яке мало тяжкий ступінь тяжкості. Під час частини 1 найчастішими повідомленими побічними явищами, що виникали під час лікування, були діарея у 12 пацієнток, головний біль у 11 пацієнток, нудота у 7 пацієнток, блювання у 6 пацієнток, біль у животі та носова кровотеча у 5 пацієнтів для кожного явища, а також дискомфорт у животі у 4 пацієнток.

Всі інші побічні явища, що виникали під час лікування, були поодинокими явищами і спостерігались у 1 або максимум у 3 пацієнток. У пацієнток не

виникало клінічно значущих порушень життєво важливих показників або параметрів ЕКГ. У пацієнтки Х3 з'явилося клінічно значуще збільшення концентрації лужної фосфатази, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ).

У 2 пацієнток під час частини 1 відмічалася клінічно значуща зміна результату фізикального обстеження. Спостережувані клінічно значущі дані включали аномальну хворобливість в епігастральній ділянці у пацієнтки Х4 та аномальний колір очей (через контактні лінзи) і незначну еритему навколо очей у пацієнтки Х3 через контактний дерматит, викликаний застосуванням крему з вітаміном Е.

Під час частини 2 було задокументовано 39 побічних явищ у 10 пацієнток (8 [88,9%], при цьому 35 побічних явищ відмічались у групі застосування МК-8228 у дозі 480 мг і 4 побічних явища виникали у 2 [66,7%] пацієнтів у групі застосування плацебо). Серед них 24 побічних явища вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом (6 [66,7%] пацієнтів із 21 побічним явищем при застосуванні МК-8228 у дозі 480 мг порівняно з 2 [66,7%] пацієнтами з 3 побічними явищами у групі застосування плацебо).

38 побічних явищ, що виникали під час лікування, мали незначну інтенсивність, а 1 побічне явище мало середній ступінь тяжкості. Під час частини 2 у жодної пацієнтки не виникало під час лікування побічного явища тяжкого ступеня тяжкості. Найчастішим зареєстрованим побічним явищем, що виникли під час лікування, у цьому класі був флебіт у місці встановлення катетера з частотою у 1 (33%) пацієнтки, якій вводили плацебо та у 5 (55,6%) пацієнток, якій вводили МК-8228 у дозі 480 мг. Крім того, у межах цього класу 33,3% пацієнток у кожній групі лікування повідомляли про біль у місці встановлення катетера.


Усі інші зареєстровані побічні явища, що виникали під час лікування, були поодинокими явищами і спостерігались у 1-2 пацієнток. Частота розладів з боку шлунково-кишкового тракту під час частини 2 була помітно невеликою порівняно з частиною 1, і такі розлади виникали загалом у 2 (16,7%) пацієнток.

У цьому дослідженні під час частини 2 у жодної пацієнтки не було задокументовано клінічно значущих порушень лабораторних параметрів, життєво важливих показників чи параметрів ЕКГ. Під час частини 2 клінічно значущі зміни результату фізикального обстеження спостерігались у 2-х пацієнток.

Спостережувані клінічно значущі зміни включали аномальний біль у лівому передпліччі при розгинанні зап'ястя, а також біль у лівому трицепсі при розгинанні суглоба у пацієнтки Х5, а також декілька розсіяних дуже невеликих прищів над крижовою ділянкою, навколо пупка і 2 прища над грудиною у пацієнтки Х6. Незважаючи на те, що у деяких пацієнток відмічались реакції у місці інфузії, включаючи флебіт та пальпований тяж, жоден результат оцінки за допомогою опитувальника SPCT або результат клінічної оцінки не вказував на наявність тромбофлебіт, тому жодна пацієнтка не потребувала лікування з приводу тромбофлебіту.

22. Висновок (заклучення)	<p>Після 14 днів багаторазового перорального введення МК-8228 у дозі 720 мг двічі на добу:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Препарат МК-8228 загалом добре переносився пацієнтками.</li><li>2. Середні величини <math>AUC_{0-12 \text{ год}}</math> та <math>C_{\text{max}}</math> після досягнення рівноважного стану становили відповідно <math>\sim 164000 \text{ нг}\cdot\text{год}/\text{мл}</math> та <math>26700 \text{ нг}/\text{мл}</math>, забезпечуючи резерв безпеки приблизно в 4,6 рази порівняно з системним впливом у здорових добровольців при щоденному багаторазовому пероральному введенні МК-8228 у дозі 480 мг один раз на добу.</li><li>3. Накопичення на підставі величин <math>AUC_{0-12 \text{ год}}</math> та <math>C_{\text{max}}</math> становило відповідно <math>\sim 50\%</math> та <math>44\%</math>.</li></ol> <p>Після 7 днів багаторазового внутрішньовенного введення МК-8228 циклодекстрину у дозі 480 мг один раз на добу:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Препарат МК-8228 загалом добре переносився пацієнтками.</li><li>2. Середні величини <math>AUC_{0-24 \text{ год}}</math> та <math>C_{\text{еoi}}</math> після досягнення рівноважного стану становили відповідно <math>\sim 123000 \text{ нг}\cdot\text{год}/\text{мл}</math> та <math>28400 \text{ нг}/\text{мл}</math>.</li><li>3. Накопичення на підставі величин <math>AUC_{0-24 \text{ год}}</math> та <math>C_{\text{еoi}}</math> становило відповідно <math>\sim 22\%</math> та <math>6\%</math>.</li></ol>
---------------------------	--

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"> <li>• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу)</li> <li>• Шерінг-Плау Лабо Н.В.</li> </ul>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження з фіксованою послідовністю для оцінки впливу МК-8228 (летермовір) на фармакокінетику вориконазолу у здорових жінок
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 29 січня 2014 року по 22 березня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 14 фактична: 14

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основна мета</u></p> <p>Визначити вплив МК-8228 після досягнення рівноважного стану на концентрацію вориконазолу у плазмі крові (наприклад, площа під кривою залежності концентрації від часу в період від нуля до 12 годин [AUC<sub>0-12</sub>] та максимальна концентрація в плазмі [C<sub>max</sub>]) після сполученого введення вориконазолу у дозі 200 мг кожні 12 годин після досягнення рівноважного стану у здорових жінок.</p> <p><u>Другорядна мета</u></p> <p>Оцінити безпеку та переносимість сполученого введення МК-8228 та вориконазолом у здорових жінок.</p>																	
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було відкритим дослідженням з фіксованою послідовністю, що проводилося в одному центрі при багаторазовому введенні для оцінки потенційного впливу МК-8228 на фармакокінетику вориконазолу. У дослідженні брали участь чотирнадцять (14) здорових жінок віком від 19 до 51 року, і 12 пацієток успішно завершили участь у дослідженні. Пацієткам призначали введення лікарських засобів у фіксованій послідовності шляхом нерандомізованого розподілу. Для кожної пацієтки дослідження складалося з вази перед дослідженням (скринінг), фази введення лікарських засобів (у фіксованій послідовності при багаторазовому введенні протягом одного періоду лікування тривалістю 12 днів) та візиту після дослідження.</p> <p>Пацієтки приймали лікарські засоби у такій фіксованій послідовності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• День 1: 800 мг вориконазолу (по 400 мг кожні 12 годин).</li> <li>• Дні 2 і 3: 400 мг вориконазолу (по 200 мг кожні 12 годин).</li> <li>• День 4: 200 мг вориконазолу (разова доза).</li> <li>• Дні 5 – 8 : 480 мг МК-8228 (один раз на добу).</li> <li>• Дні 9 – 12: повторення схеми введення вориконазолу (тобто схеми у дні 1–4) зі сполученим щоденним введенням 480 мг МК-8228.</li> </ul> <p>Запланована тривалість основної фази дослідження: приблизно 2 місяці.</p>																	
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі жінки.																	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1" data-bbox="491 1666 1519 1921"> <thead> <tr> <th data-bbox="491 1666 1043 1727">Досліджувані препарати (фіксована послідовність)</th> <th data-bbox="1043 1666 1230 1727">Доза</th> <th data-bbox="1230 1666 1519 1727">Частота</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="491 1727 1043 1794">Вориконазол (дні 1 і 9)</td> <td data-bbox="1043 1727 1230 1794">800 мг</td> <td data-bbox="1230 1727 1519 1794">По 400 мг кожні 12 годин</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1794 1043 1861">Вориконазол (дні 2-3 та дні 10-11)</td> <td data-bbox="1043 1794 1230 1861">400 мг</td> <td data-bbox="1230 1794 1519 1861">По 200 мг кожні 12 годин</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1861 1043 1895">Вориконазол (дні 4 і 12)</td> <td data-bbox="1043 1861 1230 1895">200 мг</td> <td data-bbox="1230 1861 1519 1895">Разова доза</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1895 1043 1921">МК-8228 (дні 5 – 12)</td> <td data-bbox="1043 1895 1230 1921">480 мг</td> <td data-bbox="1230 1895 1519 1921">Один раз на добу</td> </tr> </tbody> </table>			Досліджувані препарати (фіксована послідовність)	Доза	Частота	Вориконазол (дні 1 і 9)	800 мг	По 400 мг кожні 12 годин	Вориконазол (дні 2-3 та дні 10-11)	400 мг	По 200 мг кожні 12 годин	Вориконазол (дні 4 і 12)	200 мг	Разова доза	МК-8228 (дні 5 – 12)	480 мг	Один раз на добу
Досліджувані препарати (фіксована послідовність)	Доза	Частота																
Вориконазол (дні 1 і 9)	800 мг	По 400 мг кожні 12 годин																
Вориконазол (дні 2-3 та дні 10-11)	400 мг	По 200 мг кожні 12 годин																
Вориконазол (дні 4 і 12)	200 мг	Разова доза																
МК-8228 (дні 5 – 12)	480 мг	Один раз на добу																

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним
15. Супутня терапія	Про застосування супутніх лікарських засобів не повідомлялося.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><math>AUC_{0-12}</math> та <math>C_{max}</math></p> <p>Продемонструвати, що багаторазове введення МК-8228 суттєво не впливає на фармакокінетику вориконазолу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Основні кінцеві параметри безпеки включили побічні явища, лабораторні параметри безпеки, параметри електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, а також життєво важливі показники.
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні параметри розраховували методами некомпартментного аналізу на підставі даних про залежність концентрації від часу. Для вирішення основної мети параметри фармакокінетики вориконазолу (<math>AUC_{0-12}</math> та <math>C_{max}</math>) для днів 4 та 12 перед проведенням аналізу перетворювали на основі натурального логарифму та оцінювали за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів з постійними ефектами для лікування. Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між вимірюваннями під час лікування у кожної пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю за допомогою функції REPEATED у програмі статистичного аналізу (SAS<sup>®</sup>) PROC MIXED. Для розрахунку знаменника ступенів свободи для постійних ефектів проводили корекцію Кенварда і Роджера. Для різниці середньоквадратичних величин різниці визначали 90% довірчий інтервал (ДІ) на логарифмічній шкалі для <math>AUC_{0-12}</math>. Потенціювання 90% ДІ на логарифмічній шкалі дозволило отримати величини 90% ДІ для відношень середніх геометричних значень (GMR) для <math>AUC_{0-12}</math> (МК-8228 при сполученому введенні з вориконазолом /тільки вориконазол). Величини <math>C_{max}</math> перетворювали на основі натурального логарифму та оцінювали подібним чином з повідомленням результату точкової оцінки та відповідного 90% ДІ для GMR.</p> <p>Псевдоміжіндивідуальну варіабельність також визначали на підставі варіаційно-коваріаційної матриці, пов'язаної зі змішаною моделлю.</p> <p>Усі повідомленні побічні явища кодувалися та класифікувалися за допомогою внутрішнього словника компанії «Мерк енд Ко., Інк.». Порушені результати кількісного визначення лабораторних параметрів позначалися літерою «L» (зниження) для величин, які були менше ніж нижня межа лабораторного діапазону норми, або «H» (підвищення) для величин, що перевищували верхню межу лабораторного діапазону норми, або «Ab» для порушених результатів якісного аналізу. Порушені величини оцінювали як клінічно незначущі порушення (NCS) або клінічно значущі порушення (CS).</p> <p>Клінічно значущі результати лабораторних аналізів потрібно було повідомляти як побічні явища. Спостережувані величини та відносні зміни порівняно з початковим періодом для всіх лабораторних параметрів безпеки, визначених за допомогою клінічного біохімічного аналізу та загального аналізу крові, узагальнювали за допомогою методів описової статистики. Для</p>

	спостережуваних величин та зміни порівняно з початковим періодом також проводили описовий аналіз для узагальнення життєво важливих показників та параметрів ЕКГ у 12 відведеннях (тривалість у мілісекундах від початку хвилі Q до кінця зубця T [QT], інтервал QT після корекції за формулою Базетта [QTcB], а також інтервал QT після корекції за формулою Фридерічі [QTcF]).																																																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У цьому дослідженні брали участь 14 жінок, серед яких завершили участь у дослідженні 12 жінок. Одна пацієнтка достроково припинила участь у дослідженні через порушення протоколу, а ще одна пацієнтка відмовилася від своєї згоди через надзвичайні сімейні обставини. Середній вік пацієнток становив 35 років, середня вага – 74 кг і 10 з 14 жінок належало до афроамериканської раси. Вік пацієнток становив від 19 до 51 (включно) року.																																																										
20. Результати ефективності	<p>Відношення середніх геометричних величин (GMR) для <math>AUC_{0-12}</math> та <math>C_{max}</math> становили відповідно 0,56 та 0,61, а відповідні 90% довірчі інтервали – [0,51; 0,62] та [0,53; 0,71]. Результати показали, що при одночасному застосуванні МК-8228 величини <math>AUC_{0-12}</math> та <math>C_{max}</math> для вориконазолу у плазмі крові після досягнення рівноважного стану зменшуються відповідно приблизно на 44% та 39%.</p> <p>Середня тривалість періоду до досягнення максимальної концентрації в плазмі (<math>T_{max}</math>) була порівнянною для вориконазолу при його окремому введенні (1,75 години) та при сполученому введенні з МК-8228 (2,00 години).</p> <p>Статистична оцінка взаємодії лікарських засобів у день 4 та день 12 після багаторазового введення вориконазолу у дозі 200 мг кожні 12 годин зі сполученим багаторазовим введенням МК-8228 у дозі 480 мг один раз на добу або без нього у здорових жінок (N = 12) (популяція, що відповідає протоколу)</p> <table border="1" data-bbox="485 1189 1522 1507"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики аторвастатину</th> <th colspan="3">Тільки вориконазол (день 4)</th> <th colspan="3">Вориконазол + МК-8228 (день 12)</th> <th colspan="2">Вориконазол + МК-8228 (день 12) / тільки вориконазол (день 4)</th> <th rowspan="2">Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%)<sup>2</sup></th> </tr> <tr> <th>N<sup>1</sup></th> <th>GM</th> <th>95% ДІ</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>GM</th> <th>95% ДІ</th> <th>GMR</th> <th>90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>AUC_{0-12}</math> (МКГ*ГОД/МЛ)</td> <td>14</td> <td>17,6</td> <td>(12,9,24,0)</td> <td>12</td> <td>9,82</td> <td>(7,30,13,2)</td> <td>0,56</td> <td>(0,51,0,62)</td> <td>13,2</td> </tr> <tr> <td><math>C_{max}</math> (МКГ/МЛ)</td> <td>14</td> <td>2,80</td> <td>(2,30,3,40)</td> <td>12</td> <td>1,71</td> <td>(1,33,2,20)</td> <td>0,61</td> <td>(0,53,0,71)</td> <td>19,8</td> </tr> <tr> <td><math>C_{12 год}</math> (МКГ/МЛ)</td> <td>14</td> <td>0,767</td> <td>74,9</td> <td>12</td> <td>0,352</td> <td>90,1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (ГОД)</td> <td>14</td> <td>1,75</td> <td>(1,00; 4,00)</td> <td>12</td> <td>2,00</td> <td>(1,47; 4,02)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Лікування = вориконазол по 400 мг кожні 12 год. (день 1 і 9); Вориконазол по 200 мг кожні 12 годин (дні 2 - 3 і дні 10 - 11); вориконазол у разовій дозі 200 мг (день 4 і 12); МК-8228 у дозі 480 мг один раз на добу (дні 5 – 12).  <math>AUC_{0-12}</math> = площа під кривою залежності концентрації від часу в період від нуля до 12 годин; ДІ = довірчий інтервал; <math>C_{max}</math> = максимальна концентрація в плазмі крові; CV% = коефіцієнт варіації в %; GM = середнє геометричне значення; GMR = відношення середніх геометричних значень.  Аналіз варіацій за допомогою моделі для повторних вимірювань з постійним ефектом для лікування. Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між вимірюваннями під час лікування у кожної пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю за допомогою функції REPEATED у програмі SAS® PROC MIXED.  Геометричні середні значення, відношення GMR та їх ДІ наводяться на оригінальній шкалі вимірювань.  <sup>1</sup> N відповідає кількості пацієнток, яким проводили кожне лікування, використане у цій змішаній моделі.  <sup>2</sup> Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV = <math>100 * \sqrt{[(Var(x1) + Var(x2) - 2 * Cov(x1, x2))/2]}</math>, де Var (x1) - передбачувана варіація «вориконазол (день 4)», а var (x2) – передбачувана варіація «вориконазол + МК-8228 (день 12)», а Cov (x1, x2) – оцінена коваріація для двох варіантів лікування.  Різниця «N» у день 4 (N = 14) та день 12 (N = 12) обумовлена виключенням із дослідження двох пацієнток: пацієнтка X відмовилася від своєї згоди; а пацієнтку X1 виключили із дослідження через відхилення від протоколу.  Геометричні середні значення та CV% повідомлялися для концентрацій <math>C_{12 год}</math>, а не на підставі моделювання.  Для <math>T_{max}</math> розраховували медіану (мінімум, максимум).</p>	Параметр фармакокінетики аторвастатину	Тільки вориконазол (день 4)			Вориконазол + МК-8228 (день 12)			Вориконазол + МК-8228 (день 12) / тільки вориконазол (день 4)		Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%) <sup>2</sup>	N <sup>1</sup>	GM	95% ДІ	N <sup>1</sup>	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	$AUC_{0-12}$ (МКГ*ГОД/МЛ)	14	17,6	(12,9,24,0)	12	9,82	(7,30,13,2)	0,56	(0,51,0,62)	13,2	$C_{max}$ (МКГ/МЛ)	14	2,80	(2,30,3,40)	12	1,71	(1,33,2,20)	0,61	(0,53,0,71)	19,8	$C_{12 год}$ (МКГ/МЛ)	14	0,767	74,9	12	0,352	90,1				$T_{max}$ (ГОД)	14	1,75	(1,00; 4,00)	12	2,00	(1,47; 4,02)			
Параметр фармакокінетики аторвастатину	Тільки вориконазол (день 4)			Вориконазол + МК-8228 (день 12)			Вориконазол + МК-8228 (день 12) / тільки вориконазол (день 4)		Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%) <sup>2</sup>																																																		
	N <sup>1</sup>	GM	95% ДІ	N <sup>1</sup>	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ																																																			
$AUC_{0-12}$ (МКГ*ГОД/МЛ)	14	17,6	(12,9,24,0)	12	9,82	(7,30,13,2)	0,56	(0,51,0,62)	13,2																																																		
$C_{max}$ (МКГ/МЛ)	14	2,80	(2,30,3,40)	12	1,71	(1,33,2,20)	0,61	(0,53,0,71)	19,8																																																		
$C_{12 год}$ (МКГ/МЛ)	14	0,767	74,9	12	0,352	90,1																																																					
$T_{max}$ (ГОД)	14	1,75	(1,00; 4,00)	12	2,00	(1,47; 4,02)																																																					