

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	Рандомізоване одноцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження для визначення безпеки, переносимості та фармакокінетики разової пероральної дози АІС0900027 і багаторазових зростаючих пероральних доз АІС090027, а також одноцентрове дослідження з відкритою етикеткою балансу мас і профілю метаболітів багаторазових пероральних доз АІС0900027. Звіт про клінічні випробування, частина I (оцінка безпеки, переносимості та фармакокінетики (ФК) разової пероральної дози 240 мг)		
6. Фаза клінічного випробування	1		
7. Період проведення клінічного випробування	08 грудня 2008р. - 12 січня 2009р.		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди		
9. Кількість досліджуваних	Безпека	Фармакокінетика	
	Заплановано	8	6
	Включено	8	6
	Піддаються оцінці	8	6

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна:</p> <ul style="list-style-type: none"> - для оцінки безпеки та переносимості АІС090027 у жінок - для оцінки фармакокінетики АІС090027
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване одноцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження I фази для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики (ФК) одноразової пероральної дози 240 мг АІС090027 в 1 когорті з 8 здорових жінок. Шість учасниць отримували АІС090027, і дві учасниці отримували плацебо у вигляді таблеток для перорального застосування в День 1</p>
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення</p> <p>Стать : жіноча</p> <p>Вік : 18 - 55 років, включно</p> <p>Вага : >50 кг</p> <p>Індекс маси тіла : 18.0 - 28.0 кг/м², включно</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Діюча речовина: АІС090027</p> <p>Сила дії і форма випуску: таблетки для перорального застосування по 20 мг.</p> <p>Номер серії: ВХ02Х73</p> <p>Когорта 1 отримала разову дозу 240 мг АІС090027 (n = 6 жінок) у вигляді таблеток для перорального застосування натщесерце.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо</p> <p>Форма випуску: таблетки для перорального застосування</p> <p>Номер серії: ВХ0297В</p> <p>Когорта 1 отримувала разову дозу плацебо (n = 2 жінки) у вигляді таблеток для перорального застосування натщесерце.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрація АІС090027 в плазмі крові, параметри ФК.
17. Критерії оцінки безпеки	НЯ, основні фізіологічні показники, ЕКГ в 12 відведеннях, клініко-лабораторні аналізи і медичний огляд
18. Статистичні методи	<p>Параметри безпеки: описова статистика</p> <p>Фармакокінетичні параметри: концентрації АІС090027 в плазмі крові визначали з використанням нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) 1,00 нг/мл. Параметри ФК (C_{max}, t_{max}, AUC_{0-last}, AUC_{0-∞}, λ_z, t_{1/2z}, CL/F, VD/F, MRT) були розраховані в WinNonlin з використанням фактичного часу вибірки.</p> <p>Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі крові та для отриманих параметрів ФК. Статистика включала розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення (SD), відсоток коефіцієнта варіації (% CV), середнє геометричне, медіанне, мінімальне і максимальне значення.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки, 18-55 років, > 50 кг																																																		
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетика</p> <p>Зведена статистика ФК параметрів для АІС090027 в плазмі крові після введення разової пероральної дози 240 мг АІС090027 у здорових жінок-добровольців</p> <table border="1" data-bbox="740 533 1473 813"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Одиниці</th> <th>N</th> <th>Середнє</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}</td> <td>нг/мл</td> <td>6</td> <td>7340</td> <td>1785</td> </tr> <tr> <td>t_{max}</td> <td>год.</td> <td>6</td> <td>2,00*</td> <td>1,00-2,50</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-last}</td> <td>нг*год./мл</td> <td>6</td> <td>34070</td> <td>9557</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-∞}</td> <td>нг*год./мл</td> <td>6</td> <td>34240</td> <td>9634</td> </tr> <tr> <td>λ_z</td> <td>1/год.</td> <td>6</td> <td>0,07449</td> <td>0,01273</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2z}</td> <td>год.</td> <td>6</td> <td>0,555</td> <td>1,777</td> </tr> <tr> <td>CL/F</td> <td>л/год.</td> <td>6</td> <td>7,623</td> <td>2,680</td> </tr> <tr> <td>VD/F</td> <td>л</td> <td>6</td> <td>103,3</td> <td>33,54</td> </tr> <tr> <td>MRT</td> <td>год.</td> <td>6</td> <td>9,775</td> <td>1,142</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Для t_{max} представлена медіана (мінімум - максимум).</p> <p>Після разової дози 240 мг АІС090027 у 6 здорових жінок середня (± SD) C_{max} для АІС090027 склала 7340 ± ±1785 нг/мл із середнім t_{max}, рівним 2 години. Середня (± SD) AUC_{0-∞} склала 34240 ± 9634 нг*год./мл. Середній кінцевий період напіввиведення становив 9,6 години. Варіабельність між учасницями, виміряна як% CV для C_{max}, AUC_{0-last} і AUC_{0-inf}, була невелика і коливалася від 24% до 28%.</p>	Параметр	Одиниці	N	Середнє	SD	C _{max}	нг/мл	6	7340	1785	t _{max}	год.	6	2,00*	1,00-2,50	AUC _{0-last}	нг*год./мл	6	34070	9557	AUC _{0-∞}	нг*год./мл	6	34240	9634	λ _z	1/год.	6	0,07449	0,01273	t _{1/2z}	год.	6	0,555	1,777	CL/F	л/год.	6	7,623	2,680	VD/F	л	6	103,3	33,54	MRT	год.	6	9,775	1,142
Параметр	Одиниці	N	Середнє	SD																																															
C _{max}	нг/мл	6	7340	1785																																															
t _{max}	год.	6	2,00*	1,00-2,50																																															
AUC _{0-last}	нг*год./мл	6	34070	9557																																															
AUC _{0-∞}	нг*год./мл	6	34240	9634																																															
λ _z	1/год.	6	0,07449	0,01273																																															
t _{1/2z}	год.	6	0,555	1,777																																															
CL/F	л/год.	6	7,623	2,680																																															
VD/F	л	6	103,3	33,54																																															
MRT	год.	6	9,775	1,142																																															
21. Результати безпеки	<p>В цілому 5 (62,5%) з 8 учасниць повідомили про 11 НЯ, що виникли в результаті лікування (ВЛНЯ). Всі 5 учасниць, які повідомили про ВЛНЯ, отримували 240 мг АІС090027. Серйозних небажаних явищ не було, і жодне з зареєстрованих небажаних явищ не привело до припинення лікування. Всі ВЛНЯ були короткочасними і пройшли без ускладнень при подальшому спостереженні.</p> <p>Одна з учасниць повідомила про два помірних ВЛНЯ блювоти на 5-й день. Решта 9 ВЛНЯ були слабкими. Здебільшого це були порушення з боку шлунково-кишкового тракту (по 1 ВЛНЯ здуття живота, метеоризму і нудоти) і порушення з боку нервової системи (2 ВЛНЯ головного болю у 1 учасниці, і 1 ВЛНЯ парестезії). Іншими легкими ВЛНЯ були порушення з боку шкіри і підшкірних тканин (по 1 ВЛНЯ еритеми і подразнення шкіри), і ускладнення загального характеру і реакції в місці введення (1 ВЛНЯ болю в місці проколу судини).</p>																																																		

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

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)


 Директор з реєстрації лікарських засобів
 Маковей О.О.
 (П.Ф.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	<p>Рандомізоване одноцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження для визначення безпеки, переносимості та фармакокінетики разової пероральної дози АІС0900027 і багаторазових зростаючих пероральних доз АІС090027, а також одноцентрове дослідження з відкритою етикеткою по вивченню балансу мас і профілю метаболітів багаторазових пероральних доз АІС0900027.</p> <p>Звіт про клінічне випробування, частина II (оцінка безпеки, переносимості та фармакокінетики (ФК) багаторазових зростаючих пероральних доз)</p>
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	12 листопада 2008р. - 06 квітня 2009р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди

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

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

	<p>Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі крові та для отриманих параметрів ФК. Статистика включала розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення (SD), відсоток коефіцієнта варіації (% CV), середнє геометричне, медіанне, мінімальне і максимальне значення. Накопичення було досліджено описово і статистично. Пропорційність дозі оцінювали графічно і статистично.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Стать: чоловіча і жіноча Вік: від 18 до 55 років включно Вага: >50 кг Індекс маси тіла: 18,0 - 28,0 кг/м² включно</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Як на День 1, так і на День 15 C_{max} і AUC_t збільшувалися пропорційно дозі. Для C_{min} індивідуальні нормалізовані за дозою значення були аналогічними в групах, які отримували дозу 180 і 240 мг. Деякі вищі значення спостерігалися в групі, що одержувала дозу 120 мг, проте спостерігалися значні збіги в діапазонах індивідуальних значень.</p> <p>Медіана t_{max} була досягнута через 1,5 години у всіх групах, за винятком 15-го дня в групі, що одержувала дозу 180 мг (2 години). Уявний термінальний період напіввиведення (t_{1/2z}) був порівняний для груп, які отримували дозу 120 мг і 240 мг (приблизно 12,5 годин), і трохи вище для групи, що одержувала дозу 180 мг (приблизно 15 годин).</p> <p>Чи не спостерігалось явної залежності від дози щодо CL/F, V_{ss}/F і MRT. Показник FI незначно збільшувався зі збільшенням рівнів дози. Накопичення до рівноважної концентрації було помірним, з середніми значеннями RA (AUC) 1,6, 1,3 і 1,4 для рівнів доз 120, 180 і 240 мг, відповідно. Варіабельність між учасниками (% CV) C_{max} і AUC_t була помірною і порівнянною між групами доз, як в День 1, так і в День 15. % CV для цих параметрів знаходився в діапазоні від 20% до 31%.</p> <p>В цілому, C_{sd,max}, AUC_{t,ss}, C_{ss,max} і AUC_{t,ss}, як правило, були вище у жінок, ніж у чоловіків, при всіх рівнях дози. Однак в групі, що одержувала дозу 120 мг, AUC_{t,ss} у жінок була трохи нижче, ніж у чоловіків. Для груп з дозою 180 і 240 мг середня AUC_{t,ss} була на 38% і 46%, відповідно, вище у жінок, ніж у чоловіків. Ніяких явних відмінностей в t_{max} між жінками і чоловіками не спостерігалось. Середній час t_{1/2z} був трохи більше у жінок порівняно з чоловіками.</p> <p>Однак корекція маси тіла зменшила спостережувані розбіжності в AUC090027: середні значення C_{max} і AUC менше відрізнялися для чоловіків і жінок після корекції маси тіла.</p>

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

Зведена статистика ФК параметрів для AIC090027 в плазмі крові, з розбивкою за статтю, після введення AIC090027 в дозі 120, 180 або 240 мг два рази на добу протягом 14 днів з додатковою ранковою дозою в День 15 у здорових добровольців

Фармакокінетика AIC090027 (середнє ± SD, t _{max} : медіана [діапазон])	120 мг AIC090027 двічі на добу		180 мг AIC090027 двічі на добу		240 мг AIC090027 двічі на добу	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
n	6	6	6	6*	6*	6
День 1						
C _{sd} , t _{max} мг/мл	3715 ± 900.0	3222 ± 652.6	6950 ± 1156	4358 ± 1132	8076 ± 749.4	5946 ± 1026
t _{max} год.	1.50 (1.03-2.00)	1.25 (0.75-1.50)	1.50 (1.00-2.50)	1.50 (1.50-2.50)	1.75 (1.50-1.50)	1.50 (1.00-1.00)
AUC _{т,ss} , нг*год/мл	11820 ± 3535	11200 ± 2292	21380 ± 3154	14690 ± 2620	29640 ± 4913	19060 ± 2860
День 15						
C _{0h} , нг/мл	689.8 ± 240.5	721.0 ± 467.2	8113 ± 358.4	545.4 ± 124.8	1096 ± 208.8	808.2 ± 440.5
C _{min} , нг/мл	594.2 ± 207.2	635.7 ± 384.7	621.7 ± 2083	453.4 ± 65.03	993.0 ± 290.2	684.5 ± 319.5
C _{ss} t _{max} , нг/мл	4275 ± 992.9	4068 ± 851.4	6177 ± 1567	4531 ± 1019	8532 ± 1328	7275 ± 1588
t _{max} , год.	1.50 (1.00-1.50)	1.50 (1.00-1.50)	1.00 (1.50-3.00)	2.00 (1.50-2.50)	1.50 (1.50-1.50)	1.25 (0.75-1.50)
AUC _{т,ss} , нг*год/мл	17400 ± 4382	19110 ± 5750	26500 ± 6214	19250 ± 1936	38020 ± 6449	26050 ± 5729
C _{ss} , av, нг/мл	1449 ± 365.7	1592 ± 479.1	2209 ± 517.8	1600 ± 158.4	3168 ± 537.4	2171 ± 477.4
FI, %	259.7 ± 47.93	224.3 ± 41.35	257.9 ± 86.06	253.4 ± 51.62	239.4 ± 19.89	309.9 ± 69.03
1/2z, год.	12.79 ± 4.076	12.10 ± 5.756	16.50 ± 6.517	13.18 ± 5.594	13.89 ± 1906	11.52 ± 7.282
Cl/F, нг/год	7.321 ± 2.049	6.751 ± 1.900	7.110 ± 1.655	9.419 ± 0.8720	6.492 ± 1.328	9.405 ± 2.169
V _{ss} /F, л	139.4 ± 65.87	111.5 ± 40.76	159.7 ± 39.69	179.8 ± 80.55	126.5 ± 13.06	151.3 ± 69.80
MRT, год.	12.30 ± 1.847	12.64 ± 4.162	12.04 ± 3.706	10.11 ± 3.003	15.09 ± 3.794	9.947 ± 4.639
RA (C _{max})	1.168 ± 0.2091	1.286 ± 0.2738	0.8891 ± 0.1861	1.101 ± 0.1346	1.076 ± 0.1959	1.239 ± 0.2907
RA (AUC)	1.511 ± 0.2274	1.696 ± 0.2846	1.248 ± 0.2493	1.370 ± 0.1774	1.328 ± 0.2789	1.409 ± 0.4870

* n=5 для Дня 15

21. Результати безпеки

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

Всі ВЛНЯ були тимчасовими, і пройшли або проходили в подальшому. Три учасники були передчасно виключені з дослідження в результаті ВЛНЯ (див. нижче). Не спостерігалось очевидної різниці в процентному співвідношенні учасників, які повідомляють про будь-яке ВЛНЯ, між лікуванням плацебо (91,7%) і лікуванням 120 мг (75,0%), 180 мг (100,0%) або 240 мг AIC090027 (83,3 %).

Так само не спостерігалось явних відмінностей в процентному співвідношенні учасників, які повідомляють про будь-які пов'язані з лікарськими препаратами ВЛНЯ, між лікуванням плацебо (83,3%) і лікуванням 120 мг (50,0%), 180 мг (75,0%) або 240 мг AIC090027 (66,7%).

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

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

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

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

- Пацієнт X (який отримував плацебо в когорті 2) повідомив про збільшення трансаміназ в День 8 перед ранковою дозою. Вимірні рівні АлАТ [СГПТ або ГПТ] і АсАТ [СГОТ або ГОТ] були вище верхньої межі норми. При повторному вимірюванні в День 8 опівдні рівні АлАТ перевищили верхню межу норми в 3 рази, і в результаті учасник був передчасно виключений з дослідження до вечірньої дози в День 8. При подальшому спостереженні в День 22 все значення трансаміназ повернулися до значень нижче верхньої межі норми, і вважалося, що НЯ пройшло. Це НЯ було середнього ступеня тяжкості, несерйозним і, на думку головного дослідника, могло бути пов'язано з досліджуваним препаратом.
- Учасник X1 (який отримував 180 мг АІС090027 два рази на добу) повідомив про аномальні функціональні проби печінки в День 8 перед ранковою дозою. Рівні АлАТ, АсАТ і гамма-ГТ перевищували верхню межу норми, причому рівні АЛТ і АСТ перевищували верхню межу норми в 3 рази. В результаті учасник був передчасно виключений з дослідження до приймання вечірньої дози в День 8. При подальшому спостереженні в День 25 рівні АлАТ і АсАТ повернулися до значень нижче верхньої межі норми. Рівні гама-ГТ повернулися до значень нижче верхньої межі норми під час додаткової лабораторної оцінки в День 37, і в цей день вважалося, що НЯ пройшло. Це НЯ було помірної тяжкості, несерйозним і, на думку головного дослідника, ймовірно, пов'язаним з досліджуваним препаратом.

	<ul style="list-style-type: none"> • Учасник X2 (який отримував 240 мг АІС090027 два рази на добу) вирвав двічі в День 1. Перший раз блювота сталася приблизно через 6 годин після першої дози, і була оцінена як помірна і, на думку головного дослідника, ймовірно, мала відношення до досліджуваних ліків. Учаснику стало краще, і він погодився на вечірню дозу. Протягом 30 хвилин після цієї дози учасника знову кілька разів вирвало, що було оцінено як важке, але несерйозне явище. Ніяких явних відмінностей в концентраціях АІС090027 в плазмі крові на момент явища не спостерігалось. Концентрації АІС090027 в плазмі через 12 годин після введення дози знаходилися в межах діапазону концентрацій в плазмі крові, визначених для інших учасників в когорті. Це НЯ у вигляді блювоти, на думку головного дослідника, безумовно пов'язано з досліджуваним препаратом через рецидив після повторного введення АІС090027. В результаті цього явища учасник був передчасно виключений з дослідження після приймання вечірньої дози в День 1. На наступний ранок учасник повністю видужав, і через кілька днів повернувся додому. <p>Клінічно значущих змін у клінічних лабораторних аналізах, результатах фізичних обстежень, основних фізіологічних показників не було.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> - Багаторазове пероральне введення 2 рази на добу плацебо і АІС090027 від 120 до 240 мг 2 рази на день здоровим чоловікам і жінкам з Дня 1 по 15 (ранкова доза тільки на 15-й день) було в цілому безпечним і добре переносимим. Один учасник, який отримував 240 мг АІС090027 два рази в день, був виключений з випробування в перший день через погану переносимість досліджуваних ліків (важке НЯ у вигляді блювоти). - НЕ спостерігалось очевидної різниці щодо відсотка учасників, які повідомляють про (пов'язані з лікарським засобом) ВЛНЯ між лікуванням багаторазовими дозами плацебо двічі на добу і трьома рівнями багаторазових доз АІС090027 два рази на добу. - Очевидних НЯ, що обмежують дозу, не було. - Максимальна переносима доза не була досягнута при застосуванні найвищої дози АІС090027 240 мг у цьому дослідженні. - Не спостерігалось явних відмінностей між учасниками чоловічої та жіночої статі щодо відсотка учасників, які повідомляють про (пов'язані з лікарським засобом) ВЛНЯ.

	<ul style="list-style-type: none"> - Більшість із 193 зареєстрованих ВЛНЯ мали легку важкість, 8 ВЛНЯ були помірної важкості, та 1 ВЛНЯ було важким. - Повідомлені ВЛНЯ були головним чином порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту, порушеннями з боку нервової системи, загальними порушеннями і реакціями в місці введення, а також порушеннями з боку шкіри і підшкірних тканин. - Клінічно значущих змін у клінічних лабораторних аналізах, результатах фізичних обстежень, основних фізіологічних показників не було. Тимчасове, але клінічно значне підвищення ферментів печінки спостерігалось у 2 учасників (1 отримував плацебо, другий отримував 180 мг АІС090027 2 рази на добу), які були виключені з дослідження в результаті цих НЯ. - Пропорційність дозі Сmax і АUC_t спостерігалась у всьому досліджуваному діапазоні доз як після першої дози, так і в рівноважному стані. Для C_{min} не вдалося показати пропорційність дозі через більш високі, ніж очікувалося, показники у групі, що отримувала дозу 120 мг. Рівноважна концентрація зазвичай досягалась до Дня 3. Накопичення до рівноважного стану було слабким, із середніми значеннями RA(AUC) 1,60, 1,30 і 1,37 в групах з дозою 120, 180 і 240 мг, відповідно. Експозиція АІС090027 зазвичай була вище у жінок, ніж у чоловіків, як після першої дози, так і в рівноважному стані, хоча в групі, що одержувала дозу 120 мг, у жінок експозиція було дещо меншою. Для груп з дозою 180 і 240 мг середнє значення АUC_{t,ss} було на 38% і 46%, відповідно, вище у жінок, ніж у чоловіків. Корекція маси тіла зменшила спостережувані статеві відмінності, однак значення, як і раніше, були вище у жінок, особливо в групі, що одержувала дозу 240 мг. Для групи, що одержувала дозу 240 мг, середнє значення АUC_{t,ss} залишалося на 27% вище у жінок в порівнянні з чоловіками після корекції маси тіла.
--	---

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	Рандомізоване одноцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження для визначення безпеки, переносимості та фармакокінетики разової пероральної дози АІС0900027 і багаторазових зростаючих пероральних доз АІС090027, а також одноцентрове дослідження з відкритою етикеткою по вивченню балансу мас і профілю метаболітів багаторазових пероральних доз АІС0900027. Звіт про клінічне випробування, частина III (оцінка абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення (ADME)).		
6. Фаза клінічного випробування	1		
7. Період проведення клінічного випробування	16 березня 2009р. - 27 квітня 2009р.		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди		
9. Кількість досліджуваних	Фармакокінетика	Безпека	
	Заплановано	3	8
	Включено	8	8
	Підаються оцінці	8	8

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна:</p> <ul style="list-style-type: none"> - оцінити баланс мас АІС090027. - виявити метаболіти АІС090027 в плазмі крові і виділеннях (сеча, фекалії). - визначити шляхи елімінації АІС090027 у людей. <p>Вторинна:</p> <ul style="list-style-type: none"> - оцінити безпеку і переносимість АІС090027. - визначити профіль АІС090027 і його метаболітів в плазмі крові і виділеннях людини (сеча, фекалії).
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було одно центрове, з відкритою етикеткою дослідження абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції (ADME) за участю 8 здорових чоловіків. Учасники отримували 80 мг неміченого АІС090027 два рази на добу з Дня 1 по День 4 у вигляді пероральних таблеток. У День 5 учасники отримували разову пероральну дозу 80 мг АІС090027 у вигляді таблеток для перорального застосування в поєднанні з пероральною капсулою, що містить індикаторну дозу [¹⁴C] - АІС090027 в 12 кБк (325 нКі).</p> <p>Рівень дози АІС090027, який дорівнює 80 мг неміченого АІС090027 два рази на добу, був нижче, ніж спочатку планувалося (найвищий рівень дози з Частини 2, який був визнаний безпечним і добре переносимим - 240 мг два рази на день).</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Стать: чоловіча Вік: 18 - 55 років, включно Вага: >50 кг Індекс маси тіла: 18,0 - 28,0 кг/м², включно</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Активний препарат Активна речовина: АІС090027 Сила дії і форма випуску: 20 мг таблетки для перорального застосування/ пероральна капсула, що містить індикаторну дозу [¹⁴C] - АІС090027 в 12 кБк (325 нКі). Номер серії: ВХ02Х73 (таблетки) GCM1493-1-05A (активна речовина для капсул) 083141/[¹⁴C]/АІС090027/10Apr09 (капсули)</p> <p>Лікування</p> <p>Всі 8 учасників отримували 80 мг неміченого АІС090027 два рази на добу з Дня 1 по День 4 день у вигляді таблеток для перорального застосування натщесерце. У День 5 всі 8 учасників отримали разову пероральну дозу 80 мг АІС090027 у вигляді таблеток для перорального застосування в поєднанні з пероральною капсулою, що містить індикаторну дозу 12 кБк (325 нКі) [¹⁴C] - АІС090027 натщесерце.</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрації AIC090027 в плазмі крові; концентрація [¹⁴ C] - радіоактивності в плазмі крові, сечі і калі; баланс мас, заснований на [¹⁴ C] - радіоактивності, параметрах ФК і ідентифікації метаболітів, включаючи метаболічний профіль
17. Критерії оцінки безпеки	НЯ, основні фізіологічні показники, ЕКГ в 12 відведеннях, клініко-лабораторні аналізи і медичний огляд
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> - концентрації AIC090027 в плазмі крові і загальну радіоактивність визначали з використанням нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) 10,0 нг/мл і 10,0 нг.екв/мл, відповідно. ФК параметри AIC090027 (AUC_{t,ss}, AUC_{t,ss/D}, AUC_{0-∞}, AUC_{0-∞/D}, AUC_{0-last}, AUC_{0-last/D}, C_{ss,max}, C_{ss,max/D}, t_{max}, CL/F, V_{ss/F}, λ_z, t_{1/2z} і MRT в День 5) були розраховані в WinNonlin з використанням фактичного часу вибірки. Аналогічним чином розраховувалися ФК параметри загальної радіоактивності (C_{max}, t_{max}, AUC_{0-12h}, t_{1/2} і AUC_{0-last}). Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі крові і для отриманих параметрів ФК. <p>Статистика включала розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення (SD), відсоток коефіцієнта варіації (% CV), середнє геометричне, медіанне, мінімальне і максимальне значення. Концентрації неміченого AIC090027 в плазмі крові перед дозою в День 25 аналізували графічно для оцінки досягнення рівноважного стану.</p> <ul style="list-style-type: none"> - описова статистика для сечі і фекалій <p>ФК параметри безпеки: описова статистика</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать: чоловіча Вік: від 18 до 55 років включно Вага: >50 кг Індекс маси тіла: 18,0 - 28,0 кг/м² включно</p>
20. Результати ефективності	<i>Зведена статистика ФК параметрів для AIC090027 в плазмі крові після введення AIC090027 в дозі 80 мг два рази на добу протягом 4 днів з додатковою ранковою дозою в День 5 в поєднанні з індикаторної дозою [¹⁴C]-AIC090027 у здорових добровольців чоловічої статі</i>

<i>Фармакокінетика АІС090027 (середнє ± SD, tmax: медіана [діапазон])</i>	80 мг АІС090027 двічі на добу
<p>n</p> <p>День 2 C0h, нг/мл</p> <p>День 3 C0h, нг/мл</p> <p>День 4 C0h, нг/мл</p> <p>День 5 C0h, нг/мл Css,max нг/мл tmax, год. AUCτ,ss, нг*год./мл AUC0-last, нг*год./мл λz, 1/год. t1/2z, год. AUC0-∞, нг*год./мл CL/F, л/год. Vss/F, л MRT, год.</p>	<p>8</p> <p>139,8 ± 74,85</p> <p>215,3 ± 117,5</p> <p>216,6 ± 134,2</p> <p>197,9 ± 94,33</p> <p>1761 ± 504,7</p> <p>1,50 (1,00-3,00)</p> <p>6845 ± 2236</p> <p>11020 ± 5258</p> <p>0,06852 ± 0,00974</p> <p>10,31 ± 1,555</p> <p>11310 ± 5327</p> <p>12,85 ± 4,228</p> <p>188,3 ± 60,74</p> <p>11,38 ± 3,415</p>
<p><i>Зведена статистика ФК параметрів загальної радіоактивності в плазмі крові після введення індикаторної дози [¹⁴C]-АІС090027 в присутності рівноважного неміченого АІС090027 у здорових добровольців чоловічої статі</i></p>	
<i>Фармакокінетика загальної радіоактивності (середнє ± SD, tmax: медіана [діапазон])</i>	Індикаторна доза ¹⁴C-АІС090027
<p>n</p> <p>День 5 Cmax, нг екв./мл tmax, год. AUC0-12h, нг*год./мл AUC0-last, нг*год./мл t1/2, год.</p>	<p>8</p> <p>1800 ± 486,9</p> <p>1,00 (1,00-2,50)</p> <p>5724 ± 1221</p> <p>8942 ± 2836</p> <p>12,33 ± 2,487</p>
<p>Максимальна концентрація в плазмі крові (еквіваленти) була досягнута між 1 і 3 годинами і 1 і 2,5 годинами після дозування для АІС090027 і загальної радіоактивності, відповідно, що призвело до середніх значень 1,5 і 1 години, відповідно.</p> <p>Варіабельність між учасниками, виміряна як % CV для C_{ss,max} і AUC_{τ,ss}, для АІС090027 склала 29% і 33%, відповідно.</p>	

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

Середнє геометричне відношення AUC_{T,ss} AIC090027 в порівнянні з AUC_{0-last} загальної радіоактивності склало 76,2%, що вказує на те, що 76,2% всього радіоактивно міченого матеріалу в плазмі крові становив AIC090027, а частина, що залишилася, була пов'язана з іншими радіоактивно міченими матеріалами (метаболітами). Індивідуальні значення коефіцієнта впливу AUC варіювалися від 60,1% до 88,1%. Це відношення могло бути нижче, якби була доступна AUC_{0-∞} загальної радіоактивності. Однак не очікувалося, що відмінність буде значною, оскільки термінальна фаза з тривалим періодом напіввиведення, що спостерігається у деяких з учасників, була при відносно низьких еквівалентах концентрації і, таким чином, навряд чи внесла значний вклад в загальну експозицію.

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

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

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

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

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

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

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)



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

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

**ЗВІТ
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • 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	Відкрите дослідження з фіксованою послідовністю для характеристики фармакокінетичної взаємодії між МК-8228 (летермовір) та мікофенольною кислотою, яка є активним метаболітом мікофенолату мофетилу, у здорових жінок
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 09 грудня 2013 року по 09 лютого 2014 року

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США														
9. Кількість досліджуваних	<table border="1" data-bbox="469 421 1437 689"> <thead> <tr> <th></th> <th>Всі пацієнти n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Пацієнти, зареєстровані у дослідженні</td> <td>14 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти, які погодились на участь у майбутньому біомедичному дослідженні</td> <td>14 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Популяція для аналізу – всі пацієнти, яким провели лікування</td> <td>14 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Популяція, що відповідає протоколу</td> <td>14 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти, які завершили участь у дослідженні</td> <td>14 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти, які достроково припинили участь у дослідженні</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Всі пацієнти n (%)	Пацієнти, зареєстровані у дослідженні	14 (100,0)	Пацієнти, які погодились на участь у майбутньому біомедичному дослідженні	14 (100,0)	Популяція для аналізу – всі пацієнти, яким провели лікування	14 (100,0)	Популяція, що відповідає протоколу	14 (100,0)	Пацієнти, які завершили участь у дослідженні	14 (100,0)	Пацієнти, які достроково припинили участь у дослідженні	0
	Всі пацієнти n (%)														
Пацієнти, зареєстровані у дослідженні	14 (100,0)														
Пацієнти, які погодились на участь у майбутньому біомедичному дослідженні	14 (100,0)														
Популяція для аналізу – всі пацієнти, яким провели лікування	14 (100,0)														
Популяція, що відповідає протоколу	14 (100,0)														
Пацієнти, які завершили участь у дослідженні	14 (100,0)														
Пацієнти, які достроково припинили участь у дослідженні	0														
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета: визначити вплив МК-8228 після досягнення рівноважного стану на параметри фармакокінетики мікофенольної кислоти (наприклад, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max} та уявний кінцевий напівперіод $t_{1/2}$) після одночасного одноразового введення мікофенолату мофетилу у здорових жінок. Параметри для оцінки: $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max} та уявний кінцевий напівперіод $t_{1/2}$ мікофенольної кислоти після одноразового введення мікофенолату мофетилу окремо або на фоні МК-8228 після досягнення рівноважного стану.</p> <p>Наукові цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Визначити вплив одноразового введення мікофенолату мофетилу на параметри фармакокінетики МК-8228 після досягнення рівноважного стану (наприклад, AUC_{0-24}, C_{max}, T_{max} та уявний кінцевий напівперіод $t_{1/2}$) у здорових жінок. - Дослідити лінійність залежності фармакокінетики МК-8228 від часу та оцінити період напіввиведення після одноразового та багаторазового введення МК-8228 у клінічній дозі. 														
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите дослідження з фіксованою послідовністю для оцінки фармакокінетичної взаємодії при одноразовому та багаторазовому введенні у 14 здорових жінок.														
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі жінки														
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>У цьому дослідженні кожна учасниця приймала всередину мікофенолату мофетил у дозі 1 мг у дні 1 та 12, а також МК-8228 у дозі 480 мг у день 5 день та у дні 8-16 у стані натще.</p> <p style="text-align: center;">Клінічні поставки, що надавалися пацієнткам</p> <table border="1" data-bbox="437 1818 1449 1921"> <thead> <tr> <th>Опис нерозфасованого препарату</th> <th>Номери вироблених партій</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>МК-8228, таблетки по 240 мг</td> <td>WL00054291 / номер партії: 4709101Г</td> </tr> <tr> <td>Мікофенолату мофетил, таблетки по 1 мг</td> <td>361915А</td> </tr> </tbody> </table>	Опис нерозфасованого препарату	Номери вироблених партій	МК-8228, таблетки по 240 мг	WL00054291 / номер партії: 4709101Г	Мікофенолату мофетил, таблетки по 1 мг	361915А								
Опис нерозфасованого препарату	Номери вироблених партій														
МК-8228, таблетки по 240 мг	WL00054291 / номер партії: 4709101Г														
Мікофенолату мофетил, таблетки по 1 мг	361915А														
14. Препарат порівняння, доза,	Не є застосовним														

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

	Лінійність змін фармакокінетики МК-8828 залежно від часу оцінювали шляхом порівняння фармакокінетики МК-8228 у день 5 (одноразове введення) і 16-й день (багаторазове введення). Уявний період напіввиведення ($t_{1/2}$, z) оцінювали після введення у день 16 (до 72 годин після введення МК-8228). Для аналізу використовували лінійну модель постійних ефектів.																																																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У цьому дослідженні брали участь 14 здорових жінок віком від 20 до 49 років на момент скринінгу, які мали індекс маси тіла (ІМТ) 20,1-31,9 кг/м ² . Десять жінок (71,4%) були чорношкірими або афроамериканками, а 4 жінки (28,6%) – білими. Одна жінка (7,1%) з 14 пацієнток повідомила, що належить до змішаної раси.																																																										
20. Результати ефективності	<p>Первинний фармакокінетичний аналіз</p> <p>У наведеній нижче таблиці узагальнюються результати аналізу фармакокінетики мікофенольної кислоти при одноразовому введенні дози 1 мг як окремо, так і на фоні введення МК-8228 у дозі 480 мг після досягнення рівноважного стану. Розрахована величина GMR та відповідний 90% довірчий інтервал для порівняння (тільки мікофенолату мофетил порівняно з МК-8228/мікофенолату мофетил) становила 108% (96%, 121%) для AUC_{inf} мікофенольної кислоти та 96% (81%, 113%) для C_{max} мікофенольної кислоти. Ці співвідношення наближувалися до 100%, а довірчі інтервали включали 100, і це свідчить про те, що сполучене введення разом з МК-8228 не впливало на фармакокінетику мікофенольної кислоти при одноразовому введенні. Середній період T_{max} був однаковим, незалежно від того, вводили мікофенолату мофетил разом з МК-8228 чи окремо (0,52 години), це ж стосується і періоду напіввиведення (середня геометрична величина ~ 13 годин).</p> <table border="1" data-bbox="424 1234 1476 1581"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр ФК мікофенольної кислоти</th> <th colspan="3">Мікофенолату мофетил + МК-8228</th> <th colspan="3">Тільки мікофенолату мофетил</th> <th colspan="2">Мікофенолату мофетил + МК-8228 / тільки мікофенолату мофетил</th> <th rowspan="2">Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації %CV^b</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>GM^a</th> <th>95% ДІ</th> <th>N</th> <th>GM^a</th> <th>95% ДІ</th> <th>GMR (%)</th> <th>90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{inf} (год*нг/мл)</td> <td>14</td> <td>68131</td> <td>(58187; 79775)</td> <td>14</td> <td>63108</td> <td>(53152; 74928)</td> <td>108,0</td> <td>(96,8; 120,4)</td> <td>4,36</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>14</td> <td>22881</td> <td>(18520; 28268)</td> <td>14</td> <td>23858</td> <td>(19489; 29207)</td> <td>95,9</td> <td>(81,9; 112,3)</td> <td>6,29</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (год)^c</td> <td>14</td> <td>0,52</td> <td>(0,5; 2,0)</td> <td>14</td> <td>0,52</td> <td>(0,5; 2,0)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T_{1/2} (год)^d</td> <td>14</td> <td>13,1</td> <td>42,6</td> <td>14</td> <td>13,3</td> <td>27,2</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Зворотно трансформована середньоквадратична величина та довірчий інтервал (ДІ) за даними моделювання за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.</p> <p>^b Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = 100 * Sqrt [(σ_A² + σ_B² - 2 * σ_{AB})/2], де σ_A² і σ_B² – це оцінені відхилення на логарифмічній шкалі для двох груп лікування, а σ_{AB} – це відповідна розрахункова коваріація при розрахунку всіх цих показників за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів</p> <p>^c Медіана (мінімум, максимум) для T_{max}</p> <p>^d Середнє геометричне значення, CV у відсотках для періоду напіввиведення</p> <p>GM = середнє геометричне значення, розраховане за методом найменших квадратів; ДІ = довірчий інтервал; GMR = відношення середніх геометричних значень, розрахованих за методом найменших квадратів, між групами лікування (виражене у відсотках).</p> <p>Науковий фармакокінетичний аналіз</p> <p>У наведеній нижче таблиці узагальнюються результати аналізу фармакокінетики МК-8228 при введенні МК-8228 у дозі 480 мг до розвитку рівноважного стану як окремо, так і одночасно з одноразовим введенням мікофенолату мофетилу у дозі</p>	Параметр ФК мікофенольної кислоти	Мікофенолату мофетил + МК-8228			Тільки мікофенолату мофетил			Мікофенолату мофетил + МК-8228 / тільки мікофенолату мофетил		Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації %CV ^b	N	GM ^a	95% ДІ	N	GM ^a	95% ДІ	GMR (%)	90% ДІ	AUC _{inf} (год*нг/мл)	14	68131	(58187; 79775)	14	63108	(53152; 74928)	108,0	(96,8; 120,4)	4,36	C _{max} (нг/мл)	14	22881	(18520; 28268)	14	23858	(19489; 29207)	95,9	(81,9; 112,3)	6,29	T _{max} (год) ^c	14	0,52	(0,5; 2,0)	14	0,52	(0,5; 2,0)				T _{1/2} (год) ^d	14	13,1	42,6	14	13,3	27,2			
Параметр ФК мікофенольної кислоти	Мікофенолату мофетил + МК-8228			Тільки мікофенолату мофетил			Мікофенолату мофетил + МК-8228 / тільки мікофенолату мофетил		Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації %CV ^b																																																		
	N	GM ^a	95% ДІ	N	GM ^a	95% ДІ	GMR (%)	90% ДІ																																																			
AUC _{inf} (год*нг/мл)	14	68131	(58187; 79775)	14	63108	(53152; 74928)	108,0	(96,8; 120,4)	4,36																																																		
C _{max} (нг/мл)	14	22881	(18520; 28268)	14	23858	(19489; 29207)	95,9	(81,9; 112,3)	6,29																																																		
T _{max} (год) ^c	14	0,52	(0,5; 2,0)	14	0,52	(0,5; 2,0)																																																					
T _{1/2} (год) ^d	14	13,1	42,6	14	13,3	27,2																																																					

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

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

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

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

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

^cМедіана (мінімум, максимум) для T_{max}

^dСереднє геометричне значення, CV у відсотках для періоду напіввиведення

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

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

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

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

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

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

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

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

Відбір проб для аналізу фармакокінетики:

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

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

21. Результати безпеки

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

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

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

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

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

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

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

Представник Заявника
(власника
реєстраційного посвідчення)



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

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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (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 взаємодії лікарських засобів при введенні летермовіру та аторвастатину у здорових жінок
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 19 жовтня 2015 року по 29 листопада 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США

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

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Тільки аторвастатин: Одноразове пероральне введення аторвастатину у дозі 20 мг у день 1 протягом періоду 1.</p> <p>Аторвастатин + леретмовір: Багаторазове пероральне введення леретмовіру у дозі 480 мг один раз на добу у дні 1-10 зі сполученим одноразовим пероральним введенням аторвастатину у дозі 20 мг у день 8 протягом періоду 2.</p> <table border="1" data-bbox="496 562 1501 819"> <thead> <tr> <th data-bbox="496 562 1046 591">Опис нерозфасованого препарату</th> <th data-bbox="1046 562 1501 591">Номер виробленої партії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="496 591 1046 723">Леретмовір (МК-8228), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 480 мг (для клінічного застосування, компанія «Rottendorf») Аторвастатин кальцій (Ліпітор®), таблетки*</td> <td data-bbox="1046 591 1501 723">GL00003364/5213601C Не є застосовним</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="496 723 1501 819">* Аторвастатин кальцій (Ліпітор®), таблетки по 20 мг (номер партії L50181; термін придатності: до березня 2018 р.; компанія «Parke-Davis», підрозділ корпорації «Pfizer Inc.») надавався дослідником.</td> </tr> </tbody> </table>	Опис нерозфасованого препарату	Номер виробленої партії	Леретмовір (МК-8228), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 480 мг (для клінічного застосування, компанія «Rottendorf») Аторвастатин кальцій (Ліпітор®), таблетки*	GL00003364/5213601C Не є застосовним	* Аторвастатин кальцій (Ліпітор®), таблетки по 20 мг (номер партії L50181; термін придатності: до березня 2018 р.; компанія «Parke-Davis», підрозділ корпорації «Pfizer Inc.») надавався дослідником.	
Опис нерозфасованого препарату	Номер виробленої партії						
Леретмовір (МК-8228), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 480 мг (для клінічного застосування, компанія «Rottendorf») Аторвастатин кальцій (Ліпітор®), таблетки*	GL00003364/5213601C Не є застосовним						
* Аторвастатин кальцій (Ліпітор®), таблетки по 20 мг (номер партії L50181; термін придатності: до березня 2018 р.; компанія «Parke-Davis», підрозділ корпорації «Pfizer Inc.») надавався дослідником.							
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не є застосовним</p>						
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Застосованими супутніми лікарськими засобами були ацетамінофен (n = 1 пацієнтка) та димедрол (n = 1).</p>						
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Фармакокінетика</p> <p>Для оцінки фармакокінетики аторвастатину розраховували такі параметри: $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-останн.}$, C_{max}, C_{24}, T_{max}, уявний кінцевий напівперіод $t_{1/2}$, CL/F та Vz/F.</p> <p>Для оцінки фармакокінетики орто- та парагідроксиаторвастатину розраховували такі параметри: $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-останн.}$, C_{max}, C_{24}, T_{max} та уявний кінцевий напівперіод $t_{1/2}$. Крім того, після кожного лікування також розраховували відношення системного впливу кожного метаболіту до системного впливу вихідної сполуки ($RAUC_{0-\infty}$) для величин $AUC_{0-\infty}$ (ортогідроксиаторвастатин / аторвастатин) та (парагідроксиаторвастатин / аторвастатин).</p>						
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Кінцеві параметри безпеки включили побічні явища, результати фізикального обстеження, життєво важливі показники (частота серцевих скорочень та артеріальний тиск), параметри електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, а також результати клінічних лабораторних досліджень (загальний клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі).</p>						

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

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

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

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

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

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

сполученням одноразовим пероральним введенням аторвастатину у дозі 20 мг у день 8 протягом періоду 2.
^a Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації % CV = 100 * Sqrt [(σ_A² + σ_B² - 2 * σ_{AB})/2], де σ_A² і σ_B² – це оцінені відхилення на логарифмічній шкалі для двох груп лікування, а σ_{AB} – це відповідна розрахункова коваріація при розрахунку всіх цих показників за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів
^b Зворотно перетворені середньоквадратичні величини та довірчі інтервали, визначені за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів моделі лінійних змішаних ефектів при використанні величин, перетворених на підставі натурального логарифму.
^c Медіана (мінімум, максимум) для T_{max}
^d Середнє геометричне значення, та геометричний коефіцієнт варіації, повідомлені для уявного кінцевого періоду t_{1/2}, CL/F та VZ/F.
^e Одна (1) пацієнтка припинила лікування у день 1 протягом періоду 2.
 GM = середнє геометричне значення, розраховане за методом найменших квадратів; ДІ = довірчий інтервал; GMR = відношення середніх геометричних значень, розрахованих за методом найменших квадратів.

Ортогідроксиаторвастатин

У наведеній нижче таблиці наводяться результати статистичного порівняння та узагальненого статистичного аналізу для ортогідроксиаторвастатину після одноразового перорального введення аторвастатину у дозі 20 мг з одночасним багаторазовим введенням летермовіру по 480 мг один раз на добу або без нього у здорових дорослих жінок. Відношення середніх геометричних величин (GMR) (90% довірчих інтервалів [ДІ]) для AUC_{0-∞} та AUC_{0-остатн.} для порівняння аторвастатину у комбінації з летермовіром з введенням тільки аторвастатину становило відповідно 0,91 (0,27; 1,06) та 0,87 (0,75; 1,02). Відношення GMR для C_{max} та C₂₄ (90% ДІ) для ортогідроксиаторвастатину при порівнянні аторвастатину у комбінації з летермовіром з введенням тільки аторвастатину становило відповідно 0,40 (0,33;0,50) та 1,41 (1,21; 1,63). Після одночасного прийому аторвастатину з летермовіром відбувалося збільшення спостережуваного середнього періоду T_{max} для ортогідроксиаторвастатину до 4,00 годин порівняно з періодом 1,26 год., який спостерігався після прийому тільки аторвастатину. Значні зміни середньої геометричної величини для уявного кінцевого періоду t_{1/2} для ортогідроксиаторвастатину не спостерігалися, і він становив 15,11 год. після сполученого застосування аторвастатину з летермовіром порівняно з 12,79 год. після введення тільки аторвастатину. Відношення величин AUC для цього метаболіту та вихідної сполуки (RAUC_{0-∞}) (ортогідроксиаторвастатин / аторвастатин) після введення аторвастатину разом з летермовіром було нижчим (0,35), ніж після введення тільки аторвастатину (1,25).

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

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

	4							
T_{max} (год) ^e	1 4	1,26	(0,50; 4,00)	1 3	4,00	(2,99; 8,00)		
Уявний кінцевий період $t_{1/2}^d$ (год.)	1 4	12,7 9	20,3	1 3	15,1 1	31,0		

Тільки atorвастатин: одноразове пероральне введення atorвастатину у дозі 20 мг у день 1 протягом періоду 1.
 Аторвастатин + летермовір: багаторазове пероральне введення летермовіру у дозі 480 мг один раз на добу у дні 1-10 зі сполученим одноразовим пероральним введенням atorвастатину у дозі 20 мг у день 8 протягом періоду 2.
 $RAUC_{0-\infty}$ (метаболіт/вихідна сполука) = $AUC_{0-\infty}$ для метаболіту / $AUC_{0-\infty}$ для вихідної сполуки) x (молекулярна маса вихідної сполуки / молекулярна маса метаболіту).

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

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

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

^d Середнє геометричне значення, та геометричний коефіцієнт варіації, повідомлені для уявного кінцевого періоду $t_{1/2}$.

^e Одна (1) пацієнтка припинила лікування у день 1 протягом періоду 2.

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

21. Результати безпеки

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

22. Висновок (заключення)

1. Системний вплив atorвастатину, визначений на підставі вимірювання $AUC_{0-\infty}$, C_{max} та C_{24} , збільшувався (відношення геометричних середніх значень становили відповідно 3,29; 2,17 та 3,62) при його введенні на фоні багаторазового перорального введення летермовіру у дозі 480 мг порівняно з введенням тільки atorвастатину.

2. Відношення геометричних середніх значень (GMR) для $AUC_{0-\infty}$ для atorвастатину не знаходилось у встановлених межах [0,5, 2,0], і тому не було підтверджено гіпотезу про те, що величина $AUC_{0-\infty}$ у плазмі крові при тільки одноразовому введенні atorвастатину є такою самою, як і величина $AUC_{0-\infty}$ у плазмі крові для atorвастатину при одноразовому введенні atorвастатину на

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

Представник Заявника
(власника
реєстраційного
посвідчення)


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

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	Відкрите дослідження з фіксованою послідовністю для оцінки впливу МК-8228 (летермовір) на фармакокінетику вориконазолу у здорових жінок
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 29 січня 2014 року по 22 березня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 14 фактична: 14

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основна мета</u></p> <p>Визначити вплив МК-8228 після досягнення рівноважного стану на концентрацію вориконазолу у плазмі крові (наприклад, площа під кривою залежності концентрації від часу в період від нуля до 12 годин [AUC₀₋₁₂] та максимальна концентрація в плазмі [C_{max}]) після сполученого введення вориконазолу у дозі 200 мг кожні 12 годин після досягнення рівноважного стану у здорових жінок.</p> <p><u>Другорядна мета</u></p> <p>Оцінити безпеку та переносимість сполученого введення МК-8228 та вориконазолом у здорових жінок.</p>															
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було відкритим дослідженням з фіксованою послідовністю, що проводилося в одному центрі при багаторазовому введенні для оцінки потенційного впливу МК-8228 на фармакокінетику вориконазолу. У дослідженні брали участь чотирнадцять (14) здорових жінок віком від 19 до 51 року, і 12 пацієнок успішно завершили участь у дослідженні. Пацієнткам призначали введення лікарських засобів у фіксованій послідовності шляхом нерандомізованого розподілу. Для кожної пацієнтки дослідження складалося з вази перед дослідженням (скринінг), фази введення лікарських засобів (у фіксованій послідовності при багаторазовому введенні протягом одного періоду лікування тривалістю 12 днів) та візиту після дослідження.</p> <p>Пацієнтки приймали лікарські засоби у такій фіксованій послідовності:</p> <ul style="list-style-type: none"> • День 1: 800 мг вориконазолу (по 400 мг кожні 12 годин). • Дні 2 і 3: 400 мг вориконазолу (по 200 мг кожні 12 годин). • День 4: 200 мг вориконазолу (разова доза). • Дні 5 – 8 : 480 мг МК-8228 (один раз на добу). • Дні 9 – 12: повторення схеми введення вориконазолу (тобто схеми у дні 1–4) зі сполученим щоденним введенням 480 мг МК-8228. <p>Запланована тривалість основної фази дослідження: приблизно 2 місяці.</p>															
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі жінки.															
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1" data-bbox="496 1666 1527 1921"> <thead> <tr> <th>Досліджувані препарати (фіксована послідовність)</th> <th>Доза</th> <th>Частота</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вориконазол (дні 1 і 9)</td> <td>800 мг</td> <td>По 400 мг кожні 12 годин</td> </tr> <tr> <td>Вориконазол (дні 2-3 та дні 10-11)</td> <td>400 мг</td> <td>По 200 мг кожні 12 годин</td> </tr> <tr> <td>Вориконазол (дні 4 і 12)</td> <td>200 мг</td> <td>Разова доза</td> </tr> <tr> <td>МК-8228 (дні 5 – 12)</td> <td>480 мг</td> <td>Один раз на добу</td> </tr> </tbody> </table>	Досліджувані препарати (фіксована послідовність)	Доза	Частота	Вориконазол (дні 1 і 9)	800 мг	По 400 мг кожні 12 годин	Вориконазол (дні 2-3 та дні 10-11)	400 мг	По 200 мг кожні 12 годин	Вориконазол (дні 4 і 12)	200 мг	Разова доза	МК-8228 (дні 5 – 12)	480 мг	Один раз на добу
Досліджувані препарати (фіксована послідовність)	Доза	Частота														
Вориконазол (дні 1 і 9)	800 мг	По 400 мг кожні 12 годин														
Вориконазол (дні 2-3 та дні 10-11)	400 мг	По 200 мг кожні 12 годин														
Вориконазол (дні 4 і 12)	200 мг	Разова доза														
МК-8228 (дні 5 – 12)	480 мг	Один раз на добу														

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним
15. Супутня терапія	Про застосування супутніх лікарських засобів не повідомлялося.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>AUC₀₋₁₂ та C_{max}</u></p> <p>Продемонструвати, що багаторазове введення МК-8228 суттєво не впливає на фармакокінетику вориконазолу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Основні кінцеві параметри безпеки включили побічні явища, лабораторні параметри безпеки, параметри електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, а також життєво важливі показники.
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні параметри розраховували методами некомпартментного аналізу на підставі даних про залежність концентрації від часу. Для вирішення основної мети параметри фармакокінетики вориконазолу (AUC₀₋₁₂ та C_{max}) для днів 4 та 12 перед проведенням аналізу перетворювали на основі натурального логарифму та оцінювали за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів з постійними ефектами для лікування. Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між вимірюваннями під час лікування у кожної пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю за допомогою функції REPEATED у програмі статистичного аналізу (SAS®) PROC MIXED. Для розрахунку знаменника ступенів свободи для постійних ефектів проводили корекцію Кенварда і Роджера. Для різниці середньоквадратичних величин різниці визначали 90% довірчий інтервал (ДІ) на логарифмічній шкалі для AUC₀₋₁₂. Потенціювання 90% ДІ на логарифмічній шкалі дозволило отримати величини 90% ДІ для відношень середніх геометричних значень (GMR) для AUC₀₋₁₂ (МК-8228 при сполученому введенні з вориконазолом /тільки вориконазол). Величини C_{max} перетворювали на основі натурального логарифму та оцінювали подібним чином з повідомленням результату точкової оцінки та відповідного 90% ДІ для GMR.</p> <p>Псевдоміжіндивідуальну варіабельність також визначали на підставі варіаційно-коваріаційної матриці, пов'язаної зі змішаною моделлю.</p> <p>Усі повідомлені побічні явища кодувалися та класифікувалися за допомогою внутрішнього словника компанії «Мерк енд Ко., Інк.». Порухені результати кількісного визначення лабораторних параметрів позначалися літерою «L» (зниження) для величин, які були менше ніж нижня межа лабораторного діапазону норми, або «H» (підвищення) для величин, що перевищували верхню межу лабораторного діапазону норми, або «Ab» для порушених результатів якісного аналізу. Порухені величини оцінювали як клінічно незначущі порушення (NCS) або клінічно значущі порушення (CS).</p> <p>Клінічно значущі результати лабораторних аналізів потрібно було повідомляти як побічні явища. Спостережувані величини та відносні зміни порівняно з початковим періодом для всіх лабораторних параметрів безпеки, визначених за допомогою клінічного біохімічного аналізу та загального аналізу крові, узагальнювали за допомогою методів описової статистики. Для</p>

	спостережуваних величин та зміни порівняно з початковим періодом також проводили описовий аналіз для узагальнення життєво важливих показників та параметрів ЕКГ у 12 відведеннях (тривалість у мілісекундах від початку хвилі Q до кінця зубця T [QT], інтервал QT після корекції за формулою Базетта [QTcB], а також інтервал QT після корекції за формулою Фридерічі [QTcF]).																																																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У цьому дослідженні брали участь 14 жінок, серед яких завершили участь у дослідженні 12 жінок. Одна пацієнтка достроково припинила участь у дослідженні через порушення протоколу, а ще одна пацієнтка відмовилася від своєї згоди через надзвичайні сімейні обставини. Середній вік пацієнток становив 35 років, середня вага – 74 кг і 10 з 14 жінок належало до афроамериканської раси. Вік пацієнток становив від 19 до 51 (включно) року.																																																										
20. Результати ефективності	<p>Відношення середніх геометричних величин (GMR) для AUC₀₋₁₂ та C_{max} становили відповідно 0,56 та 0,61, а відповідні 90% довірчі інтервали – [0,51; 0,62] та [0,53; 0,71]. Результати показали, що при одночасному застосуванні МК-8228 величини AUC₀₋₁₂ та C_{max} для вориконазолу у плазмі крові після досягнення рівноважного стану зменшуються відповідно приблизно на 44% та 39%.</p> <p>Середня тривалість періоду до досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max}) була порівнянною для вориконазолу при його окремому введенні (1,75 години) та при сполученому введенні з МК-8228 (2,00 години).</p> <p>Статистична оцінка взаємодії лікарських засобів у день 4 та день 12 після багаторазового введення вориконазолу у дозі 200 мг кожні 12 годин зі сполученим багаторазовим введенням МК-8228 у дозі 480 мг один раз на добу або без нього у здорових жінок (N = 12) (популяція, що відповідає протоколу)</p> <table border="1" data-bbox="486 1198 1530 1512"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики аторвастатину</th> <th colspan="3">Тільки вориконазол (день 4)</th> <th colspan="3">Вориконазол + МК-8228 (день 12)</th> <th colspan="2">Вориконазол + МК-8228 (день 12) / тільки вориконазол (день 4)</th> <th rowspan="2">Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%)²</th> </tr> <tr> <th>N¹</th> <th>GM</th> <th>95% ДІ</th> <th>N¹</th> <th>GM</th> <th>95% ДІ</th> <th>GMR</th> <th>90% ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC₀₋₁₂ (МКГ*год/мл)</td> <td>14</td> <td>17,6</td> <td>(12,9,24,0)</td> <td>12</td> <td>9,82</td> <td>(7,30,13,2)</td> <td>0,56</td> <td>(0,51,0,62)</td> <td>13,2</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (МКГ/мл)</td> <td>14</td> <td>2,80</td> <td>(2,30,3,40)</td> <td>12</td> <td>1,71</td> <td>(1,33,2,20)</td> <td>0,61</td> <td>(0,53,0,71)</td> <td>19,8</td> </tr> <tr> <td>C_{12 год.} (МКГ/мл)</td> <td>14</td> <td>0,767</td> <td>74,9</td> <td>12</td> <td>0,352</td> <td>90,1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T_{max} (год)</td> <td>14</td> <td>1,75</td> <td>(1,00; 4,00)</td> <td>12</td> <td>2,00</td> <td>(1,47; 4,02)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Лікування = вориконазол по 400 мг кожні 12 год. (день 1 і 9); Вориконазол по 200 мг кожні 12 годин (дні 2 - 3 і дні 10 - 11); вориконазол у разовій дозі 200 мг (день 4 і 12); МК-8228 у дозі 480 мг один раз на добу (дні 5 – 12). AUC₀₋₁₂ = площа під кривою залежності концентрації від часу в період від нуля до 12 годин; ДІ = довірчий інтервал; C_{max} = максимальна концентрація в плазмі крові; CV% = коефіцієнт варіації в %; GM = середнє геометричне значення; GMR = відношення середніх геометричних значень.</p> <p>Аналіз варіацій за допомогою моделі для повторних вимірювань з постійним ефектом для лікування. Для урахування нерівномірних варіацій при лікуванні та для моделювання кореляції між вимірюваннями під час лікування у кожній пацієнтки використовували неструктуровану коваріаційну матрицю за допомогою функції REPEATED у програмі SAS® PROC MIXED.</p> <p>Геометричні середні значення, відношення GMR та їх ДІ наводяться на оригінальній шкалі вимірювань.</p> <p>¹ N відповідає кількості пацієнток, яким проводили кожне лікування, використане у цій змішаній моделі. ² Псевдоміжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV = 100 * sqrt [(Var (x1) + Var (x2) - 2 * Cov (x1, x2))/2], де Var (x1) - передбачувана варіація «вориконазол (день 4)», а var (x2) – передбачувана варіація «вориконазол + МК-8228 (день 12)», а Cov (x1, x2) – оцінена коваріація для двох варіантів лікування.</p> <p>Різнці «N» у день 4 (N = 14) та день 12 (N = 12) обумовлена виключенням із дослідження двох пацієнток: пацієнтка X відмовилася від своєї згоди; а пацієнтку X1 виключили із дослідження через відхилення від протоколу.</p> <p>Геометричні середні значення та CV% повідомлялися для концентрації C_{12 год.} а не на підставі моделювання. Для T_{max} розраховували медіану (мінімум, максимум).</p>	Параметр фармакокінетики аторвастатину	Тільки вориконазол (день 4)			Вориконазол + МК-8228 (день 12)			Вориконазол + МК-8228 (день 12) / тільки вориконазол (день 4)		Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%) ²	N ¹	GM	95% ДІ	N ¹	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ	AUC ₀₋₁₂ (МКГ*год/мл)	14	17,6	(12,9,24,0)	12	9,82	(7,30,13,2)	0,56	(0,51,0,62)	13,2	C _{max} (МКГ/мл)	14	2,80	(2,30,3,40)	12	1,71	(1,33,2,20)	0,61	(0,53,0,71)	19,8	C _{12 год.} (МКГ/мл)	14	0,767	74,9	12	0,352	90,1				T _{max} (год)	14	1,75	(1,00; 4,00)	12	2,00	(1,47; 4,02)			
Параметр фармакокінетики аторвастатину	Тільки вориконазол (день 4)			Вориконазол + МК-8228 (день 12)			Вориконазол + МК-8228 (день 12) / тільки вориконазол (день 4)		Псевдо міжіндивідуальний коефіцієнт варіації CV (%) ²																																																		
	N ¹	GM	95% ДІ	N ¹	GM	95% ДІ	GMR	90% ДІ																																																			
AUC ₀₋₁₂ (МКГ*год/мл)	14	17,6	(12,9,24,0)	12	9,82	(7,30,13,2)	0,56	(0,51,0,62)	13,2																																																		
C _{max} (МКГ/мл)	14	2,80	(2,30,3,40)	12	1,71	(1,33,2,20)	0,61	(0,53,0,71)	19,8																																																		
C _{12 год.} (МКГ/мл)	14	0,767	74,9	12	0,352	90,1																																																					
T _{max} (год)	14	1,75	(1,00; 4,00)	12	2,00	(1,47; 4,02)																																																					

21. Результати безпеки

Дванадцять (12) з 14 пацієнок приймали досліджувані препарати згідно з протоколом і успішно завершили участь у дослідженні. Двох (2) пацієнок виключили із дослідження без здійснення заміни.

- Пацієнтка Х1 приймала вориконазол у дні 1 – 4 та МК-8228 у день 5, після чого її у день 5 виключили із дослідження через відхилення від протоколу.
- Пацієнтка Х приймала вориконазол у дні 1 – 4 та МК-8228 у дні 5 – 8, а в день 10 вона відкликала свою згоду через надзвичайні сімейні обставини.

Незважаючи на те, що під час проведення дослідження було задокументовано одне відхилення протоколу, для всіх 14 (100,0%) пацієнок провели оцінку безпеки. Для всіх пацієнок результати всіх початкових аналізів (тести на наявність гепатиту та вірусу імунодефіциту людини [ВІЛ], аналізи сечі на наявність наркотиків, аналізи за допомогою алкотестера на наявність котиніну та алкоголю) були негативними перед дослідженням та під час візиту у день -1. Жодна з учасниць не повідомляла про використання супутніх лікарських засобів, а застосовані попередні лікарські засоби не вважалися здатними вплинути на результати оцінки у дослідженні. Під час дослідження 4 пацієнтки повідомили про 6 побічних явищ, які з'явилися під час лікування. Серед цих 6 побічних явищ, що виникли під час лікування, 1 побічне явище не вважалася пов'язаним з досліджуваним препаратом. Одне (1) побічне явище мало середній ступінь тяжкості, а всі інші побічні явища мали незначну інтенсивність.

Найчастішим повідомленим побічним явищем, що виникало під час лікування, була нудота – 3 випадки, повідомлені 3 пацієнтками. Класом системних органів (SOC), з боку якого найчастіше виникали порушення, був «шлунково-кишковий тракт», розлади якого склали 5 із 6 повідомлених побічних явищ (включаючи нудоту [3 випадки], блювання та диспепсію [по 1 випадку]); всі ці 5 побічних явищ вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом. Максимальна тривалість одного явища становила 4 дні, і для всіх явищ було повідомлено про відновлення стану / зникнення порушення до кінця дослідження без застосування супутніх лікарських засобів. У дослідженні не було задокументовано жодного випадку смерті, інших серйозних побічних явищ, тяжких побічних явищ, побічних явищ, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, побічних явищ, що становлять клінічний інтерес, порушень клінічних лабораторних аналізів або випадків вагітності.

У дослідженні повідомлялося про деякі величини лабораторних параметрів, які були вищими або нижчими порівняно з відповідними діапазонами нормальних величин, але більшість порушень лабораторних показників коливались протягом усього періоду дослідження, і жодних специфічних тенденцій не спостерігалося. Жодне порушення результату клінічного біохімічного аналізу крові, загального аналізу крові чи аналізу сечі, включаючи результати мікроскопічного дослідження, не вважалось клінічно значущим.

Для жодної різниці між групами лікування для життєво важливих показників та параметрів ЕКГ у 12 відведеннях не відмічалось клінічно значущого зв'язку, і

	жодні результати фізикального обстеження не вважалися клінічно значущими.			
	Короткий опис побічних явищ, що з'явилися під час лікування (популяція всіх пацієнток, яким провели лікування)			
	Вориконазол N = 14 nn (%) E	МК-8228 N = 14 nn (%) E	Вориконазол + МК-8228 N = 12 nn (%) E	Загалом N = 14 nn (%) E
Всі побічні явища	1 (7,1%) 1	3 (21,4%) 4	1 (8,3%) 1	4 (28,6%) 6
Побічні явища, пов'язані з лікуванням	1 (7,1%) 1	3 (21,4%) 4	0 (0,0%) 0	3 (21,4%) 5
Побічні явища легкого ступеня	1 (7,1%) 1	3 (21,4%) 4	1 (8,3%) 1	4 (28,6%) 5
Побічні явища середнього ступеня	0 (0,0%) 0	1 (7,1%) 1	0 (0,0%) 0	1 (7,1%) 1
Побічні явища тяжкого ступеня	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Побічні явища, що загрожують життю або викликають недієздатність	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Випадки смерті	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Серйозні побічні явища	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
Побічні явища, що призвели до припинення застосування досліджуваного препарату	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0	0 (0,0%) 0
	E = кількість побічних явищ; N = кількість пацієнтів, яким провели лікування, nn = кількість пацієнтів, у яких з'явилось принаймні одне побічне явище під час лікування			
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Параметри системного впливу вориконазолу при одночасному введенні МК-8228 після досягнення системного впливу суттєво знижувалися – AUC₀₋₁₂ на ~ 44% та C_{max} на ~ 39%, і механізм такого зниження залишається невідомим. Таке зменшення системного впливу вориконазолу при одночасному введенні летермовіру, ймовірно, є клінічно значущим. Тому може бути показаною корекція дози вориконазолу або використання відповідного іншого протигрибкового засобу. • Під час цього дослідження здорові жінки загалом добре переносили багаторазове введення тільки вориконазолу (дні 1–4), тільки МК-8228 (дні 5–8) і введення вориконазолу та МК-8228 протягом періоду сполученого введення (дні 9–12). 			

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	Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, що складається з 2 частин, для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики після багаторазового перорального введення МК-8228 у високих дозах та після багаторазового внутрішньовенного введення МК-8228 у вигляді циклодекстрину у здорових жінок
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	з 16 грудня 2013 року по 18 березня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 36 фактична: 33

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

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

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

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

AUC_{0-12год}, C_{max} та C_{12год} було продемонстровано лише мінімальне накопичення. Відношення середніх геометричних значень (90% ДІ) становили 1,50 (1,30; 1,72) та 1,44 (1,28; 1,62) відповідно для AUC_{0-12 год} та C_{max}.

Для величини C_{12год} накопичення не спостерігалось; а відношення середніх геометричних значень (90% ДІ) становило 1,08 (0,80; 1,45).

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

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

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

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

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

SD = стандартне відхилення.

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

GCV = геометричний коефіцієнт варіації розраховується на основі натуральних логарифмів за формулою: SQRT (e^{s²}-1) * 100, де s² – спостережувана варіація на шкалі натуральних логарифмів.

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

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

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

SD = стандартне відхилення.

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

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

Результати фармакокінетичної оцінки коефіцієнту накопичення після перорального введення МК-8228 у дозі 720 мг або таблеток відповідного плацебо протягом 14 днів у здорових жінок – частина 1, день 1 і день 14 (популяція відповідно до протоколу)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AUC ₀₋₁₂ (нг*год/мл)	9	103000	(84700; 125000)	9	88100	(72500; 107000)	1,17	(1,09; 1,25)	7,52
C _{тот} (нг/мл)	9	28400	(25700; 31400)	9	26800	(24200; 29600)	1,06	(1,01; 1,11)	5,35

GM = середнє геометричне значення; GMR = відношення середніх геометричних значень.
 Для аналізу використовували лінійну модель змішаних ефектів з логарифмічно перетвореними параметрами фармакокінетики з постійним ефектом для дня дослідження та випадковим ефектом для пацієнтки. Результати представлені як зворотно перетворені середньоквадратичні величини та довірчі інтервали для середніх величин, а також як відношення середніх величин.
 «N» - це кількість спостережень під час кожного дня, що використовувалися для аналізу.
 rMSE: квадратний корінь умовної середньоквадратичної помилки (залишкової помилки) на підставі лінійної моделі змішаних ефектів. Після помноження на 100 цей показник наближується до міжіндивідуального коефіцієнта варіації %CV на початковій шкалі.

21. Результати безпеки

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

22. Висновок
(заключення)

Після 14 днів багаторазового перорального введення МК-8228 у дозі 720 мг двічі на добу:

1. Препарат МК-8228 загалом добре переносився пацієнтками.
2. Середні величини $AUC_{0-12 \text{ год}}$ та C_{max} після досягнення рівноважного стану становили відповідно $\sim 164000 \text{ нг}\cdot\text{год}/\text{мл}$ та $26700 \text{ нг}/\text{мл}$, забезпечуючи резерв безпеки приблизно в 4,6 рази порівняно з системним впливом у здорових добровольців при щоденному багаторазовому пероральному введенні МК-8228 у дозі 480 мг один раз на добу.
3. Накопичення на підставі величин $AUC_{0-12 \text{ год}}$ та C_{max} становило відповідно $\sim 50\%$ та 44% .

Після 7 днів багаторазового внутрішньовенного введення МК-8228 циклодекстрину у дозі 480 мг один раз на добу:

1. Препарат МК-8228 загалом добре переносився пацієнтками.
2. Середні величини $AUC_{0-24 \text{ год}}$ та $C_{\text{соі}}$ після досягнення рівноважного стану становили відповідно $\sim 123000 \text{ нг}\cdot\text{год}/\text{мл}$ та $28400 \text{ нг}/\text{мл}$.
3. Накопичення на підставі величин $AUC_{0-24 \text{ год}}$ та $C_{\text{соі}}$ становило відповідно $\sim 22\%$ та 6% .

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 з одноразовим введенням для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики МК-8228 у здорових жінок в Японії			
6. Фаза клінічного випробування	1			
7. Період проведення клінічного випробування	З 16 січня 2014 року по 22 квітня 2014 року			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія			
9. Кількість досліджуваних				
		Частина 1	Частина 2	Загалом
		n %	n %	n %
	Кількість пацієнток у	8	8	16

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

⁵ Медіана (діапазон)

⁶ Середнє геометричне значення (% CV)

21. Результати безпеки

Частина 1

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

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

Частина 2

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

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

22. Висновок (заклучення)

1. Здорові жінки-японки загалом добре переносили МК-8228 при його одноразовому пероральному введенні (у дозі до 720 мг) та внутрішньовенному введенні (у дозі до 960 мг).
2. Після одноразового перорального введення МК-8228 абсорбція цього препарату відбувалася при середньому періоді T_{max} у діапазоні від 2,25 до 4,00 годин, в період напіввиведення $t_{1/2}$ становив від 9,66 до 13,34 годин.
3. Після одноразового внутрішньовенного введення МК-8228 величини CL та V_z при збільшенні дози МК-8228 зменшувались. Для періоду $t_{1/2}$ жодної тенденції до залежності зміни від дози не спостерігалось.
4. Після одноразового перорального введення величини $AUC_{0-\infty}$ збільшувалися пропорційно дозі, тоді як величини C_{max} збільшувалися дещо менше, ніж пропорційно дозі. Після одноразового внутрішньовенного введення величини $AUC_{0-\infty}$ збільшувалися пропорційно дозі, а величини C_{60i} (після внутрішньовенного введення) збільшувалися пропорційно дозі.
5. У жінок-японок системний вплив ($AUC_{0-\infty}$) як при внутрішньовенному, так і при пероральному введенні був приблизно в 1,5-2,5 рази вищим, ніж у жінок-не японок. Середнє геометричне значення для $t_{1/2}$ у жінок-японок загалом було таким самим, як і у жінок-не японок.

Представник
Заявника (власника
реєстраційного
посвідчення)



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

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

**ЗВІТ
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • 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 для порівняння біодоступності МК-8228 (летермовір) при його введенні після їжі та натще у здорових осіб
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	з 17 жовтня 2014 року по 24 жовтня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США