

Додаток 30

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, контрольоване плацебо клінічне випробування фази III для оцінки безпеки та ефективності МК-8228 (Летермовір) для профілактики клінічно значущої інфекції цитомегаловірусу людини (ЦМВ) у дорослих, серопозитивних на ЦМВ реципієнтів аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин
6. Фаза клінічного випробування	3
7. Період проведення клінічного випробування	з 6 червня 2014 року по 21 листопада 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	74 клініки отримали схвалення ІЕС / ІRV на проведення дослідження. У сімдесяти (70) клініках було проведено скринінг принаймні у 1 досліджуваного, і в 67 клініках досліджуваним був призначений досліджуваний препарат. 67 дослідницьких центрів були розподілені між 20 країнами. Дослідницькі центри були розташовані в наступних країнах (з кількістю клінік): Австрія (2), Бельгія (2); Бразилія (1), Канада (1); Фінляндія (1), Франція (3); Німеччина (4); Італія (4); Японія (5); Південна Корея (4), Литва (1), Нова Зеландія (1); Перу (1), Польща (2), Румунія (1), Іспанія (5); Швеція (2), Туреччина (4), Великобританія (2); та США (21).

9. Кількість досліджуваних	Запланована: 570 Фактична: 570
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Оцінити ефективність летермовіра в профілактиці клінічно значущої інфекції ЦМВ через 24 тижні (~ 6 місяців) після трансплантації при прийманні МК-8228 або плацебо. <p>Вторинна мета:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Оцінити безпеку та переносимість летермовіра. 2) Оцінити ефективність летермовіра в профілактиці клінічно значущої інфекції ЦМВ протягом 14 тижнів (~ 100 днів) після трансплантації. 3) Оцінити ефективність летермовіра за часом до початку клінічно значущої інфекції ЦМВ протягом 24 тижнів (~ 6 місяців) після трансплантації. 4) Визначити захворюваність ЦМВ протягом 14 тижнів після трансплантації і 24 тижнів після трансплантації. 5) Оцінити частоту застосування превентивної терапії (ПрТ) вірусемії ЦМВ протягом 14 тижнів після трансплантації та 24 тижнів після трансплантації. 6) Оцінити час до початку ПрТ вірусемії ЦМВ протягом 14 тижнів після трансплантації і 24 тижнів після трансплантації. <p>Ключова дослідницька мета:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Визначити частоту смертності від усіх причин протягом 14 тижнів після трансплантації і 24 тижнів після трансплантації.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване плацебо-контрольоване багатоцентрове подвійне сліпе дослідження фази 3, в якому оцінювали ефективність і безпеку летермовіра в порівнянні з плацебо при профілактиці клінічно значущої інфекції цитомегаловірусу людини (ЦМВ) у дорослих (старше 18 років) ЦМВ-серопозитивних реципієнтів алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Клінічно значуща інфекція ЦМВ визначається як наявність одного з наступних результатів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • початок ЦМВ ураження органів-мішеней, або • початок превентивної терапії проти ЦМВ на підставі документально підтвердженої вірусемії ЦМВ (визначеної в центральній лабораторії) і клінічного стану досліджуваного.

Відповідні досліджувані були рандомізовані в співвідношенні 2: 1 для отримання летермовіра або плацебо в будь-який час з дня трансплантації до 28 днів після трансплантації.

Досліджувані були стратифіковані за 1) дослідницьким центром і 2) групою факторів ризику (реактивації цитомегаловірусу). Для досліджуваного лікування були доступні як пероральні (таблетки), так і внутрішньовенні (в/в інфузії) лікарські форми летермовіра (і плацебо). Доза летермовіра становила 480 мг один раз на добу (QD) з коригуванням дози до 240 мг QD при одночасному застосуванні з циклоспорином А (CsA). Досліджувана терапія (летермовіром або плацебо) починалася вже в день трансплантації і не пізніше, ніж через 28 днів після трансплантації. Досліджувана терапія тривала протягом 14 тижнів (~ 100 днів) після трансплантації. Досліджуваних спостерігали на предмет ефективності протягом 24 тижнів (~ 6 місяців) після трансплантації (основний кінцевий показник дослідження). Після завершення періоду основного дослідження на 24-му тижні (~ 6 місяців) після трансплантації все досліджувані повинні були залишатися в дослідженні до 48-го тижня після трансплантації, щоб продовжити збір інформації про захворюваність ЦМВ і результати для здоров'я. Безпека оцінювалася по накопиченим клінічним і лабораторним небажаним явищам (НЯ) (включаючи НЯ в місці інфузії, електрокардіограму (ЕКГ) і вимірювання основних фізіологічних показників, медичний огляд, симптоми / дані аналізу досліджуваних і лабораторні показники безпеки). З моменту підписання інформованої згоди до рандомізації були зареєстровані наступні НЯ: ті, які виникли в результаті процедур або втручань, визначених протоколом, ті, які призвели до смерті, і ті, які призвели до того, що пацієнт не був рандомізований. Після рандомізації і початку досліджуваної терапії моніторинг НЯ включав збір всіх НЯ по 16 тиждів після трансплантації у всіх пацієнтів, включаючи тих, які припинили досліджувану терапію, але їх продовжували спостережувати в дослідженні. Після цього по 48 тиждів після трансплантації збирали тільки серйозні небажані явища (СНЯ), пов'язані з прийомом препаратів, і СНЯ, що призвели до смерті. Всі небажані явища були зареєстровані в електронній індивідуальній реєстраційній картці відповідним чином.

Планована тривалість основної фази: протягом 24 тижнів після трансплантації.

Планована тривалість вступної фази: не застосовується

	Планована тривалість фази додаткового лікування: до 48 тижнів після трансплантації (Примітка: радше фаза довгострокового спостереження, а не фаза додаткового лікування)
12. Основні критерії включення	<p>Вік, що задовольняє вимогам дослідження: від 18 років і старше (дорослі, люди похилого віку) Стать, що задовольняє вимогам дослідження: будь-яка Включення здорових добровольців: немає</p> <p>Критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Задокументована серопозитивність до ЦМВ протягом 1 року до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) • Отримання першої алогенної ТГСК (кістковий мозок, стовбурові клітини периферичної крові або трансплантація пуповинної крові). • Учасник жіночої або чоловічої статі, який не має репродуктивного потенціалу, або, якщо репродуктивний потенціал є, згідний на повне утримання або на використання (або використання його партнером) 2 прийнятних методів контролю народжуваності на період з моменту згоди до 90 днів після останньої дози досліджуваного препарату • Здатний читати, розуміти та заповнювати анкети та щоденники
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Летермовір Летермовір перорально або внутрішньовенно (ВВ) застосовували один раз на добу протягом 14 тижнів, починаючи з 28-го дня після трансплантації. Доза становила 240 мг один раз на добу для учасників, які одночасно отримували циклоспорин А, і 480 мг один раз на добу для тих, хто не отримував циклоспорин А. Внутрішньовенну інфузію робили лише тим учасникам, які не можуть ковтати таблетки, або мають стан, який може заважати всмоктуванню таблеток.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо Плацебо перорально або внутрішньовенно застосовували один раз на добу протягом 14 тижнів, починаючи з 28-го дня після трансплантації. Кількість таблеток плацебо повинна була імітувати кількість таблеток летермовіра відповідно до супутнього циклоспорину А. Внутрішньовенну інфузію робили лише учасникам, які не можуть ковтати таблетки, або мають стан, який може заважати всмоктуванню таблеток.</p>
15. Супутня терапія	Циклоспорин А

16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Частка пацієнтів з клінічно значущою інфекцією ЦМВ за 14 тижнів (~ 100 днів) після трансплантації • Час до початку клінічно значущої інфекції ЦМВ за 24 тижні (~ 6 місяців) після трансплантації
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Статистичний аналіз небажаних явищ проводився з використанням трирівневого аналізу. Не було заздалегідь заданого явища рівня 1, яке формально порівнювалося б з використанням інференціальної статистики. Явища рівня 2 включали НЯ, які відбулися у 4 або більше пацієнтів в будь-якій одній групі лікування, а також включали (1) принаймні одне небажане явище; (2) небажане явище, пов'язане з прийманням препарату; (3) серйозне небажане явище; (4) серйозне небажане явище, пов'язане з прийманням препарату, і (5) небажане явище, що призвело до припинення приймання препарату. Події рівня 2 оцінювалися за допомогою точкових оцінок з 95% довірчим інтервалом, передбачених для порівнянь між групами.</p> <p>Описові кінцеві точки безпеки (рівень 3) включали всі інші параметри безпеки, які не були проаналізовані як кінцеві точки безпеки рівня 2. Ці кінцеві точки безпеки Рівня 3 включали НЯ, лабораторні оцінки, основні фізіологічні показники і ЕКГ. Для параметрів безпеки Рівня 3 надаються тільки точкові оцінки за групами лікування.</p> <p>Популяція «Всі пацієнти, які отримали лікування» (ASaT) була основною популяцією, використаною для аналізу безпеки в P001, і складалася з усіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистична методологія: для перевірки основної гіпотези про те, що летермовір перевершує плацебо в профілактиці клінічно значущої інфекції ЦМВ, був використаний метод Мантеля-Хензеля з поправкою на страту (з поправкою на безперервність) для порівняння двох груп лікування щодо частки пацієнтів з клінічно значущою інфекцією ЦМВ за 24 тижні (~ 6 місяців) після трансплантації. Ризик інфекції та / або захворювання ЦМВ (високий порівняно з низьким) був включений в якості фактора стратифікації в первинний аналіз ефективності. Вагові значення, розраховані за методом Кохрана-Мантеля-Хензеля, використовувалися для розрахунку загальних відмінностей між групами по стратам. Летермовір вважався більш ефективним у порівнянні з плацебо, якщо одностороння р-величина була менше або дорівнювала 0,0249.</p>

	Був проведений аналіз чутливості, включаючи тих пацієнтів, у яких була виявлена вірусна ДНК ЦМВ в День 1 (день рандомізації). Основним підходом до відсутніх даних був підхід «Не завершив лікування = невдача».			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)		Летермовір n (%)	Плацебо n (%)	Загалом n (%)
	Пацієнтів в популяції	373	192	565
	Стать			
	Чоловіча	211 (56,6)	116 (60,4)	327 (57,9)
	Жіноча	162 (43,4)	76 (39,6)	238 (42,1)
	Раса			
	Монголоїди	40 (10,7)	18 (9,4)	58 (10,3)
	Негроїди	8 (2,1)	4 (2,1)	12 (2,1)
	Метиси	22 (5,9)	9 (4,7)	31 (5,5)
	Корінні гавайці	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
	Європеїди	301 (80,7)	161 (83,9)	462 (81,8)
	Відсутня інформація	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
	Вік (років)			
	18 - 35	60 (16,1)	33 (17,2)	93 (16,5)
	36 - 50	103 (27,6)	49 (25,5)	152 (26,9)
	51 - 64	154 (41,3)	78 (40,6)	232 (41,1)
	65 - 74	55 (14,7)	30 (15,6)	85 (15,0)
	≥75	1 (0,3)	2 (1,0)	3 (0,5)
	Пацієнти з даними	373	192	565
	Середнє значення	50,8	50,8	50,8
	SD	13,4	14,8	13,9
	Медіана	53,0	54,0	54,0
	Діапазон	18,0 - 75,0	19,0 - 78,0	18,0 - 78,0
Етнічна приналежність				
Латиноамериканці	30 (8,0)	10 (5,2)	40 (7,1)	
Не латиноамериканці	328 (87,9)	176 (91,7)	504 (89,2)	
Не повідомляється	6 (1,6)	5 (2,6)	11 (1,9)	
Невідомо	9 (2,4)	1 (0,5)	10 (1,8)	
Вага (кг)				
Пацієнти з даними	373	192	565	
Середнє значення	77,6	74,5	76,6	
SD	18,0	15,9	17,4	
Медіана	76,2	74,4	75,4	
Діапазон	35,1 - 141,5	40,9 - 113,1	35,1 - 141,5	
ІМТ (кг/м²)				
Пацієнти з даними	373	192	565	
Середнє значення	26,5	25,5	26,2	
SD	5,2	5,1	5,2	
Медіана	25,6	25,1	25,5	
Діапазон	17,0 - 49,0	16,6 - 44,7	16,6 - 49,0	

20. Результати ефективності

Резюме аналізу ефективності для первинних та вторинних кінцевих точок (популяція FAS)

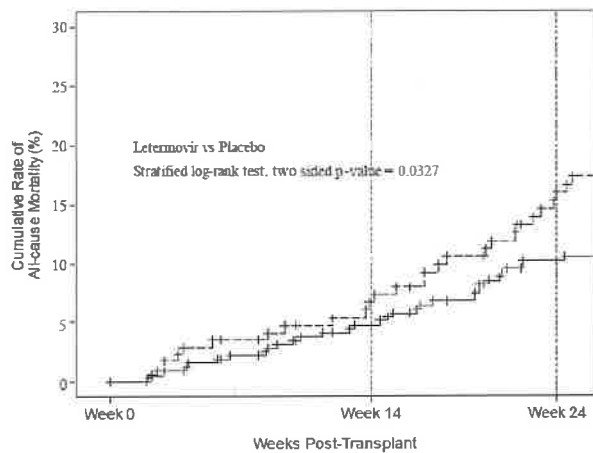
	Летермовір (N=325)		Плацебо (N=170)		Різниця †	
	n	%	n	%	Різниця (95% ДІ)	p-вещч
Первинна кінцева точка						
Клінічно значуща інфекція ЦМВ через 24 тижні після трансплантації †	122	37,5	103	60,6	-23,5 (-32,5, -14,6)	<0,0001
Вторинні кінцеві точки						
Клінічно значуща інфекція ЦМВ через 14 тижні після трансплантації †	62	19,1	55	50,0	-31,3 (-39,9, -22,6)	<0,0001
ЦМВ ураження органів через 14 тижні після трансплантації ‡	1	0,4	2	1,4	-1,0 (-3,5, 1,5)	0,2258
ЦМВ ураження органів через 24 тижні після трансплантації ‡	5	2,0	3	2,4	-0,4 (-4,0, 3,2)	0,4056
Ініціювання ПРТ для задокументованої вірусемії ЦМВ через 24 тижні після трансплантації †	119	36,6	101	59,4	-23,3 (-32,3, -14,3)	<0,0001
Ініціювання ПРТ для задокументованої вірусемії ЦМВ через 24 тижні після трансплантації †	61	18,8	84	49,4	-31,0 (-39,6, -22,4)	<0,0001

† 95% ДІ і р-вещччини для відмінності в лікуванні в частоті відповіді розраховувалися з використанням методу Мантл-Хейзла, скорегованого для страти, з різницею, зваженою як гармонійне середнє значення розміру вибірки на групу для кожної страти (високий або низький ризик). Одностороння р-вещччина <0,0249 використовувалася для твердження про статистичну значущість для первинного аналізу первинної кінцевої точки. Номінальні односторонні р-вещччини (без поправки на множинність) наддотяться для інших кінцевих точок. Номінальні односторонні р-вещччини між лікуванням і відомітьдо.

‡ Підхід до роботи з відсутніми значеннями: Підхід «Не завершив лікування = певна» (NC = F). При підході NC = F певна визначалася як всі суб'єкти, у яких розвинулася клінічно значуща інфекція ЦМВ, або які передчасно припинили участь в дослідженні, або у яких був відсутній результат у вікні відвідування на 24-й / 14-му тижні після трансплантації.

§ Підхід до обробки відсутніх значень: підхід "дані згідно спостережуваним" (DAO) При підході DAO будь-який пацієнт з відсутнім значенням для конкретної кінцевої точки був виключений з аналізу. N = Кількість досліджуваних в аналітичній популяції, n = Кількість досліджуваних з результатом.

P001: Графік Каплана-Мейера часу до смерті за всіма причинами протягом 24 тижнів після трансплантації (популяція FAS)



№ за ризиком: оцінки КМ у % (95% ДІ)

--- Летермовір	325	290:4,8 (2,4, 7,2)	262: 10,2 (6,8, 13,6)
--- Плацебо	170	147:6,7 (2,9, 10,5)	125:15,9 (10,2, 21,6)

21. Результати безпеки

Безпека і переносимість оцінювалися клінічним аналізом всіх відповідних параметрів безпеки, включаючи НЯ, основні фізіологічні показники, лабораторні оцінки та ЕКГ. Для аналізу основних фізіологічних показників і лабораторних параметрів потрібно принаймні одне вимірювання після вихідного рівня для включення в популяцію ASaT, визначену нижче. При оцінці відхилень від вихідного рівня також потрібно вимірювання вихідного рівня. Аналіз безпеки проводився з тривірневим підходом, кожен рівень якого відрізняється виконаними статистичними тестами. Оскільки не було ніяких гіпотез для конкретних параметрів безпеки (тобто, явищ рівня 1), для аналізу безпеки не наводяться р-величини. НЯ рівня 2 визначені вище. НЯ рівня 2 оцінювалися за пропорціями в групах лікування і точковими оцінками різниці в пропорціях (летермовір - плацебо), а також 95% довірчими інтервалами для цієї різниці. Описові кінцеві точки безпеки (рівень 3) включають всі інші параметри безпеки, які не аналізовані як кінцеві точки безпеки рівня 2.

Ці кінцеві точки безпеки Рівня 3 включали НЯ, лабораторні оцінки, основні фізіологічні показники і ЕКГ.

Всебічна оцінка безпеки, заснована на огляді НЯ, лабораторних показників, ЕКГ і основних фізіологічних показників в цьому дослідженні показала, що застосування летермовіра у реципієнтів алогенної ТГСР в цілому добре переносилося, з профілем безпеки, аналогічним профілю безпеки плацебо.

Летермовір доступний як у формі для перорального прийому (таблетки), так і в формі для внутрішньовенного введення. У цьому випробуванні більшість (n = 554) пацієнтів в обох групах лікування отримували пероральний засіб, з них 367 отримували пероральний летермовір, і 187 отримували перорально плацебо. Середня тривалість лікування пероральним летермовіром була більше (78 днів, діапазон від 1 до 109 днів) у порівнянні з пероральним плацебо (54 дні, діапазон від 1 до 112 днів). В цілому 99 пацієнтів (27%) отримували летермовір внутрішньовенним чином, а 367 (98%) отримували летермовір перорально.

Ступінь експозиції внутрішньовенного летермовіра була аналогічна експозиції внутрішньовенного плацебо. У популяції ASaT середня тривалість експозиції летермовіра склала 69,4 дні, а середня тривалість експозиції плацебо - 55,2 дні. Ця різниця в тривалості експозиції між групами лікування, ймовірно, була пов'язана з великою кількістю припинень лікування в групі плацебо через більш високу частоту клінічно значущої інфекції ЦМВ, ніж в групі летермовіра.

Були проаналізовані НЯ, зареєстровані під час фази лікування (тобто, всі НЯ з моменту початку прийому досліджуваного препарату по 14 день після останньої дози досліджуваного препарату) і до 24 тижня після трансплантації (тобто, всі НЯ з моменту початку прийому досліджуваного препарату по 16 тиждень після трансплантації, і тільки пов'язані з досліджуваним препаратом СНЯ і летальні випадки, зареєстровані з 16 по 24 тиждень після трансплантації). Звітний період щодо НЯ для фази лікування безпосередньо пов'язаний з експозицією досліджуваного препарату, і довше в групі лєтермовіра, ніж в групі плацебо. Звітний період щодо НЯ по 24-й тиждень після трансплантації однаковий для груп лєтермовіра і плацебо. В цілому профіль НЯ був схожим в групах лєтермовіра і плацебо, за винятком НЯ, що призводять до припинення прийому досліджуваного препарату, для яких спостерігався чисельний дисбаланс на користь лєтермовіра (19,3% для лєтермовіра; 51,0% для плацебо). Це сталося в першу чергу через більшу частку пацієнтів, які припинили прийом через НЯ інфекції ЦМВ в групі плацебо (6,2% в групі лєтермовіра в порівнянні з 39,1% в групі плацебо). НЯ, що найбільш часто зустрічалися, були реакція «трансплантат проти господаря» (РТПГ), нудота, блювота, діарея, гіпертермія та висип, які спостерігалися з порівнянною частотою у пацієнтів, які отримували лєтермовір або плацебо. Загальна частота НЯ, пов'язаних з прийманням ліків, в цьому дослідженні була в цілому порівнянна в двох групах, причому найбільш частими НЯ в цій категорії були нудота, блювота і діарея.

Повідомлена частота СНЯ була порівнянна в двох групах лікування. Було 6 звітів про СНЯ, пов'язані з досліджуваними препаратами, 3 - в групі лєтермовіра (тромбоцитопенія, панцитопенія і відстрочене приживлення донорських клітин), і 3 - в групі плацебо (орфанне захворювання, зміна психічного стану, і гостре порушення нирок).

В цілому, за 24-й тиждень після трансплантації у 17,5% пацієнтів виникли НЯ з летальним наслідком, з них у 16,4% в групі лєтермовіра і у 19,8% в групі плацебо. Найбільш частими НЯ з летальним наслідком були РТПГ, рецидивний гострий мієлоїдний лейкоз, сепсис і септичний шок. Вважалось, що жодне з НЯ з летальним наслідком не пов'язане з прийомом досліджуваного препарату.

В аналізах підгруп не було клінічно значущих результатів, пов'язаних з внутрішніми факторами (демографічні чинники або ниркова або печінкова недостатність) або зовнішніми факторами (регіон або режим імуносупресії), які впливали б на переносимість лєтермовіра.

Як згадувалося вище, аналіз результатів безпеки для P001 проводився відповідно до трирівневого підходу, причому кожен рівень відрізнявся виконаними статистичними тестами. НЯ рівня 2 визначалися як НЯ, які відбулися у 4 або більше пацієнтів принаймні в одній групі лікування, і оцінювалися за пропорціями в групах лікування і точковими оцінками різниці в пропорціях (летермовір-плацебо), а також 95% довірчими інтервалами (ДІ) для цієї різниці. 95% довірчі інтервали в цьому аналізі використовувалися як інструмент огляду для виявлення чисельного дисбалансу в частоті конкретних НЯ для додаткової оцінки. Специфічні НЯ (за системно-органним класом (СОК) або терміном переважного користування (ПТ)) були визначені для додаткових аналізів або за допомогою аналізу Рівня 2, і/або через чисельний дисбаланс в процентному співвідношенні пацієнтів з підвищеною частотою специфічних НЯ в групі летермовіра під час фази лікування та/або протягом 24 тижнів після трансплантації. НЯ включали в себе СОК Порушень з боку серця і Порушень з боку органу слуху та рівноваги, а також ПТ нечіткості зору, міалгії, задишки, гіперкаліємії і підвищення рівня калію в крові.

У будь-який звітний період щодо НЯ більшість з цих виявлених НЯ, що представляють потенційний інтерес, зазвичай не реєструвалися, мали легку або помірну тяжкість, були несерйозними, не вважалися пов'язаними з лікуванням, не призводили до припинення прийому досліджуваного препарату, і проходили під час його продовження. Апостеріорні аналізи, проведені для таких дисбалансів, включали огляд на рівні пацієнтів і вивчення НЯ, про які повідомлялося під час фази лікування. Додаткові аналізи в деяких випадках включали огляд відповідних стандартизованих запитів MedDRA (SMQ) для характеристики пацієнтів в групах летермовіра і плацебо з однією або декількома групами НЯ, специфічних для SMQ, щоб визначити, чи існують які-небудь потенційні зв'язки між летермовіром і НЯ, що представляють інтерес.

У цьому випробуванні фази 3 по 24 тиждів після трансплантації спостерігався дисбаланс в процентному співвідношенні суб'єктів з НЯ в СОК Порушень з боку серця між групами летермовіра (n = 51 [13,7%]) і плацебо (n = 19 [9,9%]).

Цей дисбаланс між групами лікування також був відзначений серед пацієнтів з попереднім кардіологічним анамнезом, що відображено в його термінах. У пацієнтів з серцевим анамнезом частота НЯ в СОК Порушень з боку серця була вище в групі летермовіра (21,4%), ніж в групі плацебо (10,2%).

Використання одного або декількох кардіотоксичних протипухлинних препаратів для підготовки перед ТГСК є спотворювальним фактором для аналізу НЯ в СОК. Порушень з боку серця; неможливо зробити висновок про пряму кореляцію між протипухлинними препаратами і летермовіром.

В цілому частота НЯ в СОК Порушень з боку серця була низькою (<5%).

У жодного пацієнта в групі летермовіра не було виявлено пов'язаних з препаратом НЯ в СОК Порушень з боку серця. Більшість НЯ в цьому СОК були оцінені як легкі або помірні, а частка пацієнтів, у яких виникли такі НЯ, які не зникли під час прийому досліджуваного препарату, була порівнянна між групами лікування.

Слід зазначити, що летермовір не має групової цілі. У фазі 1 не було отримано доклінічних кардіологічних даних і результатів при ретельному дослідженні QT, які вказували б на те, що летермовір подовжує інтервал QT/QTc або має проаритмогенний потенціал. У дослідженні фази 3 не було клінічно значущих змін основних фізіологічних показників (включаючи показники діастолічного і систолічного артеріального тиску і частоту серцевих скорочень) протягом 16 тижнів дослідження і під час останньої оцінки в дослідженні. Крім того, в дослідженні фази 3 середнє значення і зміни в порівнянні з вихідним рівнем в параметрах ЕКГ (включаючи PR, QRS, інтервали QT / QTc і шлуночковий ритм) для оцінок 2-го тижня дослідження і закінчення терапії (ЕОТ) були порівнянними між групами лікування. Нарешті, в аналізі експозиція-безпе́ка фармакокінетики / фармакодинаміки (ФК / ФД) фази 3 не було виявлено залежності НЯ в СОК Порушень з боку серця від експозиції в діапазоні експозиції. На підставі сукупності доклінічних і клінічних даних був зроблений висновок про відсутність доказів причинно-наслідкового зв'язку між прийманням летермовіра і НЯ в СОК Порушень з боку серця.

Аналіз НЯ, не пов'язаних з порушеннями з боку серця, виявлених за числовим дисбалансом між групами лікування і/або за допомогою аналізу рівня 2, вказує на відсутність очевидного зв'язку між летермовіром і такими НЯ.

Крім того, дисбаланс з підвищеною частотою НЯ, про які повідомлялося в групі плацебо в порівнянні з плацебо під час фази лікування, був відзначений в аналізах рівня 2 для наступного в цьому дослідженні: ЦМВ інфекція, біль у верхній частині живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, міопатія, зневоднення і переднепритомний стан.

Використання доступних в даний час засобів проти ЦМВ пов'язано з мієлотоксичністю (що може бути особливо проблематичним при ТГСК) і/або нефротоксичністю. Частота НЯ, пов'язаних з гематологічними та нирковими порушеннями, що повідомляється у цьому дослідженні, а також характер зміни значень лабораторних аналізів гематології та ниркової функції були порівнянні в двох групах лікування. Це було додатково підтверджено апостеріорними аналізами SMQ з використанням SMQ для гемопоетичної цитопенії і гострої ниркової недостатності за групами лікування. Іншим аспектом оцінки мієлотоксичності, який досліджувався в цьому випробуванні, були частота і час до приживлення у пацієнтів, які отримували досліджувані ліки до приживлення. В цілому, у більшості цих пацієнтів приживлення настало в обох групах лікування, але у більшій кількості пацієнтів приживлення було в групі летермовіра (95,4%) в порівнянні з групою плацебо (91,3%). Середній час приживлення був порівняним в групі летермовіра і плацебо (19 днів проти 18 днів, відповідно).

Оцінки безпеки летермовіра в декількох дослідженнях фази 1 і двох випробуваннях фази 2 показують, що НЯ, пов'язані з шлунково-кишковим трактом (ШКТ), відносно часто зустрічаються при використанні летермовіра. У цьому дослідженні, незважаючи на те, що найбільш частими НЯ були НЯ в СОК порушень з боку шлунково-кишкового тракту (70% для летермовіра; 67,2% для плацебо), зареєстровані випадки (включаючи нудоту, блювоту і діарею) були порівнянними в двох групах лікування. Це було додатково підтверджено апостеріорного аналізом SMQ з використанням SMQ для неспецифічного шлунково-кишкового запалення і дисфункціональних станів.

Використання лікарської форми для внутрішньовенного введення також не було пов'язано зі значними проблемами місцевої переносимості. Серед 147 суб'єктів, які отримували препарат для внутрішньовенного введення, НЯ в місці ін'єкції, пов'язані з лікарським засобом, були зареєстровані тільки у 2 суб'єктів (1,4%) в групі летермовіра (по одному суб'єкту з легкою еритемою і легким запаленням) в порівнянні з відсутністю в групі плацебо. В цілому профіль безпеки препарату для внутрішньовенного введення був порівняний для летермовіра і плацебо.

У той час як групи лікування були порівняними за НЯ порушень з боку печінки і жовчовивідних шляхів, в ході дослідження було виявлено 11 випадків, що відповідають лабораторних критеріям потенційного медикаментозного ураження печінки (МУП) (8 [2,1%] в групі лєтермовіра і 3 [1,6%] в групі плацебо). Жоден з підтверджених випадків потенційного МУП не був пов'язаний з досліджуваним препаратом. Результати аналізу SMQ порушень з боку печінки і жовчовивідних шляхів, пов'язаних з досліджуваним препаратом, показують, що не було значущої різниці частоти НЯ в будь-якій групі лікування для цього SMQ, щоб припустити різницю печінкової безпеки між лєтермовіром і плацебо.

Щоб оцінити потенціал тестикулярної токсичності, пов'язаної з лєтермовіром у людей, в цьому дослідженні у чоловіків в якості маркерів тестикулярної токсичності відстежували чоловічі статеві гормони. Доклінічні дослідження, що показують тестикулярну токсичність, вважалися специфічними для щурів, і вона не спостерігалася ні у мишей, ні у мавп. Показники сироваткових інгібіну В, ЛГ, ФСГ і тестостерону у чоловіків були зібрані в якості сурогатних маркерів тестикулярної функції при першому відвідуванні, в кінці дослідження і на 24-му тижні для порівняння зсуву значень кожного з чотирьох гормонів від вихідного рівня. Дані показують відсутність клінічно значущого впливу лєтермовіра на чоловічі статеві гормони в розглядуваній популяції реципієнтів ТГСК.

У сукупності ці дані по безпеці демонструють, що лєтермовір добре переносився, з профілем безпеки, аналогічним плацебо, при застосуванні у серопозитивних до ЦМВ реципієнтів ТГСК у віці 18 років і старше, для запобігання клінічно значущій ЦМВ інфекції. Лікування лєтермовіром не було пов'язане з мієлотоксичністю або нефротоксичністю, які є побічними реакціями, пов'язаними з іншими ліками, використовуваними для запобігання інфекції ЦМВ.

Резюме небажаних явищ фаза лікування (Популяція ASaT)						
	Летермовір		Плацебо		Загалом	
	п	%	п	%	п	%
Досліджуваних в популяції	373		192		565	
З одним і більше НЯ	365	(97.9)	192	(100.0)	557	(98.6)
Без НЯ	8	(2.1)	0	(0.0)	8	(1.4)
З НЯ, пов'язаними з ЛЗ ¹	63	(16.9)	23	(12.0)	86	(15.2)
З несерйозними НЯ	361	(96.8)	189	(98.4)	550	(97.3)
З серйозними НЯ	165	(44.2)	90	(46.9)	255	(45.1)
З серйозними НЯ, пов'язаними з ЛЗ	3	(0.8)	3	(1.6)	6	(1.1)
Померлих	38	(10.2)	17	(8.9)	55	(9.7)
Померлих через НЯ, пов'язані з ЛЗ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Вибулих з дослідження ¹ через НЯ	72	(19.3)	98	(51.0)	170	(30.1)
Вибулих через НЯ, пов'язані з ЛЗ	18	(4.8)	7	(3.6)	25	(4.4)
Вибулих через серйозні НЯ	35	(9.4)	27	(14.1)	62	(11.0)
Вибулих через серйозні НЯ, пов'язані з ЛЗ	3	(0.8)	3	(1.6)	6	(1.1)
¹ Визначені дослідником як ті, що мають відношення до препарату. ² Скасування приймання досліджуваного препарату. п - Кількість рандомізованих та пролікованих пацієнтів у кожній групі лікування. Примітка: фаза лікування визначається як час від отримання першої дози по 14 днів після отримання останньої дози досліджуваного препарату. Примітка: доза летермовіра становить 480 мг один раз на добу, з коригуваннями дози до 240 мг один раз на добу при прийманні у комбінації з триклоспорином А.						
Резюме небажаних явищ через 24 тижні після трансплантації (Популяція ASaT)						
	Летермовір		Плацебо		Загалом	
	п	%	п	%	п	%
Досліджуваних в популяції	373		192		565	
З одним і більше НЯ	366	(98.1)	192	(100.0)	558	(98.8)
Без НЯ	7	(1.9)	0	(0.0)	7	(1.2)
З НЯ, пов'язаними з ЛЗ ¹	63	(16.9)	23	(12.0)	86	(15.2)
З несерйозними НЯ	364	(97.6)	190	(99.0)	554	(98.1)
З серйозними НЯ	193	(51.7)	109	(56.8)	302	(53.5)
З серйозними НЯ, пов'язаними з ЛЗ	3	(0.8)	3	(1.6)	6	(1.1)
Померлих	61	(16.4)	38	(19.8)	99	(17.5)
Померлих через НЯ, пов'язані з ЛЗ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Вибулих з дослідження ¹ через НЯ	72	(19.3)	98	(51.0)	170	(30.1)
Вибулих через НЯ, пов'язані з ЛЗ	18	(4.8)	7	(3.6)	25	(4.4)
Вибулих через серйозні НЯ	35	(9.4)	27	(14.1)	62	(11.0)
Вибулих через серйозні НЯ, пов'язані з ЛЗ	3	(0.8)	3	(1.6)	6	(1.1)
¹ Визначені дослідником як ті, що мають відношення до препарату. ² Скасування приймання досліджуваного препарату. п - Кількість рандомізованих та пролікованих пацієнтів у кожній групі лікування. Примітка: про всі НЯ повідомляється з моменту початку досліджуваного лікування по 24-й тиждень після трансплантації, згідно з протоколом. Примітка: доза летермовіра становить 480 мг один раз на добу, з коригуваннями дози до 240 мг один раз на добу при прийманні у комбінації з триклоспорином А.						
22. Висновок (заклучення)	<p>У серопозитивних до ЦМВ реципієнтів алогенної ТГСК, які отримували летермовір або плацебо з раннього посттрансплантаційного періоду (протягом 4 тижнів після трансплантації) по 14 тиждів після трансплантації:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Летермовір перевершує плацебо у профілактиці клінічно значущої ЦМВ інфекції. У Протоколі 001 у групі летермовіра спостерігалася менша частка пацієнтів із клінічно значущою ЦМВ інфекцією та збільшеним часом до початку клінічно значущої ЦМВ інфекції по 24 тиждень після трансплантації. • Частка пацієнтів із клінічно значущою ЦМВ інфекцією була значно нижчою у групі летермовіра порівняно з плацебо по 14 тиждень після трансплантації. 					

	<ul style="list-style-type: none">•Ефект лікування незмінно сприяв летермовіру у всіх підгрупах залежно від характеристик пацієнтів, факторів ризику реактивації ЦМВ, типу супутнього іммуносупресанта і типу використовуваних режимів підготовки до трансплантації.• Смертність від усіх причин була значно нижче в групі летермовіра в порівнянні з плацебо по 24-й тиждень після трансплантації. Аналогічні тенденції щодо нижчою безрецидивної смертності та смертності у пацієнтів з клінічно значущою інфекцією ЦМВ в групі летермовіра в порівнянні з плацебо спостерігалися по 24-й тиждень.• Летермовір добре переносився реципієнтами ТГСК і мав профіль безпеки, який в цілому був аналогічний плацебо, без доказів мієлотоксичності, нефротоксичності або гепатотоксичності.• В цілому летермовір має сприятливий профіль співвідношення «користь/ризик».
--	--

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)



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

Додаток 30

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Двоетапне дослідження однобічної взаємодії між лікарськими засобами для визначення впливу багаторазових пероральних доз летермовіра на фармакокінетику циклоспорину і такролімусу у здорових дорослих жінок
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	З 25 травня 2016 року по 18 серпня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 14 Фактична: 14
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Частина 1: Основна: Визначити вплив летермовіра у рівноважному стані на ФК разової дози циклоспорину (наприклад, AUC _{0-last} , AUC ₀₋₁₂ , AUC ₀₋₂₄ , AUC _{0-∞} , C _{max} , C ₁₂ , C ₂₄ , CL/F, V _z /F, T _{max} , і уявний кінцевий період напіввиведення (t _{1/2})) у здорових жінок.

	<p>Вторинна:</p> <p>Оцінити безпеку і переносимість одночасного застосування летермовіра і циклоспорину у здорових жінок.</p> <p>Частина 2:</p> <p>Основна:</p> <p>Визначити вплив летермовіру у рівноважному стані на ФК разової дози такролімусу (наприклад, AUC_{0-last}, AUC₀₋₁₂, AUC₀₋₂₄, AUC_{0-∞}, C_{max}, C₁₂, C₂₄, CL/F, V_z/F, T_{max}, і уявний кінцевий t_{1/2} у здорових жінок.</p> <p>Вторинна:</p> <p>Оцінити безпеку і переносимість одночасного застосування летермовіра і такролімусу у здорових жінок.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження з відкритою етикеткою, що складається з двох частин, для оцінки впливу багаторазових пероральних доз летермовіра на фармакокінетику одноразової дози циклоспорину (частина 1) і такролімусу (частина 2) у 28 здорових дорослих жінок. Кожна частина включала 14 пацієток, і проводилася як двохетапне дослідження з фіксованою послідовністю. Частина дослідження проводилася одночасно.</p> <p>Частина 1: В день 1 періоду 1 застосовувалася разова пероральна доза циклоспорину 50 мг. В період 2 багаторазові пероральні дози 240 мг летермовіра застосовувалися один раз на добу (QD) протягом 11 днів поспіль зі спільним одноразовим пероральним прийманням циклоспорину 50 мг на 8-й день.</p> <p>Період вимивання становив 10 днів між дозою циклоспорину в періоді 1 і першою дозою летермовіра в періоді 2.</p> <p>Частина 2: У день 1 періоду 1 застосовувалася разова пероральна доза 5 мг такролімусу. У 2-му періоді багаторазові пероральні дози 480 мг летермовіра застосовували один раз на добу протягом 16 днів поспіль з одночасним разовим пероральним прийомом 5 мг такролімусу на 8-й день.</p> <p>Період вимивання становив 10 днів між дозою такролімусу в періоді 1 і першою дозою летермовіра в періоді 2.</p> <p><i>Відбір зразків ФК:</i> Інтенсивні зразки ФК були зібрані через 96 годин після приймання циклоспорину в дні 1 і 8 частини 1, через 24 години після приймання дози летермовіра в день 7 частини 1 і частини 2, і через 216 годин після приймання такролімусу в дні 1 та 8 частини 2.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У дослідженні мали право брати участь дорослі здорові жінки ≥ 19 і ≤ 55 років з індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ і $\leq 32,0$ кг/м² під час попереднього (скринінгового) візиту.</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Частина 1:	
	Тільки Циклоспорин	Разова пероральна доза 50 мг циклоспорину, що застосовується в день 1 періоду 1. N = 14
	Циклоспорин + Летермовір	Багаторазові пероральні дози 240 мг летермовіра QD застосовувалися в дні 1-11 з разовою пероральною дозою циклоспорину 50 мг, яку застосовували одночасно на 8 день періоду 2. N = 14
	Частина 2:	
	Тільки Такролімус	Разова пероральна доза 5 мг такролімусу, що застосовується в день 1 періоду 1, N = 14
	Такролімус + Летермовір	Багаторазові пероральні дози 480 мг летермовіра QD застосовувалися в дні 1-16 з разовою пероральною дозою 5 мг такролімусу, яку застосовували одночасно на 8 день періоду 2. N = 14
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується	
15. Супутня терапія	Супутніми препаратами були діфенгідрамін (n = 1 пацієнт), ацетамінофен (n = 2), декстроза плюс електроліти (n = 1), лоратадин (n = 1) і псіліум (n = 1).	
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кінцевими точками фармакокінетичних параметрів циклоспорину (частина 1) і такролімусу (частина 2) в цільній крові були AUC_{0-∞}, AUC₀₋₁₂, AUC₀₋₂₄, AUC_{0-last}, C_{max}, C₁₂, C₂₄, T_{max}, уявний кінцевий t_{1/2}, CL/F та Vz/F.</p> <p>Для летермовіра: Для кожної частини дослідження розраховували наступні кінцеві точки ФК параметра летермовіра в плазмі крові: AUC_t, C_{max}_{ss}, T_{max}_{ss} і уявний кінцевий t_{1/2}.</p> <p>Біоаналітичні методи: метод для циклоспорину A 55187AESH, метод для такролімусу 125034AFOR, і метод для летермовіру 1514-14.</p>	
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека і переносимість летермовіра з циклоспорином або такролімусом і без них оцінювалися за допомогою клінічної оцінки, включаючи НЯ, основні фізіологічні показники (ОФП), медичні огляди (МО), ЕКГ в 12 відведеннях і стандартні лабораторні випробування безпеки (гематологія, біохімія і аналіз сечі), які були отримані в заздалегідь визначені моменти часу протягом усього дослідження.</p>	
18. Статистичні методи	<p><i>ФК методи:</i> Частина 1: Лінійна модель зі змішаними ефектами, придатна для дизайну з двома частинами і з фіксованою послідовністю, була використана для оцінки основної гіпотези для AUC_{0-∞} і C_{max} циклоспорину в Частині 1. Модель включала умову фіксованого ефекту для лікування.</p>	

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

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

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

Методи безпеки:

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

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

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

Резюме характеристик досліджуваних (Частина 1)

	Загальні	
	N	(%)
Досліджувані в популяції	14	
Стать		
Жіноча		(100,0)
Вік (років)		
<18	0	(0,0)
18 - 55	14	(100,0)
>55	0	(0,0)
Середній	33,4	
SD	8,8	
Медіана	35,0	
Діапазон	10 - 45	
Раса		
Монголід	1	(7,1)
Негроїд або афроамериканець	2	(14,3)
Європеїд	11	(78,6)
Етнічна приналежність		
Латиноамериканець	12	(85,7)
Не латиноамериканець	2	(14,3)
Зріст (см)		
Середній	162,4	
Діапазон	148 - 180	
Вага (кг)		
Середній	69,5	
Діапазон	56,3 - 81,6	
ІМТ (кг/м²)		
Середній	26,4	
Діапазон	22,59 - 30,92	

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

Резюме характеристик досліджуваних (Частина 2)

	Загальні	
	N	(%)
Досліджувані в популяції	14	
Стать		
Жіноча	14	(100,0)
Вік (років)		
<18	0	(0,0)
18 - 55	14	(100,0)
>55	0	(0,0)
Середній	37,1	
SD	8,8	
Медіана	34,5	
Діапазон	26 - 54	
Раса		
Європеїд	14	(100,0)
Етнічна приналежність		
Латиноамериканець	12	(85,7)
Не латиноамериканець	2	(14,3)
Зріст (см)		
Середній	160,5	
Діапазон	152 - 173	
Вага (кг)		
Середній	67,2	
Діапазон	52,8 - 88,1	
ІМТ (кг/м²)		
Середній	26,1	
Діапазон	19,50 - 32,00	

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

20. Результати ефективності

Частина 1

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

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

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

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

Частина 2

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

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

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

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

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

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

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

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

[§] Медіана (мінімум, максимум), зазначена для T_{max}

[¶] У трьох (3) досліджуваних значення C₂₄ було нижче нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) після тільки циклоспорину, і тому ці значення C₂₄ були вказані як LLOQ/2. LLOQ = 2,00 нг/мл.

^{||} Середнє геометричне і геометричний відсоток коефіцієнта варіації, зазначені для уявного кінцевого t_{1/2}, CL/F і Vz/F.

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

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

Фармакокінетичні параметри такролімусу	Тільки такролімус			Такролімус + Летермовір			Такролімус + Летермовір / Тільки Такролімус		% псевдо CV для того ж самого досліджуваного [†]
	N	GM	95% ДІ	N [‡]	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	
AUC _{0-∞} [†] (нг*год/мл)	14	287	(231, 358)	13	697	(540, 899)	2,42	(2,04, 2,88)	24,7
AUC _{0-last} [†] (нг*год/мл)	14	273	(217, 343)	13	680	(525, 881)	2,49	(2,10, 2,97)	24,7
AUC ₀₋₁₂ [†] (нг*год/мл)	14	131	(108, 160)	13	276	(229, 334)	2,10	(1,81, 2,44)	21,4
AUC ₀₋₂₄ [†] (нг*год/мл)	14	173	(142, 211)	13	381	(308, 470)	2,20	(1,89, 2,57)	22,3
C _{max} [‡] (нг/мл)	14	32,9	(27,0, 40,0)	13	51,5	(44,2, 60,0)	1,57	(1,32, 1,86)	25,3
C ₁₂ [‡] (нг/мл)	14	4,25	(3,43, 5,28)	13	10,7	(8,22, 13,8)	2,50	(2,07, 3,02)	26,9
C ₂₄ [‡] (нг/мл)	14	2,73	(2,21, 3,37)	13	6,92	(5,19, 9,23)	2,53	(2,12, 3,03)	25,2
T _{max} [§] (год)	14	1,76	(1,00, 2,50)	13	3,00	(1,00, 5,00)			
Уявний кінцевий t _{1/2} (год)	14	30,84	14,8	13	36,78	16,4			
CL/F [¶] (л/год)	14	17,4	33,7	13	7,38	44,0			
V _z /F (л)	14	774	28,4	13	391	35,6			

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

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

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

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

[§] Медіана (мінімум, максимум), зазначена для T_{max}

^{||} Середні геометричне і геометричний відсоток коефіцієнта варіації, зазначені для уявного кінцевого t_{1/2}, CL/F і V_z/F.

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

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

21. Результати безпеки

Частина 1:

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

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

Частина 2:

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

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

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

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

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

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

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

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)

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



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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Випробування разової дози для оцінки впливу МК-8228 (летермовіра) на скоригований інтервал QT (QTc) у здорових дорослих добровольців
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного	3 09 грудня 2013 року по 20 березня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 38 Фактична: 33
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основні цілі:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Оцінити вплив надтерапевтичної дози МК-8228 на інтервал QTc. 2. Оцінити вплив прогнозованої клінічної дози МК-8228 на інтервал QTc. <p>Вторинні цілі:</p>

	<p>1. Продемонструвати чутливість цього аналізу QTc, використовуючи моксифлоксацин як позитивний контроль.</p> <p>2. Оцінити безпеку та переносимість МК-8228 після введення разової надтерапевтичної внутрішньовенної дози (960 мг) у здорових дорослих.</p> <p>Дослідницькі цілі:</p> <p>1. Описати зміни параметрів електрокардіограми (ЕКГ), включаючи тривалість в мілісекундах від початку зубця Р до початку деполіризації шлуночків (Q і R) (інтервал PR) і тривалість в мілісекундах між 2 піками R двох послідовних комплексів QRS (інтервали RR), тривалість QRS, морфологію зубця Т, наявність зубця U і оцінку викидів.</p> <p>2. Дослідити взаємозв'язок між фармакокінетикою та QTc.</p>	
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Одноцентрове рандомізоване 4-періодне перехресне дослідження з 8 послідовностями, призначене для оцінки ефекту разової внутрішньовенної (ВВ) інфузії МК-8228 (летермовіра) (960 мг ВВ надтерапевтична доза і 480 мг ВВ прогнозована клінічна доза) на тривалість в мілісекундах від початку зубця Q до кінця інтервалу зубця Т (QT) з коригуванням відповідно до частоти серцевих скорочень (QTc) у здорових жінок. Було набрано тридцять вісім (38) досліджуваних, що дозволило завершити дослідження не менше ніж 32 оцінюваним досліджуваним. Випробування було плацебо-контрольованим і подвійним сліпим по відношенню до МК-8228.</p> <p>Моксифлоксацин вводили як позитивний контроль з відкритою етикеткою.</p> <p>Запланована тривалість основної фази: 2 місяці.</p> <p>Запланована тривалість ввідної фази: не застосовується.</p> <p>Запланована тривалість фази продовження: не застосовується.</p>	
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі досліджувані	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікування А	Разова доза 960 мг ВВ МК-8228 (надтерапевтична доза) (N = 36).
	Лікування В	Разова доза 480 мг ВВ МК-8228 (прогнозована клінічна доза) (N = 35).
	Лікування С	Разова доза ВВ плацебо (N = 36)
	Лікування D	Разова пероральна доза моксифлоксацину (N = 36).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується	
15. Супутня терапія	Не застосовується	

16. Критерії оцінки ефективності	Вплив надтерапевтичної (960 мг ВВ) та прогнозованої клінічної (480 мг ВВ) доз МК-8228 на інтервал QTc
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища (НЯ), повторне вимірювання основних фізіологічних показників, лабораторні аналізи, медичний огляд, записи ЕКГ, оцінка тромбофлебіту, асоційованого з коротким периферичним катетером (SPCT) і, у разі необхідності, УЗД
18. Статистичні методи	<p>Статистичний оглядач використовував змішану модель для аналізу ефектів ΔQTcP і $\Delta\Delta$QTcP. Модель включає лікування як фіксований ефект, і вихідні значення як коваріату. Найбільша верхня межа двостороннього 90% ДІ для середніх відмінностей в $\Delta\Delta$QTcP між МК8228 480 мг внутрішньовенно і плацебо, і МК8228 960 мг внутрішньовенно і плацебо складають 4,8 мс і 7,5 мс, відповідно.</p> <p>Статистичний оглядач використовував ту ж статистичну модель для аналізу даних моксифлоксацину і плацебо, що і для аналізу даних QTc. Найбільший нескоригований 90% нижній довірчий інтервал становить 10,7 мс. З огляду на корекцію Бонферроні на множинні кінцеві точки, найбільший нижній довірчий інтервал становить 10,0 мс, що вказує на те, що в дослідженні можна було виявити ефект QTcP не менше 5 мс, пов'язаний з моксифлоксацином.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вихідні характеристики всіх досліджуваних відповідали критеріям включення/виключення, викладеним у протоколі клінічного випробування. Усі (100%) досліджуваних, які брали участь у випробуванні, були жінками.
20. Результати ефективності	<p>Основна гіпотеза Верхні межі 90% ДІ для справжньої середньої різниці від плацебо надтерапевтичної та прогнозованої клінічної доз МК-8228 опускалися нижче 10 мс у всі моменти часу, вказуючи на те, що ні надтерапевтична, ні прогнозована клінічна доза не подовжували інтервал QTc до статистично значущого ступеня.</p> <p>Вторинна гіпотеза Гіпотеза про те, що застосування моксифлоксацину пов'язане зі статистично значущим збільшенням інтервалу QTcP, була підтверджена, оскільки р-величини, отримані в усіх чотирьох оцінених точках часу, вказували на зміну QTc від вихідного рівня, що перевищувала 5 мс.</p>
21. Результати безпеки	З 38 включених досліджуваних 33 успішно завершили випробування згідно з протоколом. Не було смертей, лабораторних НЯ або явищ, що представляють клінічний інтерес; повідомлялося про дві вагітності і два СНЯ.

П'ять (5) випробовуваних передчасно вибули з дослідження або достроково завершили участь, в тому числі одна з них вибула через вагітність і подальше СНЯ. Про іншу вагітність повідомили тільки після завершення всіх процедур, пов'язаних з дослідженням. В цілому 31 випробувана повідомила про 98 ВЛНЯ, з яких 38 явищ вважали пов'язаними з досліджуванним препаратом. В цілому, кількість і частка випробовуваних, які повідомляють про ВЛНЯ, а також кількість явищ були порівнюваними між лікуваннями.

Загалом, приблизно 39% (38 з 98 явищ) зареєстрованих ВЛНЯ були пов'язані з досліджуванним препаратом. Більшість повідомлених ВЛНЯ були визнані легкими за важкістю (89 з 98 явищ), при цьому 7 явищ вважалися помірними (інфекція верхніх дихальних шляхів, головний біль [5 випадків] і нудота), а 2 явища - важкими.

ВЛНЯ, що зустрічаються найчастіше, в цілому відносились до системно-органного класу (СОК) Загальних порушень і реакцій в місці введення, причому найчастіше повідомленим ВЛНЯ була біль у місці введення внутрішньовенного катетера, 7 з 35 пацієток (20,0%) отримували 480 мг МК-8228 внутрішньовенно, 6 з 36 пацієток (16,7%) отримували 960 мг МК-8228 внутрішньовенно, 5 з 36 пацієток (13,9%) отримували плацебо, і 2 з 36 пацієток (5,6%) отримували пероральний моксифлоксацин.

Найчастіше повідомленими ВЛНЯ поза пероральним лікуванням моксифлоксацином у цьому СОК були біль у місці проколу судини (3 [8,3%] пацієтки) та гематома в місці проколу судини (2 [5,6%] пацієтки) під час відбору зразків ФК. Повідомлялося про головний біль під час усіх чотирьох процедур із порівнянною кількістю випадків між лікуваннями.

Під час дослідження не було клінічно значущих змін в клінічній хімії або параметрах аналізу сечі. У однієї пацієтки було виявлено єдину клінічно значущу зміну гематологічного параметра (низький рівень гемоглобіну в періоді 4 [до введення дози]), проте показник гемоглобіну нормалізувався після повторного аналізу на гемоглобін, і пацієтка успішно закінчила випробування.

Будь-якої залежної від лікування або дози тенденції не спостерігалось для жодного з клінічних біохімічних, гематологічних показників або параметрів аналізу сечі. Ніяких клінічно значущих взаємозв'язків між основними фізіологічними показниками, результатами медичного огляду і ЕКГ з лікуванням не спостерігалось.

	<p>Більшість відхилень від норми під час медичного огляді не вважалось клінічно значущим. Субшкали SPCT, включаючи еритему, ущільнення або припухлість, біль, пуповину, яка пальпується, гнійні виділення, болочість або тепло в місці введення, не були зареєстровані для більшості досліджуваних під час випробування (> 90% досліджуваних). Під час дослідження в жодній з досліджуваних не було діагностовано тромбофлебіт, і не було лікування від нього.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Одноразова надтерапевтична доза МК-8228 (960 мг ВВ) не подовжує інтервал QTc до клінічно значущого ступеня. Справжня середня різниця в зміні QTcP від вихідного рівня становить менше 10 мс для всіх точок часу. • Прогнозована разова клінічна доза МК-8228 (480 мг внутрішньовенно) не збільшує інтервал QTc до клінічно значущого ступеня. Справжня середня різниця в зміні QTcP від вихідного рівня складає менше 10 мс для всіх точок часу. • Разова доза моксифлоксацину 400 мг подовжувала інтервал QTcP як мінімум на 5 мс в порівнянні з плацебо. • Разові дози 960 мг МК-8228 внутрішньовенно, 480 мг МК-8228 внутрішньовенно і відповідні дози плацебо внутрішньовенно, а також разові пероральні дози 400 мг моксифлоксацину, використовувані під час цього випробування, добре переносилися здоровими дорослими жінками у віці від 18 до 45 років.

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)


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

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмБХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове дослідження з 2 частин для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики (А) одноразових зростаючих внутрішньовенних доз та (В) багаторазових внутрішньовенних доз летермовіра
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	з 17 липня 2012 року по 17 квітня 2013 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 52 Фактична: загалом 52 здорові жінки, Частина А: 40, Частина В: 12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Частина А (когорти 1-4 і 6)</u> Оцінити безпеку і переносимість летермовіра у здорових жінок після разового внутрішньовенного застосування зростаючих доз, які будуть оцінювати за: • аналізом профілю дозозалежних небажаних явищ (НЯ)

	<ul style="list-style-type: none"> • дослідженням впливу на інтервал QT/QTc за допомогою холтеровської електрокардіограми (ЕКГ) • аналізом фармакокінетики разової дози (ФК) • визначенням максимально переносимої дози (МПД). <p><u>Частина В (когорта 5)</u> Для оцінки безпеки та переносимості летермовіра у здорових жінок після багаторазового внутрішньовенного введення, які будуть оцінювати за:</p> <ul style="list-style-type: none"> • аналізом профілю небажаних явищ (НЯ) • дослідженням впливу на інтервал QT/QTc за допомогою холтеровської електрокардіограми (ЕКГ) • аналізом фармакокінетики разової дози і фармакокінетики в рівноважній концетрації (ФК)
11. Дизайн клінічного випробування	<p><u>Частина А (когорти 1-4 і 6)</u> Рандомізована, подвійна сліпа і контрольована плацебо: 6 досліджуваних, які отримували активний препарат, проти 2 досліджуваних, які отримували плацебо, на когорту; 5 когорт (когорта 6 додана суттєвою поправкою)</p> <p><u>Частина В (когорта 5)</u> Рандомізована, подвійна сліпа і контрольована плацебо: 8 досліджуваних, які отримували активний препарат, проти 4 досліджуваних, які отримували плацебо; 1 когорта.</p>
12. Основні критерії включення	Здорова жінка будь-якого етнічного походження, віком від 18 до 45 років з нормальною масою тіла (індекс маси тіла [ІМТ] від $\geq 18,0$ до $\leq 28,0$ кг/м ²); негативний тест на β -ХГЛ (хоріонічний гонадотропін людини) у сироватці крові та сечі під час скринінгу та на День -1, і яка готова використовувати вискоєфективні методи контролю народжуваності протягом участі у випробуваннях.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Розчин летермовіра (AIC090027) для внутрішньовенної інфузії, формула гідроксипропіл-β-циклодекстрину (HPβCD); розчин для внутрішньовенної інфузії, приготований розведенням в 0,9% розчині натрію хлориду з флаконів, що містять 240 мг летермовіра в 12 мл розчину (20 мг летермовіра/мл)</p> <p><u>Виробник:</u> Symbiosis Pharmaceutical Services (летермовір) V. Braun Melsungen AG (0.9% розчин натрію хлориду для розведення)</p> <p><u>Номер серії:</u> 12012</p> <p><u>Спосіб застосування:</u></p> <p><u>Частина А</u> Досліджувані отримували зростаючі дози летермовіра у вигляді разових безперервних внутрішньовенних інфузій, тривалість інфузії 30 хв. у когортах 1 і 2, та 60 хв. у когортах 3, 4 і 6:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Когорта 1: одна інфузія 120 мг летермовіра в 150 мл 0,9% розчину натрію хлориду • Когорта 2: одна інфузія 240 мг летермовіра в 150 мл 0,9% розчину натрію хлориду • Когорта 3: одна інфузія 480 мг летермовіра в 300 мл 0,9% розчину натрію хлориду • Когорта 4: одна інфузія 720 мг летермовіра в 300 мл 0,9% розчину натрію хлориду • Когорта 6: одна інфузія 960 мг летермовіра в 300 мл 0,9% розчину натрію хлориду <p>(крок збільшення дози, доданий суттєвою поправкою №. 1)</p> <p><i>Частина В</i></p> <p>Досліджувані отримали вісім внутрішньовенних інфузій по 240 мг летермовіра: одна «разова інфузія» в день 1, за якою слідували багаторазові щоденні інфузії протягом 7 днів (з 8 по 14 день участі в дослідженні), тривалість кожної інфузії 30 хв.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Когорта 5: 240 мг летермовіра в 150 мл 0,9% розчину натрію хлориду.
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Відповідний розчин плацебо для внутрішньовенної інфузії. <u>Виробник:</u> Symbiosis Pharmaceutical Services Ltd (плацебо) В. Braun Melsungen AG (0.9% розчин натрію хлориду для розведення) <u>Номер серії:</u> 12011 <u>Спосіб застосування:</u> як для досліджуваного продукту</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Фармакокінетика</p> <p><u>Частина А та Частина В. День 1</u></p> <p>Основні змінні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{0-∞}, AUC_{0-∞/D}, C_{max}, C_{max/D}, t_{max}, CL, V_d і MRT летермовіра в плазмі крові <p>Вторинні змінні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • λ_z, t_{1/2z}, AUC_{0-last} і AUC_{0-last/D} летермовіра в плазмі крові. • Пропорційність дозі оцінювали шляхом порівняння нормалізованих за дозою C_{max}, AUC_{0-∞} та AUC_{0-last} між когортами. Нормалізацію дози розраховували шляхом ділення відповідного параметра ФК на дозу. <p><u>Частина В, багаторазові дози День 8-14</u></p> <p>Основні змінні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{τ,ss}, AUC_{τ,ss/D}, C_{0h}, C_{min}, C_{min/D}, C_{ss,max} and C_{ss,max/D} летермовіра в плазмі крові в стані рівноважної концентрації. <p>Вторинні змінні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • t_{max}, C_{ss,av}, FI, λ_z, t_{1/2z}, CL, V_{ss}, MRT, RA(C_{max}) та RA(AUC) летермовіра в плазмі крові в стані рівноважної концентрації.

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека і переносимість</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальна переносимість • Природа, частота, тривалість, важкість, причинний зв'язок, серйозність НЕ • Клінічні лабораторні показники • Основні фізіологічні показники (кров'яний тиск, частота серцевих скорочень) • Стандартна ЕКГ на 12 відведень • Холтерівська ЕКГ • УЗД вен рук • Візуальна аналогова шкала (ВАШ) для оцінки болю в місці інфузії • Візуальна шкала інфузійного флебіту (ВІФ) для оцінки місцевої толерантності в місці інфузії.
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика</p> <p>Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі та отриманих фармакокінетичних параметрів лєтермовіра. Статистика включала розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (% CV), середнє геометричне, геометричний коефіцієнт варіації (% gCV), медіанне значення, мінімум і максимум. Дані про концентрацію в плазмі-час лєтермовіра представлені графічно для кожного окремого досліджуваного.</p> <p>Аналогічним чином представлені графіки профілів середня концентрація в плазмі-час і графіки комбінованих індивідуальних профілів концентрація в плазмі-час. Пропорційність дозі оцінювали графічно, порівнюючи індивідуальні нормалізовані за дозою значення C_{max}, $AUC_{0-\infty}$ і AUC_{0-last} між групами дозування, і статистично досліджували з використанням логарифмічно перетворених параметрів, що вводяться в ANOVA (дисперсійний аналіз).</p> <p>Для досліджуваних Когорти 5 досягнення рівноважних рівнів оцінювалося графічно шляхом нанесення мінімальних рівнів. Акумуляцію до рівноважних рівнів оцінювали описово, обчислюючи $RA(C_{max})$ і $RA(AUC)$. Залежність фармакокінетики лєтермовіра від часу оцінювалося описово шляхом розрахунку індивідуальних співвідношень $AUC_{0-\infty} / AUC_{t,ss}$. Акумуляція і залежність від часу представлені у вигляді діаграм розкиду.</p> <p>Безпека і переносимість</p> <p>Результати реєстрації НЯ, основних фізіологічних показників, ЕКГ з машинним зчитуванням в 12 і 1 відведеннях, пульсоксиметричного моніторингу, клінічних лабораторних досліджень, оцінки місцевої переносимості (з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ), візуальної шкали інфузійного флебіту (ВІФ) і ультразвукового сканування вен руки) і медичного огляду були перераховані за досліджуваними.</p>

	<p>Результати всіх когорт були відповідним чином проаналізовані за допомогою описової статистики. Небажані явища були перераховані з інформацією про початок, тривалість, частоту, важкості, серйозність, зв'язок з ДЛІЗ за оцінкою дослідника, результат і вжиті заходи. Були розраховані приблизні показники захворюваності, які вказують частку досліджуваних, у яких виникли побічні ефекти, по відношенню до загальної кількості досліджуваних, які зазнали експозиції.</p> <p><u>Аналіз холтерівської ЕКГ</u></p> <p>Дані холтерівської ЕКГ когорт 4, 5 і 6 були прочитані кардіологом. Кількісні параметри ЕКГ, отримані на основі стандартних ЕКГ в 12 відведеннях, включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середня частота серцевих скорочень (ЧСС, тільки для обраних комплексів QRST)) • Середні значення частоти пульсу (PR, тричі), QRS (тричі) і QT (тричі) інтервалів • Інтервал QT, скоригований за ЧСС за формулою Фрідерічі (QTcF тричі) • Середні значення QTcF <p>Для кожної кількісної змінної (ЧСС, PR, QRS, QT і QTcF) були розраховані середні значення триразових вимірювань ЕКГ в кожен момент часу.</p> <p>Узагальнено дані стандартних ЕКГ в 12 відведеннях. Параметри інтервалу представлені у вигляді описової статистики (середнє значення, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум) для кожної групи дозування і часу ЕКГ. Були об'єднані результати пацієнтів, які отримували плацебо. Крім того, були проаналізовані ЕКГ з акцентом на частоту і ступінь подовження QTcF, а також відхилення від вихідних значень для кожної групи дозування. Частоти для класів абсолютних значень і відмінностей від вихідного рівня представлені відповідно до класифікацій, визначених ІСН-E14. Результати відображаються в зведених таблицях з використанням кількості і відсотків.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Досліджувані обох частин випробування не мали суттєвих відмінностей по вихідним характеристикам при порівнянні пацієнтів, які отримували летермовір і плацебо, і пацієнтів в когортах з різними дозами. Середній вік (стандартне відхилення) становив 30,9 (7,8) років в Частині випробування А, і 34,6 (8,1) роки в Частині В.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Частина випробування А: когорти з 1 по 4 і 6, частина випробування В: когорта 5, доза в День 1</u></p>

Експозиція летермовіра (AUC0-last та AUC0-∞) продемонструвала тенденцію до збільшення, що перевищує пропорційне дозі, коли пацієнти отримували зростаючу разову внутрішньовенну дозу летермовіра від 120 до 960 мг. Середній кліренс зменшувався із збільшенням доз. Явного відхилення від пропорційності дози не спостерігалось для Cmax летермовіра (тривалість інфузії 30 хв. для доз 120 та 240 мг, 60 хв. для доз від 480 до 960 мг). Індивідуальні нормалізовані за дозою значення Cmax, як правило, були трохи вищими через 30 хвилин інфузій порівняно з 60 хвилинами інфузії, однак відмінності незначні.

Зміни [одиниці]*	Летермовір				
	120 мг	240 мг	480 мг	720 мг	960 мг
n	6	6	6	6	6
Cmax (нг/мл)	7,439 (1,353)	15,751 (3,412)	27,333 (4,423)	39,064 (3,060)	57,209 (7,617)
Tmax (год)	0,50 (0,50-0,50)	0,50 (0,50-0,50)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (0,75-1,00)
AUC0-last (нг*год/мл)	13,574 (3,803)	32,475 (7,412)	105,415 (21,37)	167,401 (24,08)	240,713 (50,371)
AUC0-∞ (нг*год/мл)	13,640 (3,824)	32,510 (7,274)	105,662 (21,37)	167,580 (24,08)	250,079 (59,152)
Vd (л)	158,5 (44,50)	124,3 (44,51)	86,91 (35,28)	74,08 (32,00)	79,07 (42,40)
CL (л/год)	0,417 (2,706)	7,065 (2,482)	4,707 (0,9807)	4,361 (0,5644)	4,042 (1,043)
MRT (год)	6,144 (1,842)	5,613 (1,222)	7,205 (1,700)	6,717 (1,072)	6,741 (1,212)
λz [1/год]	0,0246 (0,01036)	0,06578 (0,000723)	0,05708 (0,01530)	0,06612 (0,0213)	0,05870 (0,01837)
t1/2z (год)	12,19 (4,324)	10,77 (1,906)	13,05 (4,096)	11,56 (4,108)	12,94 (4,503)
Cmax/D (нг/мл/мг)	61,90 (11,27)	65,63 (14,63)	56,94 (9,215)	54,26 (4,251)	50,59 (7,934)
AUC0-last/D (год*нг/мл)	113,1 (31,69)	135,3 (38,66)	219,6 (44,44)	232,5 (32,37)	260,1 (61,84)
AUC0-∞/D (год*нг/мл)	113,7 (31,86)	135,5 (38,64)	220,1 (44,90)	232,8 (32,16)	260,5 (61,62)

* Дані являють собою середнє арифметичне (стандартне відхилення); наведені медіани для Tmax (діапазон, тобто, від мінімуму до максимуму)
Значення для когорти 5, 240 мг див. у наступній таблиці.
Джерело даних: Фармакокінетичний звіт від 09 травня 2014 р. : Таблиця 1

Частина випробування В: Когорта 5

Зміни [одиниці]*	Летермовір 240 мг	
	Після одної дози, День 1	Після кількох доз, День 14
n	8	5
C0h (нг/мл)	---	193,2 (86,23)
Cmin (нг/мл)	---	171,8 (59,59)
Cmax (нг/мл)	14,736 (1,207)	15,877 (1,949)
Tmax (год)	0,50 (0,50-0,50)	0,50 (0,50-0,50)
AUC0-last (нг*год/мл)	29,980 (5,409)	---
AUC0-∞ (нг*год/мл)	30,138 (5,477)	---
AUCst (нг*год/мл)	27,475 (4,441)	33,609 (6,725)
Css,av (нг/мл)	---	1,400 (280,4)
FI (%)	---	1,143 (189,9)
Vd (л)	192,7 (64,16)	---
Vss (л)	---	60,32 (26,69)
CL (л/год)	8,233 (1,722)	7,330 (1,314)
MRT (год)	7,312 (3,315)	8,364 (3,866)
λz [1/год]	0,04691 (0,01765)	0,03728 (0,02199)
t1/2z (год)	16,72 (6,270)	28,31 (23,78)
Cmax/D (нг/мл/мг)	61,38 (5,028)	---
AUC0-last/D (год*нг/мл)	124,9 (22,54)	---
AUC0-∞/D (год*нг/мл)	125,6 (22,82)	---
RA(AUC)	---	1,215 (0,3299)
RA(Cmax)	---	1,033 (0,09772)
RTdep	---	0,9255 (0,2053)

* Дані являють собою середнє арифметичне (стандартне відхилення); для Tmax наведено медіану (діапазон; тобто від мінімуму до максимуму)
^a Для одного з досліджуваних критеріїв для точного визначення λz не були виконані. Якщо виключити цього досліджуваного, середні значення ±SD для λz, t1/2z, Vss та MRT становили 0,04410 ± 0,01831 1/год., 18,11 ± 7,706 год., 52,16 ± 22,48 л та 6,889 ± 2,330 год., відповідно.
Джерело даних: Фармакокінетичний звіт від 09 травня 2014 р. : Таблиця 1 і Таблиця 2.

Після щоденного введення 240 мг протягом 7 днів акумуляція до рівноважної концентрації була помірною, з середніми показниками RA(AUC) = 1,22 і RA(Cmax) = 1,03 на 14-й день (тобто на 7-й день введення ДЛЗ). Рівноважні концентрації були досягнуті через 5 днів приймання летермовіра один раз на добу.

Середній уявний період напіввиведення (t1/2z) збільшувався при щоденному прийомі, однак варіабельність цього параметра була високою. Отже, спостережувані розбіжності слід інтерпретувати з обережністю. Не спостерігалось стійкої залежності експозиції летермовіра від часу.

21. Результати безпеки

В ході дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті або серйозних небажаних явищ, що виникли в зв'язку з лікуванням (ВЛНЯ). Жоден з випробовуваних не припинив участь через ВЛНЯ. Індивідуальні, групові або загальні критерії припинення прийому не виконувалися. Після блокування бази даних, майже через 3 місяці після контрольного відвідування, було зареєстроване одне серйозне небажане явище (СНЯ; рак молочної залози) у пацієнтки з когорти 6, яка отримувала плацебо. Дослідник вважав явище не пов'язаним з досліджуваним лікарським засобом (ДЛЗ). Пацієнтка відмовилася дати згоду на подальше спостереження за цим СНЯ. Частота виникнення ВЛНЯ за термінами переважного користування (ПТ) дана для Частини А і Частини В в наступних таблицях.

Коди відповідно до ПТ MedDRA 14.1	Летермовір							Плацебо n=10
	120 мг n=6	240 мг n=6	480 мг n=6	720 мг n=6	960 мг n=6	Загалом n=30		
	e* n (%)**	e* n (%)**	e* n (%)**	e* n (%)**	e* n (%)**	e* n (%)**	e* n (%)**	
Загалом пацієнтів з ВЛНЯ	9 4(66,7)	3 3(50,0)	10 4(66,7)	0 2(33,3)	17 5(83,3)	45 18(60,0)	8 5(50,0)	
Нудота	3 2(33,3)	—	—	—	1 1(16,7)	5 4(13,3)	1 1(10,0)	
Біль у місці пункції судини	1 1(16,7)	—	—	—	3 3(50,0)	4 4(13,3)	—	
Блювання	—	—	2 1(16,7)	1 1(16,7)	4 1(16,7)	6 2(6,7)	—	
Головний біль	—	—	4 2(33,3)	—	—	4 2(6,7)	2 1(10,0)	
Діарея	1 1(16,7)	1 1(16,7)	—	—	—	2 2(6,7)	—	
Запаморочення	—	1 1(16,7)	—	1 1(16,7)	—	2 2(6,7)	—	
Реакція у місці инфузії	1 1(16,7)	—	1 1(16,7)	—	—	2 2(6,7)	—	
Біль у нирі	1 1(16,7)	—	1 1(16,7)	—	—	2 2(6,7)	—	
Гематома у місці пункції судини	1 1(16,7)	—	—	—	1 1(16,7)	2 2(6,7)	—	
Реакція у місці пункції судини	—	—	1 1(16,7)	1 1(16,7)	—	2 2(6,7)	—	

*e = кількість явищ, n (%) = кількість (відсоток) досліджуваних, відсотки, розраховані для кожної групи дозування; Можливе більш ніж одне зауваження; джерело даних: Таблиця 14.3.2.3.2 Частина А; Популяція безпеки, n = 40

В частині А дослідження в цілому 45 ВЛНЯ мали місце у 18/30 (60%) пацієнтів, які отримували летермовір, і 8 ВЛНЯ у 5/10 (50%) суб'єктів, які отримували плацебо. Найбільша частота виникнення ВЛНЯ (5/6 [83,3%]) спостерігалась в групі 960 мг. Найбільш частими ВЛНЯ у пацієнтів, які отримували летермовір, були нудота, біль в місці пункції судини, блювота і головний біль. Найбільш частим ВЛНЯ у пацієнтів, які отримували плацебо, був головний біль. Сімнадцять (17) ПВЯП, пов'язаних з ДЛЗ, були зареєстровані у 8/30 (26,7%) тих, що лікувалися летермовіром, і 6 ПЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, у 4/10 (40%) пацієнтів, які отримували плацебо. Найбільш поширеними ПЛНЯ, пов'язаними з ДЛЗ, у досліджуваних, які отримували летермовір, були блювота (по 1 пацієнту в групі 480 мг і групі 960 мг), головний біль (2 пацієнта в групі 480 мг) і нудота (по 1 пацієнту в групі 120 мг і групі 960 мг).

У 3 досліджуваних, які отримували летермовір, були зареєстровані помірні ВЛНЯ: діарея, яку дослідник оцінив як малоймовірно пов'язану, у одного досліджуваного з групи 120 мг, головний біль (1 явище) і блювота (2 явища), кожне у одного досліджуваного з групи 480 мг, і всі розцінені як можливо пов'язані. Повідомлялося про п'ять важких ВЛНЯ у одного досліджуваного з групи, що одержував дозу 960 мг: нудота і 4 випадки блювоти (всі вони були оцінені як ймовірно пов'язані). Один досліджуваний з Частини А, який отримував плацебо, мав головний біль середньої тяжкості, який бул розцінений як можливо пов'язаний з ДЛЗ. Усі інші ВЛНЯ були слабкі за важкістю.

Коди відповідно до ІТТ MedDRA 14.1	Летермовір n = 8		Плацебо n = 4	
	e*	n (%)*	e*	n (%)*
Загалом пацієнтів з ВЛНЯ	15	6 (75.0)	5	2 (50.0)
Головний біль	3	3 (37.5)	—	—
Запаморочення	3	2 (25.0)	—	—

*e = кількість явищ, n (%) = кількість (відсоток) досліджуваних. Джерело даних: Таблиця 14.3.2.3.2 Частина В; Популяція безпеки. n = 12

У Частині випробування В 15 ВЛНЯ мали місце у 6/8 (75%) пацієнтів, які отримували летермовір, і 5 ВЛНЯ у 2/4 (50%) пацієнтів, які отримували плацебо; всі були помірної тяжкості.

Про вісім (8) пов'язаних з ДЛЗ ВЛНЯ повідомлялося у 5/8 (62,5%) пацієнтів, які отримували летермовір, і 4 пов'язаних з ДЛЗ ВЛНЯ у 2/4 (50%) пацієнтів, які отримували плацебо. Пов'язані з ДЛЗ ВЛНЯ, що виникають у більш ніж одного пацієнта, який одержував летермовір, включали головний біль (3 людини) і запаморочення (2 людини).

Місцева переносимість в місці внутрішньовенної інфузії оцінювалася за допомогою регулярних ультразвукових досліджень вен руки (сторонній фахівець), за візуальної аналогової шкали болю в місці інфузії, що оцінюється пацієнтом (ВАШ; максимально можливі значення = 100 мм), і за візуальною оцінкою інфузійного флебіту (ВІФ), проведеною дослідником, із значенням ВІФ ≥ 2 , що вказує на ранню стадію флебіту.

У Частині А максимальне збільшення SD \pm від вихідного рівня для оцінки за ВАШ склало $0,73 \pm 1,36$ мм у пацієнтів, які отримували летермовір, і $0,5 \pm 1,08$ мм у пацієнтів, які отримували плацебо. Оцінка 2 за ВІФ була зареєстрована для одного пацієнта після введення 120 мг летермовіра через 4 години після початку інфузії як частина легкої, можливо пов'язаної реакції в місці інфузії з тривалістю близько 4 днів (оцінка 1 за ВІФ на 4-й день / 72 години після введення дози, 0 в решту часу). Цей пацієнт повідомив про значення оцінки за ВАШ до 7 мм (оцінка 1 за ВАШ до введення дози, 4 мм через 4 години після введення дози, 7 мм через 6 годин після введення дози, 1 мм через 8 годин після введення дози, і 0 в інший час).

У частині В максимальне збільшення середнього значення \pm SD від вихідного показника оцінок за ВАШ становило $0,83 \pm 0,41$ мм у пацієнтів, які отримували летермовір, та $5,75 \pm 10,84$ мм у пацієнтів, які отримували плацебо. Оцінки за ВІФ становили 0 протягом усього дослідження, за винятком одного пацієнта з оцінкою 1 завжди, включаючи оцінку перед отриманням дози на 14 день.

Цей пацієнт повідомив про 2 реакції в місці інфузії: легке, можливо пов'язане ВЛНЯ, описане як «реакція в місці інфузії (почервоніння уздовж шляху лівої головної вени)», термін переважного застосування (ПТ) «еритема в місці інфузії», і легке, можливо пов'язане ВЛНЯ, описане як «реакція в місці інфузії (пальпується венозний канатик завдовжки 3 см в місці венопункції за напрямком головної вени зліва)», ПТ «реакція в місці інфузії».

Загалом, значення оцінок за ВАШ були невеликими для пацієнтів, які отримували летермовір, протягом усього дослідження, що вказувало на те, що біль у місці інфузії була мінімальною, якщо така взагалі була. Показники за ВІФ дорівнювали 0 (тобто «відсутні ознаки флебіту») для переважної більшості досліджуваних протягом усього випробування в обох частинах випробування. УЗД вен рук не виявило жодних клінічно значущих знахідок у частині А чи частині В.

Машинний аналіз ЕКГ в 12 відведеннях: більшість показань ЕКГ в 12 відведеннях у більшості досліджуваних завжди були нормальними. Одне клінічно значне явище (ПТ «атріовентрикулярна блокада першого ступеня») було зареєстровано для пацієнта X, що одержував плацебо, з когорти 4 в День 1, приблизно через 4 години після введення ДЛЗ. Було зареєстровано ВЛНЯ легкої інтенсивності, можливо, пов'язане з введенням ДЛЗ. У частині випробування А у жодного з пацієнтів значення QTcF не перевищувало 450 мс, а у 3 пацієнтів було збільшення QTcF в порівнянні з вихідним значенням між 30 і 60 мс (+52 мс для 1 пацієнта з групи 120 мг через 48 годин після введення дози, +40 мс для іншого пацієнта з групи 120 мг через 12 годин після введення дози, і +34 мс для 1 пацієнта з групи 960 мг наприкінці інфузії [через 1 годину після введення дози]). У Частині випробування В 2 пацієнта, які отримували летермовір, мали значення QTcF > 450 мс (457 мс через 48 годин після першої дози для 1 пацієнта, а також 456 мс через 12 годин і 453 мс через 72 години після першої дози для іншого пацієнта), і збільшення QTcF від вихідного рівня > 30 мс не спостерігалось жодного разу.

Кардіолог зробив аналіз потрібних ЕКГ в 12 відведеннях з безперервних записів холтеровської ЕКГ в когортах 4 (720 мг в/в разова доза), 5 (240 мг в / в багаторазові дози) і 6 (960 мг в/в разова доза): значень QTcF > 450 мс і змін QTcF від вихідного рівня > 30 мс не спостерігалось. Середня зміна QTcF від вихідного рівня з 1 до 4 годин після початку інфузії разової дози показало збільшення в групі 720 мг (максимальне середнє збільшення на + 10,7 мс через 2 години після введення дози) і в групі 960 мг (максимальне середнє збільшення +8,4 мс через 1 годину 30 хвилин після введення дози).

	<p>Через невеликого розміру вибірку, відсутність перехресного дизайну і узгоджених за часом вихідних даних неможливо оцінити, чи відображають ці зміни спонтанну варіабельність QTcF або ефект, пов'язаний з лікуванням. Ніякого впливу на інші інтервали ЕКГ і на морфологію ЕКГ не спостерігалось.</p> <p><u>Інші оцінки безпеки:</u> Клінічно значущих змін лабораторних показників і основних фізіологічних показників, можливо пов'язаних з летермовіром, не спостерігалось. Зміни, що спостерігаються при медичному огляді, були пов'язані з НЯ, але всі вони були оцінені як клінічно незначущі. Одна клінічно значуща зміна основних фізіологічних показників (систолический артеріальний тиск = 94 мм рт.ст.) була у пацієнта, який одержував плацебо.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Після разових внутрішньовенних доз від 120 до 960 мг летермовіра з хімічною формулою HPβCD спостерігалася тенденція до перевищуючого пропорційне дозі збільшення зі збільшенням дози для експозиції летермовіра (AUC_{0-last} і AUC_{0-∞}), в той час як кліренс зменшувався. Для C_{max} летермовіра явних відхилень від пропорційності дозі не спостерігалось. • Акумуляція під час введення 240 мг летермовіра один раз на добу протягом 7 днів була невеликою із середнім значенням RA (AUC) 1,22 та середнім значенням RA(C_{max}) 1,03. • Середній кінцевий період напіввиведення (t_{1/2z}) збільшився при повторному щоденному введенні, хоча варіабельність цього параметра була високою. <p><u>Безпека та переносимість</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Разові внутрішньовенні інфузії до 960 мг та внутрішньовенні інфузії 240 мг один раз на добу протягом одного тижня летермовіра з хімічною формулою HPβCD були безпечними та добре переносились у групі здорових добровольців, які брали участь у цьому дослідженні. • Смертей не було, і жоден пацієнт не вибув через ВЛНЯ. Повідомлялося про п'ять ймовірно пов'язаних важких ВЛНЯ у одного пацієнта після введення одноразової дози 960 мг летермовіра (нудота і 4 випадки блювоти). Одне не пов'язане СНЯ відбулося у пацієнта, який одержував плацебо. • При внутрішньовенному введенні летермовіра з використанням хімічної формули HPβCD було виявлено кілька небажаних явищ, пов'язаних з місцем інфузії, всі помірної тяжкості. УЗД вен руки не виявило клінічно значущих результатів. • Дослідницький аналіз ЕКГ в 12 відведеннях вказує на збільшення середньої зміни QTcF в порівнянні з вихідним рівнем в період від 1 до 4 годин після початку інфузії до +10,7 мс в групі 720 мг, і до +8,4 мс в групі 960 мг. Через невеликий розмір вибірки, відсутність перехресного дизайну і узгоджених за часом вихідних даних неможливо оцінити, чи відображають ці зміни спонтанну варіабельність QTcF або ефект, пов'язаний з лікуванням.

	<ul style="list-style-type: none">• Відповідних змін у клінічних лабораторних аналізах, результатах медичних оглядів та основних фізіологічних показниках не спостерігалось.• У цьому дослідженні не було досягнуто максимальної переносимої дози.
--	---

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)


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

Додаток 30

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмБХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове нерандомізоване дослідження з відкритою етикеткою з вивчення фармакокінетики, безпеки і переносимості багаторазових пероральних доз 120 мг летермовіра один раз на добу у чоловіків і жінок з помірною і тяжкою нирковою недостатністю порівняно зі здоровими досліджуваними чоловічої і жіночої статі.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного	з 30 жовтня 2012 року по 07 травня 2013 року
8. Країни, де проводилося клінічне	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 здорових досліджуваних і досліджуваних з нирковою недостатністю. Фактична: 24 здорових досліджуваних і досліджуваних з нирковою недостатністю.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Головна ціль</u> Дослідити вплив ниркової недостатності на фармакокінетику багаторазових пероральних доз летермовіра 120 мг один раз на добу. <u>Вторинні цілі</u> Дослідити безпеку та переносимість летермовіра.

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове нерандомізоване дослідження з відкритою етикеткою множинних пероральних доз в 3 групах ниркової функції (здорові досліджувані і досліджувані з помірною і тяжкою нирковою недостатністю)
12. Основні критерії включення	Дорослі чоловіки і жінки європейської раси, здорові і які мають ниркову недостатність, у віці від 50 до 79 років (включно) з масою тіла >55,0 кг і індексом маси тіла $\geq 18,0$ і $\leq 34,0$ кг/м ²
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Летермовір: таблетки 120 мг Доза: 120 мг летермовіра один раз на добу Спосіб застосування: пероральний Серія (і): 4709001T Досліджувані отримували пероральні дози 120 мг летермовіра один раз на добу вранці протягом 8 днів (Дні 1 - 8)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Досліджувані з нирковою недостатністю продовжували приймати ліки, необхідні для лікування основного захворювання. У дні фармакокінетичного профілю препарат приймали через 2 години після введення досліджуваного препарату. У всі інші дні лікування препарат приймали через 1 годину після приймання досліджуваного препарату. Однак не дозволялося приймати супутні ліки, які могли б вплинути на лікування летермовіром.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <p>Основні змінні</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{x,ss} і C_{ss,max} летермовіра в плазмі крові (загальний та незв'язаний) • Вплив помірної ниркової недостатності: точкова оцінка і 90% довірчі інтервали (ДІ) для випробування (120 мг летермовіра у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю з групи 2) у вигляді процентної частки від еталону (120 мг летермовіра у здорових досліджуваних групи 1) для AUC_{x,ss} і C_{ss,max}. • Вплив тяжкої ниркової недостатності: точкова оцінка і 90% довірчі інтервали (ДІ) для випробування (120 мг летермовіра у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю в групі 3) у вигляді процентної частки від еталону (120 мг летермовіра у здорових досліджуваних групи 1) для AUC_{x,ss} і C_{ss,max}. <p>Вторинні змінні</p> <ul style="list-style-type: none"> • C_{min}, C_{ss,av} (загальний та незв'язаний), t_{max}, λ_z, t_{1/2z}, F_l, CL/F, V_z/F, V_{ss}/F, MRT летермовіра в плазмі крові

	<ul style="list-style-type: none"> • C₀h летермовіра в плазмі в Дні 5-8 (V_z/F додали згодом до вихідних вторинних змінних, оскільки V_{ss}/F не вдалося точно визначити в некомпартментній моделі). <p>Вищевказані параметри були розраховані як для загального, так і для незв'язаного летермовіра. Концентрації незв'язаного летермовіра розраховували шляхом коригування загального летермовіра на незв'язану фракцію, яку визначали в День 8, через 1,5 години після введення дози.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Характер, частота, час щодо дозування, тривалість, тяжкість, серйозність, результат, причинний зв'язок і лікування небажаних явищ, включаючи дії, вжиті з досліджуваним лікарським засобом • Клінічні лабораторні показники • Основні фізіологічні показники (кров'яний тиск, частота серцевих скорочень) • Стандартна ЕКГ на 12 відведень • Медичний огляд
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетика:</u> Дані "концентрація-час" представлені графічно. Описова статистика розраховувалася для концентрацій летермовіра в плазмі крові в кожен момент часу і для отриманих фармакокінетичних параметрів. Статистика включає розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, середнє геометричне, медіанне значення, мінімум і максимум.</p> <p>Статистичний аналіз проводився для основних фармакокінетичних параметрів, AUC_{0-∞} і C_{ss,max} (загальний і незв'язаний) летермовіра, порівнюючи досліджуваних з помірною нирковою недостатністю (випробування 1) і тяжкою нирковою недостатністю (випробування 2) зі здоровими досліджуваними (еталон), з логарифмічно перетвореними параметрами. Середні значення найменших квадратів (LSmeans) основних параметрів для кожної групи оцінювалися за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами, при якій функція нирок враховувалася як фіксований ефект, а досліджуваний як випадковий ефект. 90% довірчий інтервал (ДІ) був побудований навколо різниці між LSmeans випробування і еталона.</p> <p><u>Безпека:</u> Дані щодо безпеки були перераховані індивідуально і, за необхідності, підсумовані з описовою статистикою.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загалом в дослідженні взяли участь 24 пацієнта, всі представники європеїдної раси, 14 (58,3%) чоловіків і 10 (41,1%) жінок у віці від 51,0 до 76,0 років, середній вік був вище в групі з помірною нирковою недостатністю (72,5 року)</p>

	в порівнянні з групою здорових досліджуваних (63,8 року) або групою з тяжкою нирковою недостатністю (63,9 року).			
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати: Фармакокінетичні результати загального летермовіра після приймання летермовіра у дозі 120 мг на добу протягом 8 днів (День 8)			
	Параметр ФК	Здорові	Ниркова недостатність	
		N=8	Помірна N=8	Тяжка N=8
	Середнє значення (SD), tmax: медіана [діапазон]			
	Css,max, нг/мл	2614 (1042)	3301 (1670)	2714 (929.9)
	Tmax, год	1.50 (1.00 2.50)	1.51(1.00 2.00)	1.75 (1.00 4.00)
	AUCt,ss, нг.год/мл	11,413 (3194)	22,694 (9944)	21,013 (17919)
	Css,av, нг/мл	475.5 (133.1)	945.6(414.3)	875.4 (746.7)
	t1/2z, год	16.21 (7.705)	25.95 (15.83)	21.69 (9.295)
	CL/F, л/год	11.25 (3.090)	6.024(2.119)	9.929 (7.124)
	Vz/F, л	261.4 (148.2)	222.8 (142.4)	314.3 (308.9)
	Відношення LSMеans (90% ДІ), %			
			Випробування 1 порівняно з еталоном 8 порівняно з 8	Випробування 2 порівняно з еталоном 8 порівняно з 8
	Css,max, нг/мл		125.33 (86.54 - 181.50)	106.11 (74.71 -150.50)
AUCt,ss, нг.год/мл		191.79 (142.58 - 257.98)	142.02 (83.10 - 242.71)	
Vss/F не вдалося точно визначити				
<p>Для досліджуваних з помірною нирковою недостатністю середні [90% ДІ] AUCt,ss і Css,max загального летермовіра були в 1,92 [1,432,58] і 1,25 [0,87-1,82] рази вище, ніж у здорових досліджуваних, відповідно. Для досліджуваних з тяжкою нирковою недостатністю середні [90% ДІ] AUCt,ss і Css,max загального летермовіра були в 1,42 [0,83-2,43] і 1,06 [0,75-1,51] рази вище, ніж у здорових досліджуваних, відповідно.</p> <p>Частка незв'язаного летермовіра була трохи вище у пацієнтів з нирковою недостатністю порівняно зі здоровими людьми. Для досліджуваних з помірною нирковою недостатністю середні [90% ДІ] AUCt,ss і Css,max незв'язаного летермовіра були в 2,15 [1,59-2,91] і 1,41 [0,98-2,01] рази вище, ніж у здорових досліджуваних, відповідно. Для досліджуваних з тяжкою нирковою недостатністю середні [90% ДІ] AUCt,ss і Css,max незв'язаного летермовіра були в 1,81 [1,05-3,12] і 1,35 [0,961,90] рази вище, ніж у здорових досліджуваних, відповідно. 90% ДІ вищезазначених співвідношень були в цілому широкими, особливо для порівняння тяжкої ниркової недостатності з нормальною функцією нирок для AUCt,ss (через відносно високу варіабельність AUCt,ss між досліджуваними в групі з тяжкою нирковою недостатністю). Отже, масштаби спостережуваних розходжень слід інтерпретувати з обережністю.</p>				

	<p>Фармакокінетичні результати нез'язаного летермовіра після приймання летермовіра в дозі 120 мг на добу протягом 8 днів (День 8)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр ФК</th> <th rowspan="2">Здорові N=8</th> <th colspan="2">Ниркова недостатність</th> </tr> <tr> <th>Помірна N=8</th> <th>Тяжка N=8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Середнє значення (SD)</td> </tr> <tr> <td>Css,max, нез'язаний нг/мл</td> <td>24.20 (8.652)</td> <td>34.01 (15.50)</td> <td>32.07 (11.34)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{t,ss}, нез'язаний нг.год/мл</td> <td>107.8 (36.38)</td> <td>234.3 (93.32)</td> <td>253.2 (238.4)</td> </tr> <tr> <td>Css,av, нез'язаний нг/мл</td> <td>4.492 (1.516)</td> <td>9.764 (3.888)</td> <td>10.55 (9.934)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Відношення LSMеans (90% ДІ), %</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Випробування 1 порівняно з еталоном 8 порівняно з 8</td> <td>Випробування 2 порівняно з еталоном 8 порівняно з 8</td> </tr> <tr> <td>Css,max, нг/мл</td> <td></td> <td>140.50 (98.41 - 200.60)</td> <td>134.90 (95.85 - 189.86)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{t,ss}, нг.год/мл</td> <td></td> <td>215.00 (158.77 - 291.14)</td> <td>180.56 (104.48 - 312.06)</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр ФК	Здорові N=8	Ниркова недостатність		Помірна N=8	Тяжка N=8	Середнє значення (SD)				Css,max, нез'язаний нг/мл	24.20 (8.652)	34.01 (15.50)	32.07 (11.34)	AUC _{t,ss} , нез'язаний нг.год/мл	107.8 (36.38)	234.3 (93.32)	253.2 (238.4)	Css,av, нез'язаний нг/мл	4.492 (1.516)	9.764 (3.888)	10.55 (9.934)	Відношення LSMеans (90% ДІ), %						Випробування 1 порівняно з еталоном 8 порівняно з 8	Випробування 2 порівняно з еталоном 8 порівняно з 8	Css,max, нг/мл		140.50 (98.41 - 200.60)	134.90 (95.85 - 189.86)	AUC _{t,ss} , нг.год/мл		215.00 (158.77 - 291.14)	180.56 (104.48 - 312.06)
Параметр ФК	Здорові N=8			Ниркова недостатність																																			
		Помірна N=8	Тяжка N=8																																				
Середнє значення (SD)																																							
Css,max, нез'язаний нг/мл	24.20 (8.652)	34.01 (15.50)	32.07 (11.34)																																				
AUC _{t,ss} , нез'язаний нг.год/мл	107.8 (36.38)	234.3 (93.32)	253.2 (238.4)																																				
Css,av, нез'язаний нг/мл	4.492 (1.516)	9.764 (3.888)	10.55 (9.934)																																				
Відношення LSMеans (90% ДІ), %																																							
		Випробування 1 порівняно з еталоном 8 порівняно з 8	Випробування 2 порівняно з еталоном 8 порівняно з 8																																				
Css,max, нг/мл		140.50 (98.41 - 200.60)	134.90 (95.85 - 189.86)																																				
AUC _{t,ss} , нг.год/мл		215.00 (158.77 - 291.14)	180.56 (104.48 - 312.06)																																				
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Всього в дослідження були включені 24 пацієнта (8 без ниркової недостатності, 8 з помірною нирковою недостатністю, і 8 з тяжкою нирковою недостатністю), які отримували 120 мг летермовіра на добу протягом 8 днів, в результаті чого загальна кумулятивна експозиція склала 960 мг летермовіра на людину .</p> <p>Всього було зареєстровано 3 ВЛНЯ для 2 досліджуваних (1 з помірною нирковою недостатністю, 1 з тяжкою нирковою недостатністю). Жоден пацієнт не припинив курс лікування через ВЛНЯ, і жодні ВЛНЯ не вважалися пов'язаними з ДЛЗ. Повідомлялося про одне ВЛСНЯ периферичної ішемії в групі з тяжкою нирковою недостатністю, явище, як повідомлялося, пройшло, і не вважалось пов'язаним з ДЛЗ. ВЛСНЯ вперше було зареєстроване через 14 днів після першої дози, через 7 днів після останньої дози летермовіра як важке несерйозне ВЛНЯ, і клас був підвищений до важкого СНЯ через 2 дня. Повідомлялося, що явище пройшло через 8 днів після початку захворювання.</p> <p>Базові відмінності в лабораторних параметрах безпеки відповідали відмінностям в клінічному статусі між здоровими досліджуваними і досліджуваними з помірною або тяжкою нирковою недостатністю.</p> <p>Жодних тенденцій в зміні лабораторних параметрів безпеки, основних фізіологічних показників, результатів ЕКГ або медичного огляду в порівнянні з вихідним рівнем не було виявлено ні в одній групі досліджуваних. У досліджуваних чоловічої статі контролювали тестикулярна функцію (ЛГ, ФСГ, інгібін В, тестостерон). Ніяких клінічно значущих змін в середніх рівнях гормонів від вихідного рівня після випробування не було виявлено ні для однієї з груп досліджуваних.</p>																																						
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><i>Фармакокінетика:</i></p> <p>Для досліджуваних з помірною нирковою недостатністю середні [90% ДІ] AUC_{t,ss} і C_{ss,max} загального летермовіра були в 1,92 [1,432,58] і 1,25 [0,87-1,82] рази вище, ніж у здорових досліджуваних, відповідно. Для досліджуваних з тяжкою нирковою недостатністю середні [90% ДІ] AUC_{t,ss} і C_{ss,max} загального летермовіра були в 1,42 [0,83-2,43] і 1,06 [0,75-1,51] рази вище, ніж у здорових досліджуваних, відповідно.</p>																																						

	<p><i>Безпека:</i> Багаторазові пероральні дози 120 мг летермовіра один раз на добу були в цілому безпечними, і добре переносилися групою здорових добровольців і досліджуваних з помірною і тяжкою нирковою недостатністю в цьому дослідженні.</p>
--	---

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.



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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмБХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, просте сліпе, плацебо-контрольоване дослідження групового порівняння зі збільшенням дози у здорових чоловіків для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики ВАУ 73-6327 після разових пероральних доз. ВАУ 73-6327 / 011696
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 21 грудня 2005 року по 12 вересня 2006 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 53 Фактична: 52
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Основна мета: безпека та переносимість ВАУ 736327 у вигляді разової пероральної дози у здорових досліджуваних чоловічої статі. • Вторинна мета: фармакокінетика ВАУ 73-6327 та його метаболітів (дослідницька).

11. Дизайн клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • З одним центром • Рандомізоване • Плацебо-контрольоване • Просте сліпе (односторонньо сліпе) • Ескалація разової дози • Дизайн з паралельними групами
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки європеїдної раси у віці від 18 до 45 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ВАУ 73-6327 порошок 50 мг, номер серії: VX023F4, номер розробки: 001 (розчин для перорального застосування) ВАУ 73-6327, таблетка 20 мг, номер серії: VY0284S; Номер розробки: 009. Тривалість лікування: приймання разової дози.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Розчин плацебо 30 мл на основі ПЕГ, пероральне приймання. Серійний номер нефасованого препарату: VX01NA4, номер розробки: 001. ВАУ 73-6327 таблетка плацебо 20 мг; пероральне приймання. Серійний номер нефасованого препарату: VX0297B, номер розробки: 909.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> - Основні параметри: AUC, AUC/D, C_{max}, C_{max}/D, t_{max}, і t_{1/2} для ВАУ 73-6327. - Вторинні параметри: AUC_{norm}, AUC(0-t_n), AUC(0-t_n)_{norm}, C_{max, norm}, MRT, CL/f, Vz/f, A_{exp} і CLR для ВАУ 73-6327. - Інші параметри: %AUC(t_n-∞), вказує кінцевий.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: основні фізіологічні показники, ЕКГ, лабораторні параметри (гематологія, клінічна хімія, аналіз сечі), скринінг на ліки, небажані явища.</p>
18. Статистичні методи	<p>У цьому попередньому дослідженні демографічні дані та дані про безпеку були описані в зведених таблицях і графіках.</p> <p>Курси «концентрація-час» в плазмі крові, слині і сечі для ВАУ 73-6327 були підсумовані з поділом за лікуванням. Для кожної точки вибірки були розраховані наступні статистичні дані: середнє арифметичне, стандартне відхилення і коефіцієнт варіації (CV), геометричне середнє, геометричне стандартне відхилення (повторно перетворене стандартне відхилення логарифмів) та CV, мінімальне, медіанне, максимальне значення, і кількість вимірювань.</p>

	<p>Середні значення в будь-який час розраховувалися тільки в тому випадку, якщо принаймні 2/3 індивідуальних даних були оцінені, і були вище нижньої межі кількісної оцінки (LLOQ). Для розрахунку середнього значення точка даних нижче LLOQ була замінена на половину цієї межі.</p> <p>У таблицях, що показують середні значення, де значення нижче LLOQ були включені в розрахунок середніх значень, ці середні значення були відзначені.</p> <p>Графік залежності індивідуальної та середньої концентрації в плазмі від часу будували за дозами з використанням як лінійної, так і напівлогарифмічної шкали.</p> <p>Кількість препарату, що виділяється з сечею, було графічно проілюстровано з поділом за лікуванням для кожного інтервалу відбору зразків.</p> <p>Фармакокінетичні характеристики (без t_{max}) були узагальнені за статистикою, згаданою вище. t_{max} було описано з використанням мінімуму, максимуму та медіани, а також підрахунку частоти.</p> <p>Параметри фармакокінетики характеристик AUC_{norm}, AUC/D, C_{max}, $norm$, C_{max}/D і CL/f були проаналізовані з урахуванням логарифмічно нормального розподілених даних. Для дослідження пропорційності дозі без будь-яких припущень про форму взаємозв'язку між дозою і цими фармакокінетичними характеристиками, аналіз ANOVA (включаючи фактор «лікування») був виконаний на логарифмічно перетворених значеннях AUC_{norm}, AUC/D, C_{max}, $norm$, C_{max}/D і CL/f з рівнем значущості $\alpha = 0,05$.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>53 здорових чоловіків (середній вік 30,0 років, діапазон 20-45 років) були включені в дослідження і рандомізовані в 1 з груп лікування. 1 учасник вибув з дослідження до приймання будь-якого досліджуваного препарату через небажане явище. Всі інші 52 учасники завершили дослідження. Всі 52 учасники, які одержували досліджуваний препарат, підходили для аналізу фармакокінетики і безпеки.</p>

20. Результати ефективності

Резюме фармакокінетики:

Розчин: після введення рідкої форми препарату концентрація в плазмі крові підвищувалася швидко, з t_{max} від 0,75 до 1,5 год. для всіх учасників. На етапі збільшення дози перорального розчину все криві залежності концентрації в плазмі від часу були паралельні одна одній. Варіабельність параметрів РК зменшувалася зі збільшенням доз (від помірної при 5 мг до низької при 80 мг). Відносини AUC і C_{max} мали тенденцію збільшуватися більш ніж пропорційно дозі зі збільшенням доз при порівнянні кроку дози 5 мг і 80 мг).

Загальний статистичний аналіз показав, що AUC_{norm} і $C_{max, norm}$ збільшуються в 1,75 і 1,86 рази, відповідно, при порівнянні розчину 5 мг з розчином 80 мг, що вказує на перевищуючу пропорційну дозі фармакокінетику при збільшенні доз.

Таблетки: після прийому таблеток концентрація в плазмі також швидко зростала (порівняно з пероральним розчином); проте спостерігалася більш висока варіабельність (t_{max} від 1,0 до 2,5 год) через часовий лаг. Фармакокінетична поведінка пероральної таблетованої форми в дозі 80 мг була порівняна з пероральним розчином з еквівалентною експозицією (AUC, C_{max} , $t_{1/2}$ і t_{max}) з аналогічною варіабельністю.

Невеликі кількості ВАУ 73-6327 з'являлися в слині, і збільшувалися в залежності від дози при порівнянні доз 80 мг і 120 мг, що вводяться в вигляді таблеток.

Фармакокінетика ВАУ 73-6327 перебувала в прогнозованому діапазоні з тенденцією до непропорційного збільшення зі збільшенням доз, і демонструвала помірну або низьку варіабельність між учасниками. Середній період напіввиведення з плазми коливався від 7,5 до 11,4 год. Непропорційне збільшення експозиції, як правило, тривало при прийманні таблетки в дозі 120 мг. Експозиція збільшилася в 1,26 рази (AUC_{norm}) і 1,12 рази ($C_{max, norm}$) при порівнянні таблетки 120 мг з таблеткою 80 мг.

Таблиця 2-2: Фармакокінетичні параметри ВАУ 73-5327 в плазмі крові після разового перорального приймання ВАУ 73-6327, розчину 5,10, 20, 40 і 80 мг і таблеток 80 і 120 мг (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n = 40)					
Параметр	Од.	Розчин 5 мг n=6	Розчин 10 мг n=5	Розчин 20 мг n=6	Розчин 40 мг n=6
AUC	мкг*год/л	164.2/52.8 (92.22-307.8)	408.3/38.0 (252.9-569.6)	880.6/23.1 (659.1-1277)	2089/17.2 (1732-2789)
AUC _{поп}	кг*год/л	2.917/52.1 (1.361-4.754)	3.090/33.0 (2.090-4.284)	3.035/30.5 (3.195-7.123)	3.988/19.0 (3.000-5.359)
AUC/D	год/л	0.03279/52.9 (0.01839- 0.00174)	0.04053/38.0 (0.02518- 0.05030)	0.04425/23.1 (0.03294- 0.06300)	0.05216/17.1 (0.04330- 0.06900)
AUC(0-t _n)	мкг*год/л	161.5/54.2 (80.44-306.7)	404.0/37.8 (249.8-563.6)	882.1/23.1 (656.7-1273)	2052/18.8 (1653-2705)
AUC _{норм} (0-t _n)	кг*год/л	2.809/53.6 (1.320-4.736)	3.004/33.4 (2.064-4.239)	3.615/30.0 (3.184-7.102)	3.917/19.9 (3.053-5.313)
C _{max}	мкг/л	42.25/51.7 (23.27-87.45)	111.0/27.0 (85.19-151.9)	229.4/21.0 (103.2-283.8)	607.9/26.6 (421.8-847.9)
C _{max,поп}	кг/л	0.7504/44.1 (0.4681-1.351)	0.8462/27.0 (0.6902-1.142)	1.018/22.7 (0.7910-1.495)	1.161/10.4 (0.9491-1.402)
C _{max} /D	л/л	0.008435/51.8 (0.004642- 0.01754)	0.01107/20.9 (0.008482- 0.01503)	0.01145/21.6 (0.008155- 0.01418)	0.01518/20.6 (0.01055- 0.02118)
t _{1/2}	год	7.496-41.7 (4.655-14.44)	11.02/17.7 (9.700-14.98)	8.396/21.2 (6.719-10.43)	11.42/67.8 (6.407-36.18)
MRT	год	6.607/13.6 (5.863-8.424)	7.030/22.2 (5.225-9.503)	6.896/16.6 (5.532-8.442)	8.090/53.2 (5.247-19.76)
Vz/f	л	329.8/85.5 (158.0-1133)	392.5/32.4 (275.5-570.5)	273.8/23.0 (202.2-302.7)	315.7/75.2 (181.2-1154)
CL/f	л/год	30.49/52.9 (10.20-54.37)	24.68/38.0 (17.74-39.72)	22.60/23.1 (15.72-30.30)	19.17/17.1 (14.37-23.10)
T _{max} *	год	1.000 (1.000-1.000)	1.00D (1.000-1.500)	1.000 (0.7500-1.000)	1.000 (0.7500-1.500)
Продовження таблиці					
Таблиця 2-2 (продовження): Фармакокінетичні параметри ВАУ 73-5327 в плазмі крові після разового перорального приймання ВАУ 73-6327, розчину 5,10, 20, 40 і 80 мг і таблеток 80 і 120 мг (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n = 40)					
Параметр	Од.	Розчин 80 мг n=5	Таблетки 80 мг n=6	Таблетки 120 мг n=6	
AUC	мкг*год/л	5367/20.5 (3667-7128)	5450/27.4 (4282-8908)	10040/24.1 (7109-12400)	
AUC _{поп}	кг*год/л	5.102/27.7 (3.664-6.493)	5.600/25.4 (4.337-8.908)	7.059/28.3 (5.002-10.91)	
AUC/D	год/л	0.06700/29.4 (0.04580-0.08894)	0.06813/27.4 (0.05353-0.1113)	0.08305/24.1 (0.05974-0.1038)	
AUC(0-t _n)	мкг*год/л	5340/30.0 (3598-7117)	5420/27.3 (4272-8902)	10030/24.1 (7107-12450)	
AUC _{норм} (0-t _n)	кг*год/л	5.077/28.3 (3.595-6.483)	5.569/25.4 (4.330-8.902)	7.052/28.2 (5.053-10.89)	
C _{max}	мкг/л	1470/26.3 (1003-1903)	1528/10.2 (1356-1777)	2498/31.6 (1420-3495)	
C _{max,поп}	кг/л	1.397/23.0 (1.003-1.734)	1.570/5.1 (1.484-1.694)	1.757/31.8 (1.093-2.554)	
C _{max} /D	л/л	0.01835/26.2 (0.01253-0.02375)	0.01911/10.2 (0.01695-0.02221)	0.02082/31.6 (0.01188-0.02912)	
t _{1/2}	год	9.320/29.3 (7.296-15.15)	10.91/49.0 (7.778-25.77)	9.863/44.8 (5.135-15.04)	
T _{max} *	год	1.000 (0.7500-1.500)	1.000 (1.000-2.500)	1.250 (1.000-2.500)	
MRT	год	8.108/27.9 (5.474-11.80)	6.830/26.4 (5.142-9.753)	6.659/17.1 (4.954-7.751)	
Vz/f	л	200.8/55.2 (133.1-477.2)	231.0/56.2 (100.8-486.3)	170.1/41.2 (100.4-310.5)	
CL/f	л/год	14.92/29.4 (11.24-21.83)	14.68/27.4 (8.981-18.68)	11.95/24.1 (9.632-10.74)	
A _{eur} *	%	0.2705/0.07343 (0.1769-0.3514)	0.2758/0.03574 (0.2334-0.3299)	0.3417/0.06589 (0.2789-0.4190)	
A _{cur} *	мкг	210.7/58.84 (141.7-281.4)	220.0/28.00 (186.7-203.9)	410.0/79.07 (334.6-502.8)	
CL _R (0-4)	л/год	0.03726/27.0 (0.02642-0.05252)	0.03926/43.8 (0.01925-0.05029)	0.04114/9.8 (0.03627-0.04008)	
CL _R (4-8)	л/год	0.04544/62.4 (0.02782-0.1095)	0.04061/47.3 (0.01891-0.06777)	0.02997/91.2 (0.006151-0.04328)	
CL _R (8-12)	л/год	0.04605/11.3 (0.04025-0.05231)	0.04195/49.1 (0.01908-0.07134)	0.05189/27.6 (0.03307-0.07335)	
CL _R (12-24)	л/год	0.03222/13.9 (0.02791-0.03911)	0.02695/30.8 (0.01973-0.04507)	0.03301/27.8 (0.02250-0.04459)	
CL _R (24-48)	л/год	0.04233/8.7 (0.03878-0.04727)	0.03443/10.8 (0.02831-0.03947)	0.03911/61.4 (0.01890-0.07784)	
CL _R (48-72)	л/год	0.04849/33.1 (0.03371-0.06218) ^b	0.02648/37.8 (0.02045-0.03428) ^c	0.03990/38.7 (0.02840-0.05951)	
* Медіана (діапазон)					
^b n=3					
^c n=2					
Джерело: від Таблиці 14.4/2 по Таблицю 14.4/3.1					
21. Результати безпеки		Резюме безпеки: Серйозних небажаних явищ не було.			

	<p>13 пацієнтів зазнали 17 небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (таблиця 2-1). Всі небажані явища були помірної тяжкості, і зникли до кінця періоду спостереження.</p> <p>Кількість пацієнтів, у яких виникли небажані явища в зв'язку з лікуванням, становила 2 з 12 пацієнтів після прийому плацебо, жодного пацієнта після прийому розчину 5 мг, 1 з 5 після розчину 10 мг, 1 з 6 після розчину 20 мг, 3 з 6 після розчину 40 мг, 3 з 5 після розчину 80 мг, 2 з 6 після прийому таблетки 80 мг, і 1 з 6 після лікування таблеткою 120 мг.</p> <p>Кількість пацієнтів, у яких виникли пов'язані з лікуванням небажані явища, становило 1 з тих, що отримували плацебо, 3 з тих, що отримували розчин ВАУ 73-6327 80 мг, і 2 пацієнта з тих, що отримували ВАУ 73-6327 80 мг у вигляді таблеток.</p> <p>Найбільш частими побічними ефектами були ринофарингіт (застида) у 6 учасників (5 на активній речовині, 1 на плацебо; всі вважалися не пов'язаними з досліджуванним препаратом) і діарея (рідке/м'яке випорожнення) у 5 учасників (4 на активній речовині, 1 на плацебо; всі вважалися не пов'язаними з досліджуванним препаратом).</p> <p>Викликані лікуванням лабораторні відхилення > 1,5 ВМН спостерігалися у 7 учасників: рівень ГЛДГ був змінений в 3 випадках (максимум 2,20 x ВМН), креатинкінази (максимум 2,43 x ВМН) - в 3 випадках, і ліпази (максимум 1,92 x ВМН) - в 1 випадку.</p> <p>Всі відхилення лабораторних значень вище ВМН були незначними, минушими, не мали клінічного значення, і повернулися до нормальних або майже нормальних рівнів в кінці періоду спостереження. Не було виявлено значимих лабораторних відхилень, що виникли в результаті лікування, нижче нижньої межі норми (НМН) (таблиця 14.3.4 / 2.2). Сигналу про зміни лабораторних параметрів, викликані лікарськими засобами, не надходило. Основні фізіологічні показники, такі як частота серцевих скорочень і артеріальний тиск, і інші дані ЕКГ, включаючи аналіз QTc, не виявили будь-яких несподіваних або небажаних ефектів, пов'язаних з ВАУ 73-6327.</p>
--	--

Таблиця 2-1: Учасники з небажаними явищами, що виникають під час лікування, включаючи ідентифікатор учасника, відношення до досліджуваного препарату і найгіршу ступінь тяжкості (учасники підходять для аналізу безпеки; n = 52)				
Переважаючий термін основного СОК MedDRA	Плацебо n=12	Розчин 5 мг n=6	10 мг n=5	20 мг n=6
Кількість учасників з будь-якими НЯ ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКТ Дискомфорт у животі Діарея Здуття кишківника Нудота ІНФЕКЦІЇ ТА ІНВАЗІЇ Назофарингіт ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ Головний біль ПОРУШЕННЯ З БОКУ НИРОК І СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ Імперативні позиви до сечовипускання	2 (17%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (17%)
Переважаючий термін основного СОК MedDRA	40 мг n=6	Розчин 80 мг n=5	80 мг n=6	Таблетки 120 мг n=6
Кількість учасників з будь-якими НЯ ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКТ Дискомфорт у животі Діарея Здуття кишківника Нудота ІНФЕКЦІЇ ТА ІНВАЗІЇ Назофарингіт ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ Головний біль ПОРУШЕННЯ З БОКУ НИРОК І СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ Імперативні позиви до сечовипускання	3 (50%)	3 (60%)	2 (33%)	1 (17%)
22. Висновок (заклучення)	<p>У цьому рандомізованому, простому сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні разової дози з її ескалацією в паралельних групах вивчали безпеку, переносимість та фармакокінетика BAY 73-6327 в першому випробуванні на людях після одноразових пероральних доз 5, 10, 20, 40 і 80 мг у вигляді розчину, і 80 і 120 мг у вигляді таблеток.</p> <p>У плазмі крові фармакокінетична поведінка таблеток для перорального прийому в дозі 80 мг була порівняна з поведінкою перорального розчину з еквівалентною експозицією (AUC, C_{max}, t_{1/2} і t_{max}) з аналогічною варіабельністю. BAY73-6327 швидко абсорбувався після перорального прийому розчину і таблеток. Концентрації в плазмі крові знижувалися двофазним чином, з кінцевим періодом напіввиведення приблизно від 7,5 до 11 годин. Варіабельність ФК між учасниками була помірною з тенденцією до зниження при більш високих дозах. AUC_{norm} і C_{max, norm} збільшуються в 1,75 і 1,86 рази відповідно при порівнянні розчину 5 мг з розчином 80 мг, що вказує на фармакокінетику, що перевищує пропорційну дозі при збільшенні доз.</p>			

Надмірне збільшення експозиції, як правило, тривало з таблеткою 120 мг. Експозиція збільшилася в 1,26 рази (AUC_{norm}) і 1,12 (C_{max, norm}) при порівнянні таблетки 120 мг з таблеткою 80 мг.

Після прийому таблетки 80 і 120 мг експозиція в слині (AUC і C_{max}) була значно нижче, ніж відповідна експозиція в плазмі крові. Експозиція в слині також мала вищу варіабельність у порівнянні з такою в плазмі крові. У сечі екскреція BAУ 73-6327 в цілому була низькою. Виведення з сечею незміненого BAУ 73-6327 показало, що BAУ 73-6327 виводиться переважно не нирковими шляхами.

Ніяких серйозних побічних ефектів не спостерігалось. 13 пацієнтів зазнали 17 небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (таблиця 2-1). Всі небажані явища були помірної тяжкості, і зникли до кінця періоду спостереження. Кількість пацієнтів, у яких виникли небажані явища в зв'язку з лікуванням, становила 2 з 12 пацієнтів після прийому плацебо, жодного пацієнта після прийому розчину 5 мг, 1 з 5 після розчину 10 мг, 1 з 6 після розчину 20 мг, 3 з 6 після розчину 40 мг, 3 з 5 після розчину 80 мг, 2 з 6 після прийому таблетки 80 мг, і 1 з 6 після лікування таблеткою 120 мг.

Найбільш частими побічними ефектами були ринофарингіт (застида) у 6 учасників (5 на активній речовині, 1 на плацебо; всі вважалися не пов'язаними з досліджуваним препаратом) і діарея (рідке/м'яке випорожнення) у 5 учасників (4 на активній речовині, 1 на плацебо; всі вважалися не пов'язаними з досліджуваним препаратом).

Виникнення діареї (рідке/м'яке випорожнення) у 5 з 52 пацієнтів є незвичайним.

Ці явища можуть бути пов'язані з кількістю допоміжних речовин досліджуваного лікарського засобу в розчині, що підтверджується 1 випадком, що стався з плацебо, і 3 випадками з активним лікарським засобом (розчин 80 мг); однак у 1 пацієнта, який одержував 80 мг у вигляді таблеток, також було рідке/м'яке випорожнення, але в групі таблеток по 120 мг не спостерігалось ніяких шлунково-кишкових симптомів. Крім того, потенційною причиною явища можуть бути інші подібні дієтичні фактори.

Свідчень зміни лабораторних показників, викликаних лікарськими засобами, не було. Зокрема, не було виявлено сигналів про токсичність для печінки за результатами аналізу відхилень ферментів печінки. Основні фізіологічні показники, такі як частота серцевих скорочень і артеріальний тиск, і інші дані ЕКГ, включаючи аналіз QTc, не виявили будь-яких несподіваних або небажаних ефектів, пов'язаних з BAУ 73-6327. Застосування разової дози BAУ 73-6327 в дозах 5, 10, 20, 40 і 80 мг у вигляді розчину, і 80 і 120 мг у вигляді таблеток було безпечним і добре переносилося.

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів

Маковей О.О.

(П.І.Б.)



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

**ЗВІТ
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмБХ/МСД Ірландія (Беллідан) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження відносної біодоступності для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики ВАУ 73-6327 після прийому разових пероральних доз 5 мг і 20 мг в таблетках в порівнянні з 20 мг розчину 0,2%, а також для вивчення впливу їжі з високим вмістом жиру і калорій на таблетки 20 мг ВАУ 73-6327 у 12 здорових чоловіків в рандомізованому 4-факторному перехресному дизайні з відкритою етикеткою. (ВАУ 73-63 / 011697)
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 20 квітня 2006 року по 02 червня 2006 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12 Фактична: 11

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • дослідити відносну біодоступність 5 мг та 20 мг таблеток ВАУ 73-6327 після разових пероральних доз порівняно з пероральним розчином 20 мг • оцінити вплив споживання їжі (з високим вмістом жиру, високою калорійністю) на біодоступність таблетки 20 мг • дослідити безпеку та переносимість цих лікарських засобів
11. Дизайн клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Рандомізований • Не сліпий • З одним центром • 4-факторний перехресний • Не контрольований плацебо
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки (віком від 18 до 45 років), індекс маси тіла в межах від 18 до 30 кг/м ²
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ВАУ 73-6327 РОЗЧИН 0.2% 25Г 001 ПЕРОРАЛЬНИЙ, номер розробки: 001 ПЕРОРАЛЬНИЙ, пероральне застосування 20 мг у вигляді розчину (натщесерце), Номер серії: ВХ023F4</p> <p>ВАУ 73-6327 ТАБЛЕТКА 5 МГ 008 ВКРИТА ОБОЛОНКОЮ, номер розробки: 008 ПЕРОРАЛЬНИЙ, пероральне застосування таблетки 5 мг (натщесерце), Номер серії: ВХ0284R.</p> <p>ВАУ 73-6327 ТАБЛЕТКА 20 МГ 009 ВКРИТА ОБОЛОНКОЮ, номер розробки: 009 ПЕРОРАЛЬНИЙ, пероральне застосування таблетки 20 мг (натщесерце і після вживання їжі), Номер серії: ВХ0284S.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Фармакодинаміка: Не застосовується • Фармакокінетика: Основні параметри: AUC/D, C_{max}/D для ВАУ 73-6327 і f_{rel} (розчин ВАУ 73-6327 у якості еталона) Вторинні параметри: AUC, AUC_{norm}, C_{max}, C_{max, norm}, t_{max}, t_{1/2}, MRT, AUC(0-tn) Інші параметри: AUC(tn-∞), CL/f, вказує кінцевий
17. Критерії оцінки безпеки	Частота відхилень від норми при вимірах об'єктивної переносимості: основні фізіологічні показники, результати ЕКГ, лабораторні дані і виникнення небажаних явищ

	після приймання препарату.
18. Статистичні методи	<p>У цьому попередньому дослідженні демографічні дані та дані про безпеку були описані в зведених таблицях та графіках.</p> <p>Курси «концентрація-час» в плазмі, слині і сечі для ВАУ 73-6327 були підсумовані з поділом за лікуванням. Для кожної точки вибірки були розраховані наступні статистичні дані: середнє арифметичне, стандартне відхилення і коефіцієнт варіації (CV), геометричне середнє, геометричне стандартне відхилення (повторно перетворене стандартне відхилення логарифмів) та CV, мінімум, медіана, максимальне значення, і кількість вимірювань.</p> <p>Середні значення в будь-який час розраховувалися тільки в тому випадку, якщо принаймні 2/3 індивідуальних даних були оцінені, і були вище нижньої межі кількісної оцінки (LLOQ). Для розрахунку середнього значення точка даних нижче LLOQ була замінена на половину цієї межі.</p> <p>У таблицях, що показують середні значення, де значення нижче LLOQ були включені в розрахунок середніх значень, ці середні значення були відзначені.</p> <p>Графік залежності індивідуальної та середньої концентрації в плазмі від часу будували за дозами з використанням як лінійної, так і напівлогарифмічної шкали.</p> <p>Фармакокінетичні характеристики (без t_{max}) були узагальнені за статистикою, згаданою вище. t_{max} було описано з використанням мінімуму, максимуму та медіани, а також підрахунку частоти. Параметри фармакокінетики характеристик AUC/D і C_{max}/D були проаналізовані з урахуванням логарифмічно нормального розподілених даних.</p> <p>Логарифми цих характеристик були проаналізовані з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA), включаючи послідовність, ефекти учасника (послідовність), періоду і лікування. На основі цих аналізів точкові оцінки (LS-Means) і дослідні 90% довірчі інтервали для AUC/D і C_{max}/D для відношень 20 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце, 20 мг таблетки після їжі/20 мг таблетки натщесерце, 5 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце, і 5 мг таблетки натщесерце/20 мг таблетки натщесерце розраховували повторним перетворенням логарифмічних даних з використанням інтраіндивідуального стандартного відхилення ANOVA.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	11 учасників (усі чоловіки; середній вік 32,6 роки, від 25 до 44 років)

20. Результати ефективності

Фармакокінетика:
 Резюме фармакокінетичних параметрів ВАУ 736327
 наведене в таблиці 2-2.

Таблиця 2-2: Фармакокінетичні параметри ВАУ 73-6327 в плазмі крові після разового перорального прийому 20 мг розчину ВАУ 73-6327 (натщесерце), таблетки 5 мг (натщесерце) і таблетки 20 мг (після їжі і натщесерце) (середнє геометричне % CV (діапазон), всі учасники придатні для аналізу ФК, n = 11)

Параметр	Одиниці	20 мг розчин натщесерце (n=11)	5 мг таблетки натщесерце (n=11)	20 мг таблетки натщесерце	20 мг таблетки після їжі (n=11)
AUC	мкг*год/л	966.6/46.0 (493.4-2200) 3.833/38.2	209.2/40.8 (114.9-433.1) 3.325/35.6	949.0/43.6 (542.8-2246) 3.772/38.6	934.6/38.0 (513.2-1962) 3.715/35.7
AUC _{norm}	кг*год/л	(2.210-8.351) 0.04822/46.0 (0.02464 0.1099)	(2.051-6.583) 0.04183/40.8 (0.02297 0.08662)	(2.413-8.537) 0.04745/43.6 (0.02714 0.1123)	(2.001-7.457) 0.04673/38.0 (0.02566 0.09812)
AUC/D	год/л	960.7/46.3 (490.2-2198)	207.3/40.9 (113.6-430.5)	945.5/43.7 (537.3-2244)	929.6/38.2 (509.2-1957)
AUC(0-t _n)	мкг*год/мл	3.810/38.5 (2.204-8.343)	3.296/35.6 (2.038-6.543)	3.758/38.6 (2.407-8.526)	3.694/35.9 (1.986-7.437)
AUC _{norm} (0-t _n)	кг*год/л	208.7/41.6 (116.2-437.1)	48.87/36.3 (26.66-71.20)	241.9/43.3 (97.95-463.7)	186.7/47.2 (90.31-331.0)
C _{max}	мкг/л	0.8274/35.1 (0.5259-1.659)	0.7770/30.0 (0.5155-1.239)	0.9615/33.4 (0.5877-1.762)	0.7421/49.9 (0.3612-1.311)
C _{max,log₁₀}	кг/л	0.01041/41.6 (0.005800 0.02183)	0.009774/36.3 (0.005331 0.01424)	0.01210/43.3 (0.004897 0.02319)	0.009336/47.2 (0.004515 0.01655)
t _{1/2}	год	8.071/36.8 (5.049-16.16)	7.561/44.6 (4.601-19.38)	7.502/34.3 (4.448-15.45)	7.842/35.9 (4.874-13.73)
MRT	год	7.830/14.5 (6.811-10.97)	7.156/21.1 (5.489-10.23)	6.928/13.8 (5.913-8.206)	8.885/31.4 (5.156-14.96)
T _{max} *	год	1.000 (0.7500-1.500)	1.500 (1.000-4.000)	1.500 (1.000-3.000)	4.000 (1.000-12.00)

* медіана (діапазон)

Джерело: Таблиця 14.4 / 2, Таблиця 14.4 / 3 і Таблиця 14.4 / 4

Таблиця 2-3 підсумовує точкові оцінки (LS-means) і відповідні 90% довірчі інтервали для AUC/D і C_{max}/D для відношень: 20 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце, 20 мг таблетки після їжі/20 мг таблетки натщесерце, 5 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце, і 5 мг таблетки натщесерце/20 мг таблетки натщесерце.

При порівнянні застосування 20 мг ВАУ 73-6327 або у вигляді таблетки, або у вигляді розчину натщесерце, спостерігалася аналогічна AUC/D, а 90% довірчий інтервал знаходився в діапазоні від 92,38% до 105,45%, що вказує на біоеквівалентність по відношенню до AUC. Що стосується C_{max}/D, розрахункове відношення становило 114,97%, що вказує на більш високі значення для таблетки, але 100% було включено в 90% довірчий інтервал, який варіювався від 97,23% до 135,94%.

Порівнюючи застосування таблетки 20 мг натщесерце або після їжі, знову спостерігали аналогічну AUC/D, а 90% довірчий інтервал знаходився в діапазоні від 91,56% до 104,52%. Що стосується C_{max}/D, розрахункове відношення становило 76,40%, показуючи нижчі пікові значення в стані ситості (90% довірчий інтервал: від 64,61% до 90,33%).

При порівнянні застосування таблеток 5 мг і 20 мг натщесерце, AUC/D (відношення LS-means: 87,30%, 90% довірчий інтервал: від 81,71% до 93,27%) і Cmax/D (відношення LS-means: 81,46%, 90% довірчий інтервал: від 68,90% до 96,32%) були меншими після прийому таблетки 5 мг, що вказує на збільшення AUC і Cmax, що перевищує пропорційне дозі, зі збільшенням дози.

Таблиця 2-3: Точкові оцінки (LS-means) і відповідні 90% довірчі інтервали для AUC/D і Cmax/D для відношень: 20 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце, 20 мг таблетки після їжі/20 мг таблетки натщесерце, 5 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце, і 5 мг таблетки натщесерце/20 мг таблетки натщесерце (всі учасники придатні для аналізу ФК, n = 11)

Відношення	Параметр	Розрахункове відношення (%)	90% довірчий інтервал (%)
20 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце	AUC/D	98,70	[92,38 ; 105,45]
	Cmax/D	114,97	[97,23 ; 135,94]
20 мг таблетки після їжі/20 мг таблетки натщесерце	AUC/D	97,82	[91,56 ; 104,52]
	Cmax/D	76,40	[64,61 ; 90,33]
5 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце	AUC/D	86,16	[80,64 ; 92,05]
	Cmax/D	93,66	[79,21 ; 110,74]
5 мг таблетки натщесерце/20 мг таблетки натщесерце	AUC/D	87,30	[81,71 ; 93,27]
	Cmax/D	81,46	[68,90 ; 96,32]

Джерело: Таблиця 14.4 / 5

21. Результати безпеки

У це дослідження було включено в цілому 11 учасників, і всі учасники завершили його. В цілому про 15 небажаних явищ, що виникли при лікуванні, повідомили 8 з 11 учасників. Серйозних небажаних явищ не було, все явища були помірної тяжкості, і зникли протягом курсу дослідження. Причинний зв'язок із застосуванням ВАУ 736327 передбачався тільки для 3 явищ (двічі головний біль, і один раз печія), які відбулися в тісному зв'язку з введенням ліків, але які також можуть бути пов'язані з іншими причинами під час дослідження. Частота небажаних явищ, що виникають при лікуванні, представлена в таблиці 2-1.

Не повідомлялося про клінічно значущі зміни лабораторних показників, основних фізіологічних показників або даних ЕКГ, специфічних для препарату, для яких передбачається наявність причинного зв'язку з прийомом досліджуваного препарату.

Таблиця 2-1: Кількість учасників з небажаними явищами, що виникають при лікуванні (всі учасники придатні для аналізу безпеки, n = 11)				
Переважаючий термін основного СОК MedDRA	20 мг розчин натщесерце (n=11)	5 мг таблетки натщесерце (n=11)	20 мг таблетки натщесерце (n=11)	20 мг таблетки після їжі (n=11)
Кількість учасників з будь-якими НЯ	^a 4 (36%)	4 (36%)	^a 4 (36%)	3 (27%)
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКТ				
Діарея		1 (9%)		1 (9%)
Диспепсія	^a 1 (9%)			
Нудота		1 (9%)		
Блювота		1 (9%)		
УСКЛАДНЕННЯ ЗАГАЛЬНОГО ХАРАКТЕРУ І РЕАКЦІЇ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ				
Реакція в місці проколу судини		1 (9%)		
ІНФЕКЦІЇ ТА ІНВАЗІЇ				
Назофарингіт				1 (9%)
ПОРУШЕННЯ З БОКУ СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВОЇ ТА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ				
Біль в спині		1 (9%)		
М'язова скутість	1 (9%)		1 (9%)	
ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ				
Запаморочення	1 (9%)			1 (9%)
Головний біль	^a 1 (9%)	2 (18%)	^a 3 (27%)	1 (9%)
Парестезія	1 (9%)			
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ І ПІДШКІРНОЇ ТКАНИНИ				
Пухир		1 (9%)		
^a Включає явище, яке було оцінено як пов'язане з прийомом досліджуваного препарату. ^b Включає 2 явища, які були оцінені як пов'язані з прийомом досліджуваного препарату. Джерело: Таблиця 14.3.1/2				

22. Висновок (заключення)

- Разові дози до 20 мг ВАУ 73-6327 безпечні і добре переносяться здоровими учасниками чоловічої статі, які отримували таблетки або розчин.
- Біодоступність 20 мг таблетки ВАУ 73-6327 гарна в порівнянні з 0,2% розчином натщесерце щодо AUC/D (відношення LS-mean [таблетка / розчин]: 98,70%, довірчий інтервал 90% для відношення: від 92,38 % до 105,45%), Cmax/D (відношення LS-mean [таблетка / розчин]: 114,97%, 90% довірчий інтервал: від 97,23% до 135,94%) і медіана tmax (1 година [розчин] в порівнянні з 1,5 години [таблетка]).
- Застосування таблетки 20 мг ВАУ 73-6327 в стані ситості призводить до зниження швидкості абсорбції (середнє tmax: 1,5 порівняно з 4 годинами і більш низька Cmax/D (відношення LS-mean [після їжі/натщесерце]: 76,40%, 90% довірчий інтервал: від 64,61% до 90,33%), але еквівалентна AUC/D (відношення LS-mean [після їжі/натщесерце]: 97,82%, довірчий інтервал 90%: від 91,56% до 104,52%), що вказує на відсутність статистично значущого впливу на ступінь абсорбції при дозі 20 мг.
- Збільшення дози з 5 мг до 20 мг призводить до збільшення, що перевищує пропорційне дозі, для AUC/D (відношення LS-mean [5 мг/20 мг]: 87,30%, довірчий інтервал 90%: від 81,71% до 93,27%) і Cmax/D (відношення LS-mean [5 мг/20 мг]: 81,46%, 90% довірчий інтервал: від 68,90% до 96,32%) при прийманні таблеток натщесерце.

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів

Маковей О.О.



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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження збільшення багаторазових доз у здорових чоловіків для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики ВАУ 73-6327 (ВАУ 73-6327 / 011698)
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	3 21 серпня 2006 року по 15 січня 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 34 Фактична: 29
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Основна мета: безпека і переносимість ВАУ 736327 після пероральних доз 40 мг 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу або 80 мг 2 рази на добу у вигляді таблеток протягом 7 днів у 8 (6 на активному препараті в порівнянні з 2 на плацебо) здорових учасників чоловічої статі на першому етапі кожного кроку збільшення дози.

	<ul style="list-style-type: none"> • Вторинна мета: фармакокінетика ВАУ 73-6327 після багаторазового прийому. У групі учасників досліджували можливий вплив ВАУ 73-6327 на активність СУРЗА з використанням модельного лікарського препарату мідазоламу на другому етапі кроків підвищення дози 2 і 3, як тільки будуть продемонстровані безпека і переносимість відповідних монотерапій.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Одноцентровий • Рандомізований • Плацебо-контрольований (монотерапія); не контрольований плацебо (комбінація з мідазоламом) • Односторонньо сліпий (монотерапія); не сліпий (комбінація з мідазоламом) • 3 багатократними дозами • Дизайн групового порівняння <p>У цьому одноцентровому рандомізованому дослідженні з груповим порівнянням вивчали безпеку, переносимість та фармакокінетику ВАУ 73-6327 після пероральних доз 40 мг 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу таблеток протягом 7 днів. Вторинна мета полягала в тому, щоб оцінити можливий вплив ВАУ 73-6327 на активність СУРЗА з використанням модельного препарату мідазоламу. Хоча загальна кількість учасників, які отримували досліджуваний препарат, придатних для аналізу безпеки, становить 32 людини, тільки 31 учасник фактично отримав досліджуваний препарат.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові учасники чоловічої статі і європеїдної раси у віці від 18 до 45 років.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>ВАУ 73-6327 таблетка 20 мг; 40 мг (2 x таблетка 20 мг) 1 раз на добу; 40 мг (2 x таблетка 20 мг) 2 рази на добу; 80 мг (4 x таблетка 20 мг) 2 рази на добу; пероральний спосіб застосування.</p> <p>Номер серії нефасованого препарату: ВХ0284S.</p> <p>ВАУ 73-6327 таблетка плацебо 20 мг; 40 мг плацебо (2 x таблетка 20 мг) 1 раз на добу; 40 мг плацебо (2 x таблетка 20 мг) 2 рази на добу; 80 мг плацебо (4 x таблетка 20 мг) 2 рази на добу; пероральний спосіб застосування.</p> <p>Номер серії нефасованого препарату: ВХ0297В.</p> <p>Тривалість лікування: 7 днів.</p> <p>Розчин мідазоламу (Dormicum®V 5 мг/5 мл, Roche); 1 мг в/в; 2 мг перорально; Застосування в День -1(-1д), День 1 (0д) та День 7 (6д).</p> <p>Номер серії нефасованого препарату: ВХ02DWU.</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>• Фармакокінетика ВАУ 73-6327</p> <p>- Основні параметри: День 1 (0д): AUC, AUC/D, AUCnorm (якщо застосовне), AUC(t1-t2), AUCnorm(t1-t2), AUC/D(t1-t2), Cmax, Cmax/D, Cmax,norm, Ct, %AUC(tn-∞), tmax, t1/2, Aeur, CLR. День 7 (6д): AUCт, AUCт/D, AUCт,norm, Cmax, Cmax/D, Cmax,norm, Ct, tmax, t1/2, Aeur, CLR(t1-t2).</p> <p>- Вторинні параметри: День 1 (0д): MRT, PTF, CL/f. День 7 (6д): MRT, PTF, RA1, RA2, RA3, RA4, CLss/f. Додатково, Cpeak і Ctrough були безпосередньо отримані з даних концентрації.</p> <p>Мідазолам</p> <p>- Основні параметри: День -1 (-1д), День 1 (0д) і День 7 (6д): AUC, AUCnorm, AUC/D, Cmax, Cmax/D, Cmax,norm, tmax (тільки пероральне застосування), t1/2, CL, f, fg, fh, Vss.</p> <p>α-гідрокси-мідазолам</p> <p>- Основні параметри: День -1 (-1д), День 1 (0д) і День 7 (6д): AUC(0-tn), Cmax, tmax, t1/2.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінками безпеки були основні фізіологічні показники, показники ЕКГ, лабораторні аналізи (гематологія, клінічна хімія, аналіз сечі), скринінг на ліки, небажані явища.
18. Статистичні методи	У цьому попередньому дослідженні демографічні дані та дані про безпеку були описані в зведених таблицях і на графіках. Курси концентрація-час для ВАУ 736327 в плазмі крові і сечі, а також для мідазоламу і α-гідрокси-мідазоламу в плазмі крові були підсумовані з поділом за лікуванням. Для кожної точки вибірки були розраховані наступні статистичні дані: середнє арифметичне, стандартне відхилення і коефіцієнт варіації (CV), геометричне середнє, геометричне стандартне відхилення (повторно перетворене стандартне відхилення логарифмів) та CV, мінімальне значення, медіана, максимальне значення і кількість вимірювань. Середні значення в будь-який час розраховувалися тільки в тому випадку, якщо було отримано не менше 2/3 індивідуальних даних, і вони були вище межі кількісної оцінки (LLOQ).

	<p>Для розрахунку середнього значення точка даних нижче LLOQ була замінена на половину цієї межі. У таблицях, що показують середні значення, де значення нижче LLOQ були включені в розрахунок середніх значень, ці середні значення були відзначені.</p> <p>Індивідуальні та середні криві залежності концентрації від часу були побудовані з використанням як лінійної, так і напівлогарифмічної шкали. Кількість препарату, що виділяється з сечею, було графічно проілюстровано з поділом по лікуванню для кожного інтервалу відбору проб. Фармакокінетичні характеристики (включаючи t_{max}) були узагальнені статистичними даними, зазначеними вище. t_{max} був описаний з використанням мінімуму, максимуму і медіани, а також показника частоти.</p> <p>Фармакокінетичні характеристики були проаналізовані виходячи з логарифмічно нормально розподілених даних.</p> <p>Щоб вивчити пропорційність дозі без будь-яких припущень про форму взаємозв'язку між дозою і фармакокінетичними характеристиками AUC/D, AUC_{norm}, C_{max}/D, C_{max, norm} в День 1, і AUC_{norm} (144-156), AUC/D (144- 156), C_{max}/D, C_{max, norm} в День 7, був виконаний аналіз ANOVA (включаючи фактор «лікування») на логарифмічно перетворених значеннях цих фармакокінетичних характеристик препаратів із застосуванням двічі на добу.</p> <p>Щоб дослідити вплив BAY 73-6327 на конкретний CYP3A, був проведений дослідний дисперсійний аналіз ANOVA (включаючи фактор «день дозування») на логарифмічно перетворених значеннях фармакокінетичних параметрів AUC/D, AUC_{norm}, C_{max}/D і C_{max, norm} для мідазоламу, і AUC(0-t_n) і C_{max} для α-гідрокси-мідазоламу. На основі цього аналізу точкові оцінки (LS-means) і дослідні 90% довірчі інтервали для відносини «День 1/День -1», «День 7/День -1» і «День 7/День 1» мідазоламу і α-гідрокси-мідазоламу розраховували шляхом повторного перетворення логарифмічних даних. Додатково були розраховані метаболічні відношення (C_{max}) для «α-гідрокси-мідазоламу/мідазоламу».</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>34 здорових чоловіки (середній вік 33,0 року, діапазон від 22 до 45 років) були включені в дослідження і рандомізовані в 1 з груп лікування. 2 учасники вибули з дослідження до того, як отримали будь-яке досліджуване лікування. 32 учасники отримали як мінімум 1 дозу досліджуваного препарату, і були включені в аналіз безпеки.</p>

	<p>3 учасники отримували тільки мідазолам, і вибули з дослідження до приймання ВАУ 73-6327, оскільки введена доза мідазоламу була помилково вище запланованої (10 мг 1 раз на добу замість 2 мг). Решта 29 учасників завершили дослідження, і були придатні для аналізу ФК.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Резюме фармакокінетики:</p> <p>Фармакокінетичні результати і аналіз див. у Таблиці 2-3, Таблиці 2-4, Таблиці 2-5, Таблиці 2-6, Таблиці 2-7 і Таблиці 2-8.</p> <p>ВАУ 73-6327 40 мг 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу</p> <p>На 7 день експозиція ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу збільшилася більше, ніж очікувалося з урахуванням лінійної фармакокінетики, що показало відношення накопичення R_{A4} 1,38 (40 мг 2 рази на добу) і 1,56 (80 мг 2 рази на добу) (Таблиця 2 -4). Результати були аналогічними при одночасному застосуванні мідазоламу: R_{A4} 1,32 і 1,46 відповідно. Пікові концентрації в рівноважному стані також були трохи збільшені в порівнянні з першим застосуванням, з RA_{Cmax} (R_{A1}) 1,29 і 1,32 для доз 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу. Результати були аналогічними при одночасному застосуванні мідазоламу: RA_{Cmax} (R_{A1}) 1,16 і 1,26 для 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу, відповідно. $t_{1/2}$ збільшувалося для доз 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу при порівнянні Дня 1 з Днем 7 (День 1: 4,03 години і 3,78 години; День 7: 9,44 години і 9,54 години). $t_{1/2}$ доз 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу було трохи більше при одночасному введенні мідазоламу в День 1 і День 7. t_{max} досягалося між 1,0 год. і 1,25 год. при всіх дозах в День 1 і День 7.</p> <p>Уявний загальний кліренс (CL_{ss}/f) ВАУ 73-6327 при дозі 80 мг 2 рази на добу був нижче в порівнянні з дозами 40 мг 1 раз на добу і 40 мг 2 рази на добу. Відношення накопичення збільшувалися в залежності від дози, в той час як коливання між максимальною і мінімальною концентраціями в рівноважному стані (РТФ) знижувалося, що вказує на нелінійну кінетику. Це також підтверджується дозозалежним збільшенням AUC_{norm}.</p> <p>Взаємодія лікарського засобу з мідазоламом</p> <p>Дані по 3 учасниках в кожній групі були проаналізовані з використанням компартментних фармакокінетичних методів. При одночасному прийманні ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу системний кліренс мідазоламу знизився на 14,5%, а пероральна біодоступність збільшилася на 76,8% при порівнянні Дня 7 з Днем -1. При одночасному застосуванні з ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу системний кліренс мідазоламу не змінився у відповідній мірі; проте пероральна біодоступність збільшилася на 103,1% при порівнянні Дня 7 з Днем -1.</p>

При одночасному застосуванні з ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу, АUC/D мідазоламу збільшувалася на 30,6% в День 1 і на 35,4% в День 7 в порівнянні з Днем -1. При одночасному застосуванні з ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу, АUC/D мідазоламу збільшувалася на 30,4% в День 1 і на 103,1% в День 7 в порівнянні з Днем -1 (тільки мідазолам).

Це призвело до підвищеної рівноважної експозиції мідазоламу (на основі АUC / D після перорального прийому лікарського засобу) в 1,77 рази після приймання ВАУ 73-6327 40 мг два рази на добу, і в 2,03 рази після приймання ВАУ 73-6327 80 мг два рази на добу.

Після пероральних доз 40 і 80 мг два рази на добу ВАУ 73-6327 діє як слабкий або помірний інгібітор шляхів СYP3A, що призводить до підвищеної пероральної біодоступності мідазоламу через зниження кишкового метаболізму, тоді як системний кліренс мідазоламу залишається практично незмінним.

Таблиця 2-3: День 1 – фармакокінетичні параметри ВАУ 73-6327 в плазмі крові після перорального приймання окремо 40 мг ВАУ 73-6327 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу, і 80 мг два рази на добу, і перорального приймання ВАУ 73-6327 40 мг два рази на добу і 80 мг два рази на добу плюс мідазолам (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n = 23)

Параметр	Одиниці	ВАУ 73-6327	ВАУ 73-6327	ВАУ 73-6327
		40 мг 1 раз на добу (n=6)	40 мг двічі на добу (n=6)	80 мг двічі на добу (n=5)
AUC	мкг*год/л	3053/42,1 (1709-5227)	2261/29,2 (1291-2794)	6195/5,9 (5777-6550)
AUC _{попн}	кг*год/л	6,262/38,4 (3,375-10,32)	4,368/28,6 (2,646-5,587)	6,006/19,0 (4,909-7,400)
AUC/D	год/л	0,07631/42,1 (0,04272-0,1307)	0,05652/29,2 (0,03227-0,06984)	0,07743/5,9 (0,07221-0,08188)
AUC(0-t) ^a	мкг*год/л	2964/42,7 (1654-5131)	2052/26,9 (1244-2600)	5674/6,2 (5236-6028)
C _{max}	мкг/л	897,6/31,2 (580,4-1420)	724,3/31,1 (400,4-884,0)	1820/23,1 (1338-2404)
C _{max,попн}	кг/л	1,841/29,0 (1,146-2,804)	1,399/28,1 (0,8208-1,757)	1,765/23,9 (1,323-2,251)
C _{max} /D	л/л	0,02244/31,2 (0,01451-0,03549)	0,01811/31,1 (0,01001-0,02210)	0,02276/23,1 (0,01672-0,03005)
C _{trough}	мкг/л	11,74/38,9 (6,219-17,16)	34,01/48,07 (14,46-46,22)	102,4/7,5 (93,59-112,0)
t _{1/2}	год	5,785/20,9 (4,453-7,221)	4,030/38,3 (2,359-6,050)	3,783/5,8 (3,466-4,044)
T _{max} ^b	год	1,250 (1,000-1,500)	1,250 (0,5000-1,500)	1,000 (1,000-1,500)
MRT	год	5,393/5,6 (5,076-5,720)	4,656/20,8 (3,422-5,722)	4,621/7,3 (4,249-5,114)
CL/f	л/год	13,10/42,1 (7,653-23,41)	17,69/29,2 (14,32-30,99)	12,91/5,9 (12,21-13,85)

^a AUC(0-t) = AUC(0-24) для групи доз 40 мг ВАУ 73-6327 раз на добу, та AUC(0-12) для груп дозування ВАУ 73-6327 двічі на добу.

^b Медіана (діапазон)

Джерело: Таблиця 14.4/1, від Таблиці 14.4/2.1 по Таблицю 14.4/3

Таблиця 2-3: День 1 - фармакокінетичні параметри ВАУ 73-6327 в плазмі крові після перорального приймання окремо 40 мг ВАУ 73-6327 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу, і 80 мг два рази на добу, і перорального приймання ВАУ 73-6327 40 мг два рази на добу і 80 мг два рази на добу плюс мідазолам (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n=23) (продовження)

Параметр	Одиниці	ВАУ 73-6327	ВАУ 73-6327
		40 мг двічі на добу плюс мідазолам (n=3)	80 мг двічі на добу плюс мідазолам (n=3)
AUC	мкг*год/л	2980/43,4 (1916-4371)	10220/44,6 (6576-15370)
AUC _{спот}	кг*год/л	5,550/37,8 (4,071-8,304)	10,09/45,1 (6,330-14,80)
AUC/D	год/л	0,07450/43,4 (0,04790-0,1093)	0,1277/44,6 (0,08220-0,1922)
AUC(0-t) ^a	мкг*год/л	2636/43,6 (1762-4053)	8984/38,9 (6120-12950)
C _{max}	мкг/л	826,0/35,6 (593,7-1182)	2313/41,3 (1737-3639)
C _{max, погп}	кг/л	1,538/33,6 (1,262-2,245)	2,282/39,8 (1,671-3,503)
C _{max} /D	л/л	0,02065/35,5 (0,01484-0,02954)	0,02891/41,3 (0,02171-0,04549)
C _{trough}	мкг/л	44,84/54,0 (25,03-61,92)	199,9/78,5 (93,51-363,4)
t _{1/2}	год	4,679/39,8 (3,273-7,019)	4,153/21,3 (3,331-5,063)
T _{max} ^b	год	0,9833 (0,9833-0,9833)	0,9833 (0,9833-1,500)
MRT	год	5,141/27,3 (4,225-6,976)	5,483/19,5 (4,387-6,204)
CL/f	л/год	13,42/43,4 (9,152-20,88)	7,828/44,6 (5,203-12,17)

^a AUC(0-t)_n = AUC(0-24) для групи доз 40 мг ВАУ 73-6327 раз на добу, та AUC(0-12) для груп дозування ВАУ 73-6327 двічі на добу.

^b Медіана (діапазон)

Джерело: Таблиця 14.4/1, від Таблиці 14.4/2.1 по Таблицю 14.4/3

Таблиця 2-4: День 7 - фармакокінетичні параметри ВАУ 73-6327 в плазмі крові після перорального приймання окремо 40 мг ВАУ 73-6327 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу, і 80 мг два рази на добу, і перорального приймання ВАУ 73-6327 40 мг два рази на добу і 80 мг два рази на добу плюс мідазолам (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n=23)

Параметр	Одиниці	ВАУ 73-6327	ВАУ 73-6327	ВАУ 73-6327
		40 мг 1 раз на добу (n=6)	40 мг двічі на добу (n=6)	80 мг двічі на добу (n=5)
AUC(144-t) ^a	мкг*год/л	3130/42,3 (1535-4613)	3113/41,9 (1896-5258)	9638/19,1 (7928-13090)
AUC(144-216)	мкг*год/л	3433/40,1 (1709-4957)	4063/51,2 (2094-7546)	13070/30,9 (8989-20130)
AUC _{спот} (144-t) ^a	кг*год/л	6,420/40,1 (3,031-9,110)	6,015/38,5 (3,887-10,52)	9,345/14,2 (7,593-10,96)
AUC _{спот} (144-216)	кг*год/л	7,043/38,8 (3,375-9,790)	7,849/47,4 (4,293-15,09)	12,68/18,4 (10,22-16,86)
AUC(144-156)D	год/л	0,07824/42,3 (0,03837-0,1153)	0,07783/41,9 (0,04740-0,1314)	0,1205/19,1 (0,09910-0,1636)
C _{max}	мкг/л	812,9/41,3 (388,9-1153)	934,6/33,5 (516,3-1347)	2394/6,7 (2184-2619)
C _{max, погп}	кг/л	1,668/40,1 (0,7680-2,119)	1,806/29,6 (1,058-2,357)	2,321/12,6 (1,914-2,624)
C _{max} /D	л/л	0,02032/41,3 (0,009721-0,02883)	0,02337/33,5 (0,01291-0,03367)	0,02992/6,7 (0,02730-0,03273)
C _{trough}	мкг/л	22,05/41,9 (11,55-32,43)	74,40/68,3 (28,13-157,9)	273,4/43,0 (155,2-464,8)
t _{1/2}	год	13,56/41,3 (9,397-23,97)	9,442/56,8 (4,157-16,24)	9,536/32,9 (6,248-12,52)
T _{max} ^b	год	1,250 (1,000-2,000)	1,000 (1,000-1,000)	1,000 (1,000-2,000)
MRT	год	8,195/20,7 (6,098-10,89)	7,382/25,3 (4,999-10,03)	8,304/30,6 (5,427-11,12)
CL _{ss} /f	л/год	12,78/42,3 (8,672-26,06)	12,85/41,9 (7,608-21,10)	8,301/19,1 (6,112-10,09)
PTF	%	607,5/6,9 (541,5-662,4)	328,9/26,5 (219,1-487,3)	262,2/17,1 (197,5-307,0)
R _{ac} max(R _{ac})		0,9056/20,3 (0,6700-1,108)	1,290/15,9 (1,118-1,600)	1,315/26,7 (1,011-1,824)
R _{ac}		1,025/13,4 (0,8825-1,205)	1,377/25,5 (0,9242-1,882)	1,556/23,8 (1,219-2,233)

^a AUC(144-t)_n = AUC(144-168) для групи доз 40 мг ВАУ 73-6327 раз на добу, та AUC(144-156) для груп дозування ВАУ 73-6327 двічі на добу.

^b Медіана (діапазон)

Джерело: Таблиця 14.4/1, від Таблиці 14.4/2.1 по Таблицю 14.4/3

Таблиця 2-4: День 7 - фармакокінетичні параметри ВАУ 73-6327 в плазмі крові після перорального приймання окремо 40 мг ВАУ 73-6327 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу, і 80 мг два рази на добу, і перорального приймання ВАУ 73-6327 40 мг два рази на добу і 80 мг два рази на добу плюс мідазолам (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n=23) (продовження)

Параметр	Одиниці	ВАУ 73-6327	
		40 мг двічі на добу плюс мідазолам (n=3)	80 мг двічі на добу плюс мідазолам (n=3)
AUC(144-tn) ^a	мкг*год/л	3936/39,9 (2591-5515)	14900/23,5 (11540-18150)
AUC(144-216)	мкг*год/л	5506/38,0 (3798-7912)	21640/29,1 (15610-26490)
AUC _{ном} (144-tn) ^a	кг*год/л	7 331/33 7 (5,506-10,48)	14,71/24,9 (11,11-17,47)
AUC _{ном} (144-216)	кг*год/л	10,25/34,4 (8,070-15,03)	21,35/32,2 (15,03-27,49)
AUC(144-156)/D	год/л	0,09841/39,9 (0,06478-0,1379)	0,1863/23,5 (0,1442-0,2269)
C _{max}	мкг/л	958,5/25,4 (734,9-1207)	2923/18,6 (2432-3514)
C _{max,ном}	кг/л	1,785/22,0 (1,562-2,294)	2,885/19,1 (2,341-3,383)
C _{max} /D	л/л	0,02396/25,4 (0,01837-0,03018)	0,03654/18,6 (0,03040-0,04393)
C _{trough}	мкг/л	132 5/46 5 (83,60-202,1)	622,9/43,3 (403,3-920,4)
t _{1/2}	год	10,61/32,6 (7,468-13,88)	10,32/25,7 (7,742-12,45)
T _{max} ^b	год	0,9833 (0,9833-1,500)	1,500 (1,500-1,500)
MRT	год	8,988/12,1 (7,833-9,791)	10,12/23,4 (8,852-13,22)
CL _{ss} /f	л/год	10,16/39,9 (7,252-15,44)	5,368/23,5 (4,407-6,934)
PTF	%	251,2/16 6 (218,7-301,6)	184,1/11,9 (171,5-211,0)
R _{acmax} (R _{ac})		1,160/11,1 (1,022-1,238)	1,264/23,9 (0,9657-1,493)
R _{ac}		1,321/4,0 (1,262-1,353)	1,458/20,1 (1,181-1,755)

^a AUC(144-tn) = AUC(144-168) для групи дози 40 мг ВАУ 73-6327 раз на добу, та AUC(144-156) для груп дозування ВАУ 73-6327 двічі на добу.

^b Медіана (діапазон)

Джерело: Таблиця 14.4/1, від Таблиці 14.4/2.1 по Таблицю 14.4/3

Таблиця 2-5: компартментні фармакокінетичні параметри мідазоламу в день -1, день 1 і день 7 в плазмі крові після перорального приймання 2 мг мідазоламу плюс ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n = 23)

Параметр	Одиниці	День -1	День 1	День 7
AUC	мкг*год/л	24,32/13,0 (21,06-27,07)	31,75/28 3 (23,06-38,08)	42,88/23,7 (33,12-52,22)
AUC _{ном}	кг*год/л	0,9062/12,2 (0,8080-1,029)	1,183/19,7 (0,9800-1,447)	1,597/19,0 (1,408-1,984)
AUC/D	год/л	0,01213/13,0 (0,01050-0,01350)	0,01584/28,4 (0,01150-0,01900)	0,02146/23,5 (0,01660-0,02610)
t _{1/2}	год	2,970/0,3 (2,960-2,980)	2,814/8,2 (2,560-2,970)	2,861/5,1 (2,710-3,000)
CL	л/год	28,88/10,9 (26,04-32,37)	25,52/18,5 (21,65-31,11)	24,69/14,5 (22,31-29,11)
V _{ss}	л	123,7/10,7 (112,1-138,6)	103,6/11,6 (91,37-114,9)	101,9/10,4 (92,68-113,9)
F		0,3515/8,5 (0,3290-0,3870)	0,4053/11,4 (0,3590-0,4500)	0,5291/11,9 (0,4820-0,6050)
f _g		0,7763/12,6 (0,6720-0,8440)	0,7870/10,2 (0,7000-0,8390)	0,9967/10,1 (0,8900-1,080)
f _h		0,4522/8,5 (0,4130-0,4890)	0 5151/16 7 (0,4280-0,5890)	0,5315/11,3 (0,4670-0,5710)

Джерело: Таблиці від 14.4/2.1 по 14.4/3

Таблиця 2-6: компартментні фармакокінетичні параметри мідазоламу в день -1, день 1 і день 7 в плазмі крові після внутрішньовенної дози 1 мг мідазоламу плюс ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n = 23)

Параметр	Одиниці	День -1	День 1	День 7
AUC	мкг*год/л	34,63/10,9 (30,90-38,40)	39,18/18,5 (32,14-46,20)	40,50/14,5 (34,35-44,82)
AUC _{ном}	кг*год/л	2,580/4,2 (2,458-2,660)	2,919/16,3 (2,592-3,511)	3,017/7,3 (2,869-3,279)
AUC/D	год/л	0,03463/10,9 (0,03090-0,03840)	0,03916/18,6 (0,03210-0,04620)	0,04050/14,3 (0,03440-0,04480)
t _{1/2}	год	2,970/0,3 (2,960-2,980)	2 814/8,2 (2,560-2,970)	2,861/5,1 (2,710-3,000)
CL	л/год	28,88/10,9 (26,04-32,37)	25,52/18,5 (21,65-31,11)	24,69/14,5 (22,31-29,11)
V _{ss}	л	123,7/10,7 (112,1-138,6)	103,6/11,6 (91,37-114,9)	101,9/10,4 (92,68-113,9)

Джерело: Таблиці від 14.4/2.1 по 14.4/3

Таблиця 2-7: компартментні фармакокінетичні параметри мідазоламу в день -1, день 1 і день 7 в плазмі крові після перорального приймання 2 мг мідазоламу плюс ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n=23)

Параметр	Одиниці	День -1	День 1	День 7
AUC	мкг*год/л	36,40/53,7 (21,64-59,07)	47,40/62,7 (25,12-77,30)	73,86/34,7 (53,39-104,6)
AUC _{0-∞}	кг*год/л	1,437/54,2 (0,8330-2,274)	1,871/64,2 (0,9670-2,976)	2,915/34,7 (2,055-4,027)
AUC/D	год/л	0,01819/53,7 (0,01080-0,02950)	0,02373/62,6 (0,01260-0,03870)	0,03694/34,7 (0,02670-0,05230)
t _{1/2}	год	2,710/49,4 (1,620-4,040)	3,354/61,0 (1,860-5,700)	3,371/43,7 (2,120-4,780)
CL	л/год	20,89/19,9 (17,96-26,11)	21,68/19,1 (19,10-26,95)	19,73/2,7 (19,12-20,08)
V _{ss}	л	81,61/31,9 (60,89-113,2)	105,0/42,6 (72,47-162,7)	95,97/43,0 (61,39-138,1)
F		0,3800/32,5 (0,2820-0,5300)	0,5132/40,9 (0,3380-0,7380)	0,7287/32,0 (0,5360-1,000)
f _e		0,6271/22,3 (0,5350-0,8060)	0,8723/28,3 (0,6660-1,160)	1,133/31,1 (0,8340-1,530)
f _h		0,6061/12,1 (0,5280-0,6580)	0,5882/12,8 (0,5080-0,6350)	0,6433/1,7 (0,6330-0,6550)

Джерело: Таблиці від 14.4/2.1 по 14.4/3

Таблиця 2-8: компартментні фармакокінетичні параметри мідазоламу в день -1, день 1 і день 7 в плазмі крові після внутрішньовенної дози 1 мг мідазоламу плюс ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n=23)

Параметр	Одиниці	День -1	День 1	День 7
AUC	мкг*год/л	47,88/19,9 (38,30-55,69)	46,14/19,1 (37,11-52,35)	50,67/2,7 (49,81-52,30)
AUC _{0-∞}	кг*год/л	3,780/21,7 (2,949-4,288)	3,642/21,4 (2,857-4,196)	4,000/3,9 (3,835-4,145)
AUC/D	год/л	0,04786/19,9 (0,03830-0,05570)	0,04613/19,1 (0,03710-0,05230)	0,05065/2,8 (0,04980-0,05230)
t _{1/2}	год	2,710/49,4 (1,620-4,040)	3,354/61,0 (1,860-5,700)	3,371/43,7 (2,120-4,780)
CL	л/год	20,89/19,9 (17,96-26,11)	21,68/19,1 (19,10-26,95)	19,73/2,7 (19,12-20,08)
V _{ss}	л	81,61/31,9 (60,89-113,2)	105,0/42,6 (72,47-162,7)	95,97/43,0 (61,39-138,1)

Джерело: Таблиці від 14.4/2.1 по 14.4/3

21. Результати безпеки

3 32 учасників 6 отримували плацебо, а 26 - активні ліки, тільки ВАУ 73-6237 або тільки мідазолам, або обидва препарати в комбінації. У 32 учасників спостерігалися 56 небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (див. Таблицю 2-1 і Таблицю 2-2). 44 небажаних явища були легкого ступеня тяжкості, і 12 - середнього ступеня. Всі небажані явища зникли до кінця періоду спостереження. Про серйозні небажані реакції не повідомлялося.

Кількість учасників, у яких виявили викликані лікуванням небажані явища, становила по 5 осіб на плацебо і ВАУ 73-6327 40 мг 1 раз на добу; 4 особи на ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу; 2 особи на ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу; по 3 особи на ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу в поєднанні з мідазоламом; 6 осіб на мідазолами 2 мг перорально / 1 мг внутрішньовенно перед введенням ВАУ 73-6327; і 3 особи на мідазолами 10 мг перорально (помилкове введення).

Кількість учасників, у яких виникли пов'язані з досліджуваним препаратом, викликані лікуванням небажані явища, було відсутнє в групі плацебо;

і становило 1 особу на ВАУ 73-6327 40 мг 1 раз на добу; 3 на ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу; 1 на ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу; 3 на ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу в поєднанні з мідазоламом; 3 на ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу в поєднанні з мідазоламом; 6 на мідазоламі 2 мг перорально / 1 мг внутрішньовенно перед введенням ВАУ 73-6327; і 3 на мідазоламі 10 мг перорально (помилкове введення). Більшість пов'язаних з досліджуванним препаратом небажаних явищ, викликаних лікуванням, були пов'язані з прийманням мідазоламу.

Найбільш частим побічним ефектом була стомлюваність у 15 учасників (1 на плацебо, 3 на ВАУ 73-6327, 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу в комбінації з мідазоламом, 6 на мідазоламі 2 мг перорально / 1 мг внутрішньовенно до введення ВАУ 73-6327; і 3 на мідазоламі 10 мг перорально). Всі з випадків, за винятком випадку з плацебо, вважалися пов'язаними з прийманням мідазоламу. Про головний біль повідомили 6 учасників: 1 з групи плацебо, 2 з групи ВАУ 73-6327 по 40 мг 2 рази на добу, 2 з групи ВАУ 73-6327 по 80 мг 2 рази на добу, і 1 з групи ВАУ 73-6327 по 40 мг 2 рази на добу плюс мідазолам. 26 лабораторних відхилень > 1,5 ВМН спостерігалися у 18 учасників у всіх групах лікування, за винятком групи ВАУ 73-6327 40 мг два рази на добу плюс мідазолам.

У 4 учасників підвищення рівня АЛТ, ГЛДГ і/або ліпази було визнано дослідником, як таке, що має клінічне значення і, таким чином, було зареєстроване як небажане явище. Учасники X і XI отримували ВАУ 73-6327, учасники X2 і X3 - плацебо. Учасник X3 демонстрував незрозуміле минуще збільшення ГЛДГ (максимум > 4,5 x ВМН) між 3 і 9 днями. Всі інші відхилення лабораторних значень вище верхньої межі норми були незначними, тимчасовими, такими, що не мають клінічного значення, а деякі вже були присутні під час скринінгу. Значущих лабораторних відхилень нижче нижньої межі норми (НМН), що виникли в результаті лікування, виявлено не було.

Сигнал про зміни лабораторних параметрів, викликані прийомом ліків, був відсутній.

Основні фізіологічні показники, такі як частота серцевих скорочень і артеріальний тиск, і інші дані ЕКГ, включаючи аналіз QTc, не виявили будь-яких несподіваних або небажаних ефектів, пов'язаних з ВАУ 73-6327.

Таблиця 2-1: Учасники з викликаними лікуванням небажаними явищами щодо ВАУ 73-6327, включаючи ідентифікатор учасника, зв'язок з досліджуваним препаратом і найгіршу ступінь тяжкості (учасники підходять для аналізу безпеки, n=32)			
Переважний термін основного СОК MedDRA	Плацебо (n=6)	ВАУ 73-6327 40 мг раз на добу (n=6)	ВАУ 73-6327 40 мг двічі на добу (n=6)
Кількість учасників з будь-якими НЯ	5 (83%)	5 (83%)	4 (67%)
<p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОРГАНУ ЗОРУ</p> <ul style="list-style-type: none"> Аномальні відчуття в оці Біль у оці Підвищення слюзоотечі Нечіткий зір <p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКТ</p> <ul style="list-style-type: none"> Біль у животі Диспепсія Нудота Дискомфорт у животі <p>ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ І РЕАКЦІЇ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> Дискомфорт у грудях Дискомфорт Стомлюваність <p>РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ</p> <ul style="list-style-type: none"> Підвищення аланінамінотрансферази Підвищення ліпази Підвищення глутаматдегідрогенази <p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВОЇ ТА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ</p> <ul style="list-style-type: none"> Біль у шийі <p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ</p> <ul style="list-style-type: none"> Амнезія Запаморочення Запаморочення постуральне Головний біль Скорочення м'язів мимовільні Сонливість 			
Таблиця 2-1: Учасники з викликаними лікуванням небажаними явищами щодо ВАУ 73-6327, включаючи ідентифікатор учасника, зв'язок з досліджуваним препаратом і найгіршу ступінь тяжкості (учасники підходять для аналізу безпеки, n=32) (продовження)			
Переважний термін основного СОК MedDRA	Плацебо (n=6)	ВАУ 73-6327 40 мг раз на добу (n=6)	ВАУ 73-6327 40 мг двічі на добу (n=6)
<p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ, ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА СЕРЕДОСТІННЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> Закладеність носу Фарингіт/ларингіт/альній біль <p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ І ПІДШКІРНИХ ТКАНИН</p> <ul style="list-style-type: none"> Алергічний дерматит Еритема Нічне потовиділення <p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ СУДИН</p> <ul style="list-style-type: none"> Гематома 			

Таблиця 2-1: Учасники з викликаними лікуванням небажаними явищами щодо BAY 73-6327, включаючи ідентифікатор учасника, зв'язок з досліджуваним препаратом і найгіршу ступінь тяжкості (учасники підходять для аналізу безпеки, n=32) (продовження)			
Переважаючий термін основного СОК MedDRA	BAY 73-6327 80 мг двічі на добу (n=5)	BAY 73-6327 40 двічі на добу плюс мідазолам (n=3)	BAY 73-6327 80 двічі на добу плюс мідазолам (n=3)
Кількість учасників з будь-якими ПОРУШЕННЯМИ З БОКУ ОРГАНУ ЗОРУ Аномальні відчуття в очі Біль у очі Підвищення слізотечі Нечіткий зір ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКТ Біль у животі Диспепсія Нудота Дискомфорт у животі ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ І РЕАКЦІЇ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ Дискомфорт у грудях Дискомфорт Стомляваність РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ Підвищення аланінамінотрансферази Підвищення пілзаси Підвищення глутаматдегідрогенази ПОРУШЕННЯ З БОКУ СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВОЇ ТА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ Біль у шві ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ Амнезія Замороження Замороження постуральне Головний біль Скорочення м'язів вимовільні Сонливість	2 (40%)	3 (100%)	3 (100%)
Таблиця 2-1: Учасники з викликаними лікуванням небажаними явищами щодо BAY 73-6327, включаючи ідентифікатор учасника, зв'язок з досліджуваним препаратом і найгіршу ступінь тяжкості (учасники підходять для аналізу безпеки, n=32) (продовження)			
Переважаючий термін основного СОК MedDRA	BAY 73-6327 80 мг двічі на добу (n=5)	BAY 73-6327 40 двічі на добу плюс мідазолам (n=3)	BAY 73-6327 80 двічі на добу плюс мідазолам (n=3)
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ, ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА СЕРЕДОСТІННЯ Закладість носу Фарингіт/риніт/геморрагічний біль ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ І ПІДШКІРНИХ ТКАНИН Алергічний дерматит Еритема Нічне потовиділення ПОРУШЕННЯ З БОКУ СУДИН Гематома			

	<p>Таблиця 2-2: Учасники з викликаними лікуванням небажаними явищами щодо мідазоламу, включаючи ідентифікатор учасника, зв'язок з досліджуванним препаратом і найгіршу ступінь тяжкості (учасники підходять для аналізу безпеки, n=32)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="743 309 999 360">Переважний термін основного СОК MedDRA</th> <th data-bbox="999 309 1270 360">Мідазолам 2 мг перорально/1 мг внутрішньовенно (n=6)^a</th> <th data-bbox="1270 309 1477 360">Мідазолам 10 мг перорально (n=3)^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="743 360 999 387">Кількість учасників з будь-якими НЯ</td> <td data-bbox="999 360 1270 387">6 (100%)</td> <td data-bbox="1270 360 1477 387">3 (100%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="743 409 999 472">ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ І РЕАКЦІЇ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ Стомпованість</td> <td data-bbox="999 409 1270 472"></td> <td data-bbox="1270 409 1477 472"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="743 521 999 584">ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ Сонливість</td> <td data-bbox="999 521 1270 584"></td> <td data-bbox="1270 521 1477 584"></td> </tr> </tbody> </table>	Переважний термін основного СОК MedDRA	Мідазолам 2 мг перорально/1 мг внутрішньовенно (n=6) ^a	Мідазолам 10 мг перорально (n=3) ^b	Кількість учасників з будь-якими НЯ	6 (100%)	3 (100%)	ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ І РЕАКЦІЇ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ Стомпованість			ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ Сонливість		
Переважний термін основного СОК MedDRA	Мідазолам 2 мг перорально/1 мг внутрішньовенно (n=6) ^a	Мідазолам 10 мг перорально (n=3) ^b											
Кількість учасників з будь-якими НЯ	6 (100%)	3 (100%)											
ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ І РЕАКЦІЇ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ Стомпованість													
ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ Сонливість													
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Фармакокінетика ВАУ 73-6327 40 мг раз на добу, 40 мг двічі на добу, та 80 мг двічі на добу</p> <p>Експозиція ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу збільшувалася на 7-й день, як показало ставлення накопичення R_{A4}, що склало 1,38 (40 мг 2 рази на добу) і 1,56 (80 мг 2 рази на добу) (таблиця 2-4). Результати були аналогічними при одночасному застосуванні мідазоламу: R_{A4} 1,32 і 1,46 відповідно.</p> <p>Пікові концентрації в рівноважному стані також були трохи збільшені в порівнянні з першим застосуванням, з RAC_{max} (R_{A1}) 1,29 і 1,32 для доз 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу. Результати були аналогічними при одночасному застосуванні мідазоламу: RAC_{max} (R_{A1}) 1,16 і 1,26 для 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу, відповідно. $t_{1/2}$ збільшувалося для доз 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу при порівнянні Дня 1 з Днем 7 (День 1: 4,03 години і 3,78 години; День 7: 9,44 години і 9,54 години). $t_{1/2}$ доз 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу було трохи більше при одночасному введенні мідазоламу в День 1 і День 7. t_{max} досягалось між 1,0 год. і 1,25 год. при всіх дозах в День 1 і День 7.</p> <p>Уявний загальний кліренс (CL_{ss}/f) ВАУ 73-6327 при дозі 80 мг 2 рази на добу був нижче в порівнянні з дозами 40 мг 1 раз на добу і 40 мг 2 рази на добу. Відношення накопичення збільшувалися в залежності від дози, в той час як коливання між максимальною і мінімальною концентраціями в рівноважному стані (PTF) знижувалося, що вказує на нелінійну кінетику. Це також підтверджується дозозалежним збільшенням $AUC_{0-\infty}$.</p> <p>Взаємодія лікарського засобу з мідазоламом</p> <p>Дані по 3 учасниках в кожній групі були проаналізовані з використанням компартментних фармакокінетичних методів. При одночасному прийманні ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу системний кліренс мідазоламу знизився на 14,5%, а пероральна біодоступність збільшилася на 76,8% при порівнянні Дня 7 з Днем -1.</p>												

При одночасному застосуванні з ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу системний кліренс мідазоламу не змінився у відповідній мірі; проте пероральна біодоступність збільшилася на 103,1% при порівнянні Дня 7 з Днем -1. При одночасному застосуванні з ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу, АUC/D мідазоламу збільшувалася на 30,6% в День 1 і на 35,4% в День 7 в порівнянні з Днем -1. При одночасному застосуванні з ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу, АUC/D мідазоламу збільшувалася на 30,4% в День 1 і на 103,1% в День 7 в порівнянні з Днем -1 (тільки мідазолам). Це призвело до підвищеної рівноважної експозиції мідазоламу (на основі АUC / D після перорального прийому лікарського засобу) в 1,77 рази після приймання ВАУ 73-6327 40 мг два рази на добу, і в 2,03 рази після приймання ВАУ 73-6327 80 мг два рази на добу.

Після пероральних доз 40 і 80 мг два рази на добу ВАУ 73-6327 діє як слабкий або помірний інгібітор шляхів СYP3A, що призводить до підвищеної пероральної біодоступності мідазоламу через зниження кишкового метаболізму, тоді як системний кліренс мідазоламу залишається практично незмінним. Інгібування відбувається переважно досистемно, в той час як воно практично не зачіпається на системній стороні.

Якщо в майбутньої розробці ВАУ 73-6327 використовуватимуть внутрішньовенні препарати, рекомендуються додаткові дослідження щодо інгібування СYP3A. Виведення незміненого ВАУ 73-6327 у людей на сьогоднішній день не продемонстроване.

Безпека та переносимість

У 32 учасників спостерігалися 56 небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (див. Таблицю 2-1 і Таблицю 2-2). 44 небажаних явища були легкого ступеня тяжкості, і 12 - середнього ступеня. Всі небажані явища зникли до кінця періоду спостереження. Про серйозні небажані реакції не повідомлялося. Кількість учасників, у яких виявили викликані лікуванням небажані явища, становила по 5 осіб на плацебо і ВАУ 73-6327 40 мг 1 раз на добу; 4 особи на ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу; 2 особи на ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу; по 3 особи на ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу в поєднанні з мідазоламом; 6 осіб на мідазоламі 2 мг перорально/1 мг внутрішньовенно перед введенням ВАУ 73-6327; і 3 особи на мідазоламі 10 мг перорально (помилкове введення).

Найбільш частим побічним ефектом була стомлюваність у 15 учасників (1 на плацебо, 3 на ВАУ 73-6327, 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу в комбінації з мідазоламом, 6 на мідазоламі 2 мг перорально/1 мг внутрішньовенно до введення ВАУ 73-6327; і 3 на мідазоламі 10 мг перорально). Всі випадки, за винятком випадку з плацебо, вважалися пов'язаними з прийманням мідазоламу.

	<p>Про головний біль повідомили 6 учасників: 1 з групи плацебо, 2 з групи ВАУ 73-6327 по 40 мг 2 рази на добу, 2 з групи ВАУ 73-6327 по 80 мг 2 рази на добу, і 1 з групи ВАУ 73-6327 по 40 мг 2 рази на добу плюс мідазолам.</p> <p>Сигнал про зміни лабораторних параметрів, викликані прийомом ліків, був відсутній. Основні фізіологічні показники, такі як частота серцевих скорочень і артеріальний тиск, і інші дані ЕКГ, включаючи аналіз QTc, не виявили будь-яких несподіваних або небажаних ефектів, пов'язаних з ВАУ 73-6327.</p> <p>Застосування багаторазових доз ВАУ 73-6327 40 мг 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу у вигляді таблеток протягом 7 днів було безпечним і добре переносилося, як і комбіноване застосування ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу і 80 мг два рази на добу з мідазоламом.</p>
--	---

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)


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

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

ЗВІТ про клінічне випробування

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

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

	Крім того, мінімальні зразки плазми BAY 73-6327 були взяті перед ранковим дозуванням в Дні 5, 6 і 7, щоб продемонструвати досягнення рівноважного стану BAY 73-6327.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки у віці від 18 до 45 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Дозування: Частина 1: 80 мг (4 таблетки по 20 мг) BAY 73-6327 два рази на добу на одного пацієнта протягом 7 днів. Частина 2: 40 мг (2 таблетки по 20 мг) BAY 73-6327 два рази на добу на одного пацієнта протягом 14 днів. Спосіб застосування: перорально натщесерце. Номер серії: BX02ETR</p> <p>Одночасне застосування циклоспорину (Сандімум®Опторал, Новартіс ГмБх): Дозування: Частина 1: м'яка желатинова капсула 50 мг в Дні -2 і 7. Частина 2: м'які желатинові капсули 50 або 200 мг (4 капсули по 50 мг) в Дні 7 і 14 в рандомізованому порядку. Спосіб застосування: перорально натщесерце. Номер серії: S0016</p> <p>Для кожного приймання використовувалося 240 мл негазованої води кімнатної температури. Тривалість лікування: Частина 1: дозу BAY 73-6327 застосовували двічі на добу протягом 7 днів (Дні з 1 по 7 приблизно о 7:30 і 19:30). CsA застосовували в Дні -2 і 7 приблизно о 7:30 ранку. Частина 2: дозу BAY 73-6327 застосовували двічі на добу протягом 14 днів (Дні з 1 по 14 приблизно о 9:30 і 21:30). CsA застосовували в Дні 7 і 14 приблизно о 9:30 ранку.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Частина 1: Фармакокінетичні (ФК) параметри CsA, отримані в Дні -2 і 7, служили в якості основних параметрів для порівняння фармакокінетики CsA зі спільним введенням BAY 73-6327 і без нього. Параметри, які мали бути отримані, включали: максимальну спостережувану концентрацію в крові (C _{max}) і час її появи (t _{max}), площу під кривою залежності концентрації в крові від часу (AUC _{0-t} , AUC ₀₋₄₈ , AUC _{0-inf}), уявний період напіввиведення з плазми крові (t _{1/2}). Додатково були розраховані метаболічні відношення (C _{max} і AUC) для CsA.

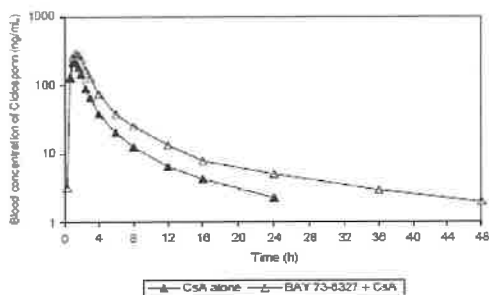
	<p>Частина 2: ФК параметри ВАУ 73-6327, отримані на 6-й день, порівнювали з параметрами, отриманими після спільного застосування з CsA на 7-й і 14-й дні. Отримані параметри включали: C_{max}, t_{max}, AUC₀₋₁₂, t_{1/2}. Порівняння ФК параметрів ВАУ 73-6327, отриманих на 6 та 7 день.</p> <p>Параметри,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

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

Фармакокінетика

Вплив BAY 73-6327 на ФК CsA:

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



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

Результати ANOVA для первинних параметрів ФК CsA

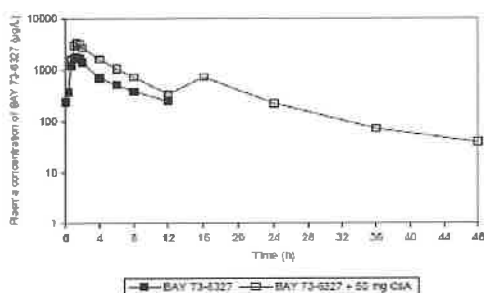
	Порівняння	Розрахункове відношення	90% ДІ	p-величина
AUC0-t [год*нг/мл]	BAY 73-6327+CsA / тільки CsA	1,731	[1,580, 1,808]	<0,0001
AUC0-inf [год*нг/мл]	BAY 73-6327+CsA / тільки CsA	1,757	[1,607, 1,921]	<0,0001
Сmax [нг/мл]	BAY 73-6327+CsA / тільки CsA	1,375	[1,244, 1,519]	0,0005

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

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

Частина 1:

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



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

Результати ANOVA для первинних параметрів ФК BAY 73-6327

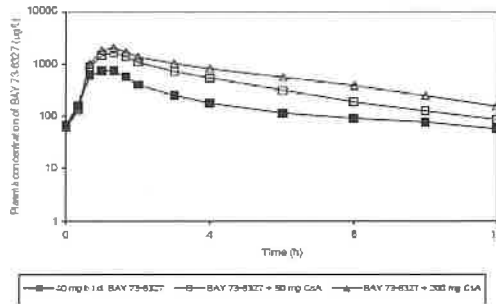
Параметр	Порівняння	Розрахункове відношення	90% ДІ	p-величина
AUC0-12 [год*нг/мл]	BAY 73-6327 80 мг двічі на добу з CsA 50 мг / тільки BAY 73-6327	1,895	[1,781, 2,016]	<0,0001
Сmax [нг/мл]	BAY 73-6327 80 мг двічі на добу з CsA 50 мг / тільки BAY 73-6327	1,723	[1,542, 1,925]	<0,0001

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

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

Частина 2:

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



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

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

Параметр	Порівняння	Розраховане відношення	90% ДІ	p-величина
AUC0-t [год*нг/мл]	BAY 73-6327 40 мг двічі на добу з CsA 50 мг / тільки BAY 73-6327	2,302	[1,985, 2,669]	<0,0001
	BAY 73-6327 40 мг двічі на добу з CsA 200 мг / тільки BAY 73-6327	3,371	[2,920, 3,892]	<0,0001
Cmax [нг/мл]	BAY 73-6327 40 мг двічі на добу з CsA 50 мг / тільки BAY 73-6327	2,100	[1,876, 2,349]	<0,0001
	BAY 73-6327 40 мг двічі на добу з CsA 200 мг / тільки BAY 73-6327	2,669	[2,393, 2,976]	<0,0001

AUC0-t ≈ AUC0-12 (забір крові зазвичай проводиться за 5 хвилин до вечірньої дози)

Спостерігався статистично значущий вплив одночасної разової дози CsA на фармакокінетику BAY 73-6327. Розраховані відношення для порівняння BAY 73-6327 40 мг 2 рази на добу з 50 мг CsA / тільки BAY 73-6327 для AUC0-t і Cmax становили 2,302 і 2,100, відповідно, і вище для порівняння BAY 73-6327 40 мг два рази на добу з 200 мг CsA / тільки BAY 73-6327 (3,371 для AUC0-t і 2,669 для Cmax).

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

21. Результати безпеки

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

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

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

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

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

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

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

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

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

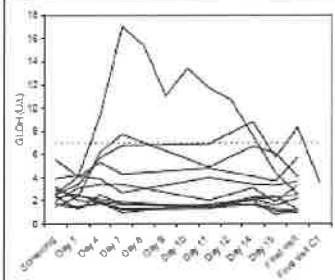
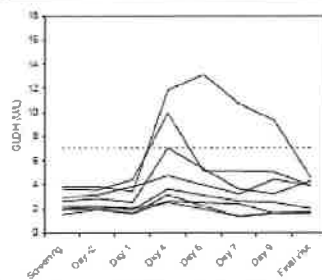
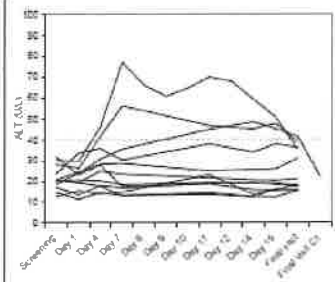
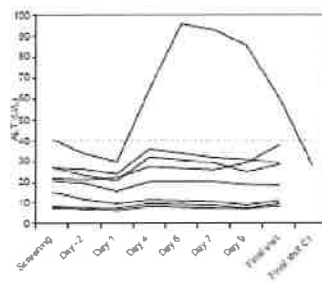
Після цього застосування препарату було припинено. Обидва параметри повернулися до нормальних значень під час обстеження після дослідження.

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

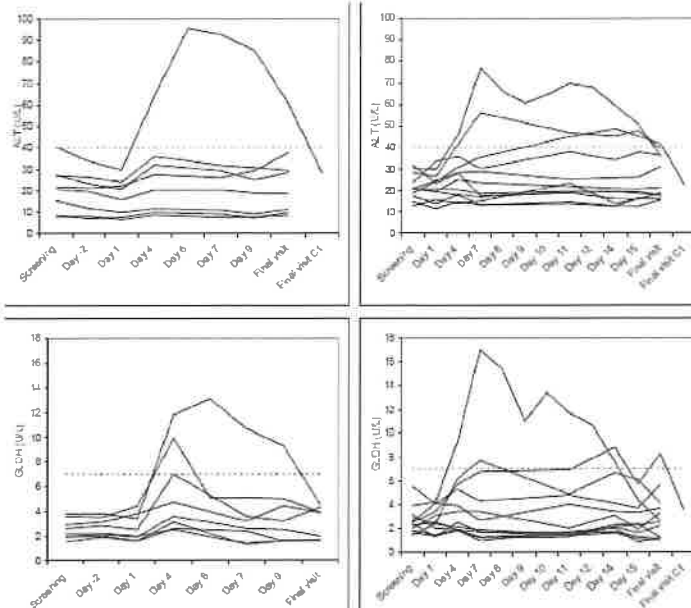
Підвищення активності печінкових ферментів, що спостерігається в учасника X1015, розглядалось дослідником як клінічно значне і пов'язане з ліками. Оскільки динаміка у обох учасників була однаковою (у обох учасників збільшення почалося на 4-й день лікування BAY 73-6327), необхідно враховувати взаємозв'язок з BAY 73-6327. На наступному малюнку показані індивідуальні динаміки для АЛТ і ГЛДГ.

Індивідуальні значення АЛТ і ГЛДГ
Частина 1

Частина 2



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

	<p>Індивідуальні значення АЛТ і ГЛДГ Частина 1</p>  <p>Частина 2</p> <p>Основні фізіологічні показники і параметри ЕКГ не виявили змін, пов'язаних з часом або лікарськими препаратами. Хоча спостережувана тахікардія (присутня вже під час скринінгу (90 ударів в хвилину), що збільшилася до максимальних 119 ударів в хвилину через 4 дні після останньої дози лікування) в учасника X1 розглядалася дослідником як пов'язана з лікарським засобом, експерт, який консультував, не виявив патологічних змін і пояснив результат нервозністю.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Було виявлено статистично значущий вплив 80 мг BAY 73-6327 два рази на добу на фармакокінетику разової дози 50 мг CsA. AUC₀₋₁₂ і C_{max} CsA збільшувалися після застосування BAY 73-6327 приблизно в 1,8 і 1,4 рази, відповідно, в порівнянні з застосуванням тільки CsA. • Також спостерігався статистично значущий вплив одночасного застосування разової дози CsA на фармакокінетику BAY 73-6327. У частині 1 AUC і C_{max} в рівноважному стані після застосування 80 мг BAY 73-6327 два рази на добу збільшувалися після одночасного прийому разової дози 50 мг CsA в 1,9 і 1,7 рази, відповідно, в порівнянні з застосуванням тільки BAY 73-6327. Цей результат був підтверджений в Частині 2, де збільшення разової дози CsA до 200 мг привело до посилення впливу на експозицію BAY 736327 (після лікування повторної дозою 40 мг BAY 73-6327 два рази на добу) в порівнянні з застосуванням разової дози 50 мг CsA.

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

Безпека

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

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)



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

Додаток 30

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

**ЗВІТ
про клінічне випробування**

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

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

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

Для трьох учасників було задокументоване передчасне припинення участі: один учасник з групи 240 мг АІС001 не повернувся для другого незапланованого відвідування через контроль високого значення АЛТ при подальшому спостереженні, але він отримав всі заплановані оцінки. Інший учасник в цій групі дози покинув клініку ввечері 2-го дня (через 34 години після введення дози) з особистих причин; він пропустив оцінки випробування в дні 3 і 4, але прийшов на регулярне обстеження подальшого спостереження вранці 5-го дня. Один учасник з групи плацебо також покинув клініку ввечері 2-го дня (через 34 години після введення дози) з особистих причин; він приїжджав амбулаторно на оцінку випробування в Дні 3, 4 і 5.

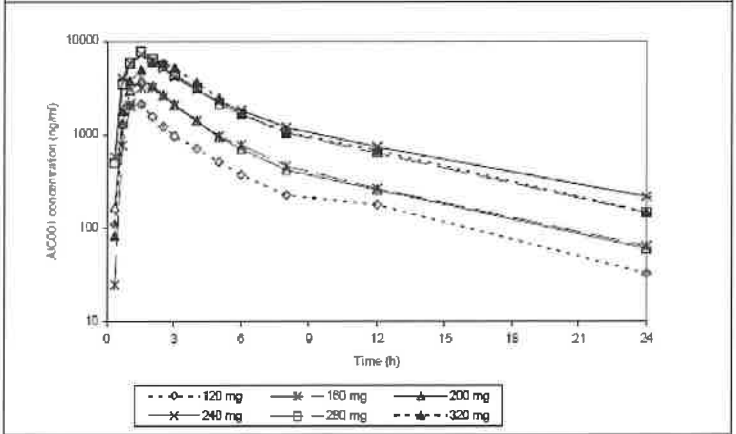
Середній вік 48 чоловіків європейської раси становив 34,1 роки (від 20 до 45 років). В середньому вони важили 78,50 кг (діапазон: від 62,0 до 111,0 кг) і мали індекс маси тіла (ІМТ) 24,48 кг/м² (діапазон: від 20,7 до 28,0 кг/м²).

20. Результати ефективності

Фармакокінетика

АІС001 швидко абсорбувався, вже через 20 хвилин після введення дози у всіх учасників концентрація АІС001 в плазмі була вище НМКВ. Найвищі геометричні середні концентрації спостерігалися через від 1,5 (дози від 120 до 280 мг) до 2 годин (доза 320 мг) після дозування. Через 96 годин після введення дози концентрація АІС001 все ще була вище НМКВ у всіх учасників, крім двох (нижче НМКВ в одного учасника після 160 мг, а в іншого після 280 мг). Збільшення середньої геометричної концентрації АІС001 в плазмі не було пропорційне дозі АІС001:

Середні геометричні концентрації АІС001 у плазмі крові до 24 годин після дозування (логарифмічно-лінійна шкала)



Збільшення експозиції (AUC) і C_{max}, що перевищують пропорційне, спостерігалося до дози АІС001 240 мг. Після введення 280 і 320 мг як АUC, так і C_{max} більше не збільшувалися в порівнянні зі значеннями, отриманими після введення 240 мг АІС001.

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

Резюме фармакокінетичних параметрів AIC001

Параметр		120 мг N=6	160 мг N=6	200 мг N=6	240 мг N=6	280 мг N=6	320 мг N=6
AUC0-inf [нг*год/мл]	Геом. середнє	9434	16596	16849	39440	37127	36144
	Геом. CV	28,1	12,7	19,4	33,2	55,9	38,3
Cmax [нг/мл]	Геом. середнє	2328	3986	4338	7453	8195	7025
	Геом. CV	46,7	11,8	13,4	29,0	37,8	37,9
tmax [год.]	Медіана	1,25	1,50	1,50	1,50	1,50	2,25
	Мін-Макс	1,0-1,5	1,0-2,0	1,0-2,5	1,0-2,0	1,0-1,5	1,0-3,0
t1/2 [год.]	Геом. середнє	9,56	11,9	10,0	9,90	9,31	9,81
	Геом. CV	34,4	23,8	29,0	27,0	27,6	19,2

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

Порівняння відношень для нормалізованих за дозою AUC0-inf і Cmax показало, що AUC0-inf і Cmax не демонструють пропорційного дозі збільшення. Крім того, статистичний аналіз AUC0-inf і Cmax показав, що фармакокінетика AIC001 в дослідженому діапазоні від 120 до 320 мг не була пропорційною дозі. Кутові коефіцієнти становили 1,502 для AUC0-inf і 1,252 для Cmax.

Статистичний аналіз пропорційності дозі (модель статистичної потужності)

Параметр	Кутовий коефіцієнт	Довірчий інтервал
AUC0-inf	1,502	1,133-1,872
Cmax	1,252	0,920-1,585

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

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

21. Результати безпеки

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

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

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)

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



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

ЗВІТ
про клінічне випробування

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