	Оцінити безпеку і переносимість таблетки (таблеток) AIC001 при прийманні з разовою дозою такролімусу або без неї.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проводили з використанням одноцентрового, нерандомізованого дизайну з відкритою етикеткою, двома терапіями і однією послідовністю прийому порівнюваних препаратів. Всі досліджувані отримали разову пероральну дозу 5 мг такролімусу в День 1, і зразки крові були взяті протягом 168 годин після введення дози (день 8, до початку прийому AIC001) для оцінки фармакокінетичного (ФК) профілю такролімусу. Вісімдесят (80) мг AIC001 два рази на добу вводили з ранку 8-го дня і далі протягом 11 днів (остання доза вводилася ввечері 18-го дня). На 12-й день була введена ще одна разова доза 5 мг такролімусу. Зразки крові для визначення AIC001 відбиралися в межах інтервалу між прийомами препаратів, тобто, 12 годині в Дні 11 і 12. Зразки крові для визначення такролімусу відбирали до 168 годин після другого введення такролімусу (тобто, до ранку 19-го дня).
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки у віці від 18 до 45 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Доза: 80 мг AIC001 двічі на добу Спосіб застосування: перорально; номер серії: BX0284S (таблетка 20 мг) AIC001 приймали двічі на добу приблизно о 8:00 і 20:00 (обидва приймання виконувалися натщесерце) з 8 по 18 дні з 240 мл негазованої води кімнатної температури. Доза: разова доза 5 мг такролімусу (Програф™, Астеллас Фарма) Спосіб застосування: перорально; номер серії: 5D5004E Такролімус приймали одноразово з 240 мл негазованої води вранці в День 1 і День 12 відразу після введення AIC001. Тривалість лікування: приймали 80 мг AIC001 два рази на добу протягом 11 днів (дні з 8 по 18); разова доза 5 мг такролімусу приймалася двічі (День 1 і День 12).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика:

	Зразки крові для визначення плазмових концентрацій AIC001 збирали у дні 8-10 перед введенням кожної ранкової та вечірньої дози, а також у День 11 та День 12 перед дозою та через 0,25, 0,50, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10 і 12 годин після ранкової дози. Зразки крові для визначення концентрації такролімусу в цільній крові збирали в День 1 і День 12 перед введенням дози і через 0,25, 0,50, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 , 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144 і 168 годин після нього. Концентрації AIC001 і такролімусу вимірювали за допомогою FOCUS з використанням валідованих методів ВЕРХ-МС/МС. Параметрами ФК, які повинні бути отримані для такролімусу, були: площа під кривою залежності концентрації в крові від часу до нескінченності (AUC0-inf) і до останньої вимірюваній концентрації в крові (AUC0-tlast), максимальна спостережувана концентрація в плазмі (Cmax), час до Cmax (Tmax), уявний кліренс (CL/f), кінцевий період напіввиведення (t1/2) і об'єм розподілу (Vz/f). Параметрами ФК, які повинні бути отримані для AIC001, були: AUC в рівноважному стані для інтервалу між прийомами препаратів (AUCSS,τ), максимальна спостережувана концентрація в плазмі в рівноважному стані (Cmax,SS), час Cmax, SS в інтервалі між прийомами препаратів (Tmax,SS,τ), уявний кліренс (CL/f), об'єм розподілу (Vz/f).
17. Критерії оцінки безпеки	Артеріальний тиск (систолічний та діастолічний) і частота пульсу були виміряні, і ЕКГ в 12 відведеннях була записана під час обстеження до і після випробування, в перший день перед введенням дози і через 4 і 12 годин після введення дози, в дні 8-10 і 13 -18 перед введенням і через 2 години після кожного прийому, на 11 і 12 дні перед введенням, і через 1, 2, 4, 12 годин після ранкового прийому, на 12 день додатково через 14 годин після ранкового прийому, і на 19 день перед дозою і через 1, 2, 4, 12, 24, 36, 48, 72 години після приймання препарату. Повний медичний огляд проводився під час скринінгу і під час обстеження після випробування. Короткий медичний огляд був проведений в День -1 і перед випискою з відділення центру на 22 день. Зразки крові для гематології, біохімії, а також зразки сечі для аналізу сечі збирали на обстеженнях до та після випробування, та вранці в Дні -1, 5, 8, 12, 15 та 22. Побічні явища (ПЯ) реєстрували протягом усього періоду дослідження.

18. Статистичні методи	Фармакокінетика: Концентрації в плазмі і параметри ФК були підсумовані описово. Для порівняння Cmax і AUC0-inf такролімусу в 1-й день (такролімус приймався окремо) і в 12-й день (такролімус приймався при рівноважному стані AIC001) була використана модель ANOVA (дисперсійний аналіз) з «досліджуваним» як випадковим ефектом, і «терапією» - як фіксованим. Цю ж модель використовували для порівняння AUCSS, T і Cmax, SS AIC001, взятих з Дня 11 (AIC001 приймався окремо) і Дня 12 (AIC001 приймався разом з такролімусом). Безпека: Для всіх параметрів використовували описову статистику.
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Для цього дослідження було заплановано шістнадцять досліджуваних, і 16 досліджуваних було включено в нього. Чотирнадцять досліджуваних завершили дослідження, як і планувалося. Двоє досліджуваних вибули передчасно: один досліджуваний був виключений на 11-й день з-за побічних ефектів (високий рівень печінкових ферментів), а інший досліджуваний був виключений на 9-й день через СПЯ (госпіталізація через інфекцію сечовивідних шляхів з простатитом). Всі 16 досліджуваних були включені в популяцію безпеки. Популяція ФК складалася з 14 досліджуваних, оскільки обидва виключені досліджувані не отримали другу дозу такролімусу і, таким чином, не були включені в популяцію ФК.
20. Результати ефективності	**Фармакокінетика** Вплив AIC001 на ФК такролімусу

Середні геометричні концентрації такролімусу в крові (популяція ФК)

Резюме фармакокінетичних параметрів такролімусу (популяція ФК)

	День 1 (тільки такролімус)			День 12 (такролімус при рівноважному стані AIC001 80 мг двічі на добу)		
Параметр	Геом.серед	Геом. КВ	Діапазон	Геом.серед	Геом. КВ	Діапазон
AUCo-flasI (нг*год/мл)	159	106,8%	12,6-385	347	57,9%	115-766
AUC0-inf (нг*год/мл)	273	32,3%	164-417	432	44,8%	157-822
Cmax (нг/мл)	22,5	66,6%	3,74-42,0	38,1	25,6%	22,5-54,9
Tmax (год)	1,25*	НЗ	0,750-2,00	1,25*	НЗ	0,750-3,00
t½	42,0	14,4%	35,2-60,1	44,8	19,4%	36,1-69,8
CL/f (мл/хв)	351	40,4%	200-690	210	51,1%	101-547
Vz/f (л)	1277	48,8%	673-3589	813	41,6%	427-1789

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

Експозиція такролімусу була вище після одночасного прийому AIC001 в рівноважному стані. Середнє геометричне значення AUC0-inf і Cmax було приблизно в 1,6-1,7 рази вище після прийому такролімусу разом з AIC001 (AUC0-inf 432 нг*год/мл і Cmax 38,1 нг/мл) у порівнянні з прийомом тільки такролімусу (AUC0-inf 273 нг*год/мл і Cmax 22,5 нг/мл). Медіана Tmax склала 1,25 години для обох варіантів прийому; кінцевий період напіврозпаду-виведення такролімусу був аналогічним: 42,0 години після терапії тільки такролімусом і 44,8 години після терапії такролімусом в рівноважному стані AIC001.

На 12-й день, після одночасної терапії такролімусом і AIC001 в рівноважному стані, AUC0-inf і Cmax були статистично значно вище, ніж після терапії тільки такролімусом. Розрахункові відношення були 1,7785 для AUC0-inf і 1,6967 для Cmax. Різниці в Tmax не було.

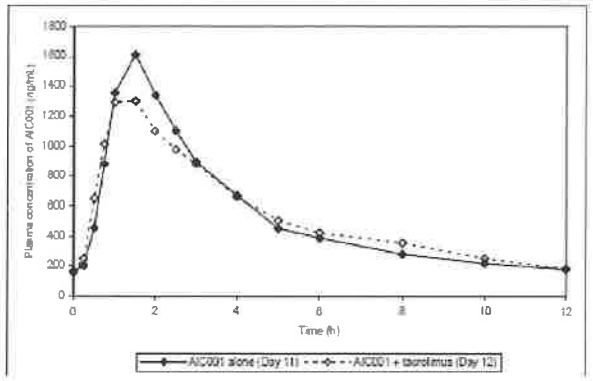
Статистичний аналіз параметрів ФК такролімусу: відмінності середніх значень, отриманих методом найменших квадратів (популяція ФК)

Параметри	Порівняння	Розрахункові відношення	Стандартна помилка	90% Довірчий інтервал
AUC0-inf	День 12 / День 1	1,7785	1,1040	(1,4834, 2,1323)
Cmax		1,6967	1,1748	(1,2755 2,2571)

Чіткого взаємозв'язку між генотипом/передбачуваним фенотипом та відношеннями AUC0-inf та Cmax для такролімусу, що вводиться у рівноважному стані AIC001/ лише такролімусу, не спостерігалося.

Вплив такролімусу на ФК AIC001

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



Резюме фармакокінетичних параметрів AIC001 (популяція ФК)

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

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

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

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

Статистичний аналіз параметрів ФК AIC001 (популяція ФК)

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

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

	Легка стомлюваність була найбільш частим викликаним лікуванням побічним явищем (ПЯВЛ), про яке повідомляли два пацієнти, кожен з яких протягом кожного періоду дослідження (тільки такролімус, тільки AIC001, AIC001 + такролімус). Головний біль, про який повідомили два досліджуваних, був єдиним побічним явищем, про яке повідомили більш ніж у одного з пацієнтів. В цілому, більшість побічних ефектів (19 з 25, 76,0%) були розцінені дослідником як пов'язані з прийомом препарату. Більшість побічних явищ були легкого ступеня тяжкості, і пройшли без будь-якого лікування. Всі побічні явища пройшли без ускладнень. У одного досліджуваного були серйозні побічні ефекти (інфекція сечовивідних шляхів з простатитом), які виявилися в День 9 (другий день терапії AIC001). Зв'язок з терапією AIC001 не розглядався, але не виключався тригер-ефект приймання такролімусу. Інший пацієнт був виключений через високий рівень ферментів печінки. Підвищення ферментів почалося перед введенням дози терапії AIC001 на 8-й день, таким чином, підвищення не було в першу чергу викликано терапією AIC001; оскільки після початку введення AIC001 спостерігалося подальше підвищення ферментів, не можна було виключити підсилюючий ефект терапії AIC001. Середні лабораторні показники безпеки, основні фізіологічні показники та параметри ЕКГ не демонстрували клінічно значущих змін, пов'язаних із часом та лікуванням.
22. Висновок	Фармакокінетика • Терапія 80 мг AIC001 два рази на добу виявила статистично значущий вплив на фармакокінетику такролімусу. У рівноважному стані AIC001 AUC0-inf і Cmax такролімусу були приблизно в 1,6-1,7 рази вище, ніж після терапії тільки такролімусом. •Не було статистично значущої різниці в Tmax такролімусу; t1/2 був подібним за обох умов. •Разова доза 5 мг такролімусу не чинила вплив на фармакокінетику рівноважного стану AIC001 після приймання 80 мг AIC001 два рази на добу. Відношення для AUCSS,τ і Cmax,SS AIC001 після терапії тільки AIC001 і разом з такролімусом були близькі до 1, з 90% довірчими інтервалами в межах загальноприйнятого діапазону біоеквівалентності від 80% до 125%.

	Безпека •Повторні пероральні дози 80 мг AIC001 двічі на добу, що вводилися окремо або разом з такролімусом, добре переносилися. Побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, не спостерігалося. •Середні лабораторні показники безпеки, основні фізіологічні показники та параметри ЕКГ не показали клінічно значущих змін, пов'язаних із часом та лікуванням.

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)

(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)

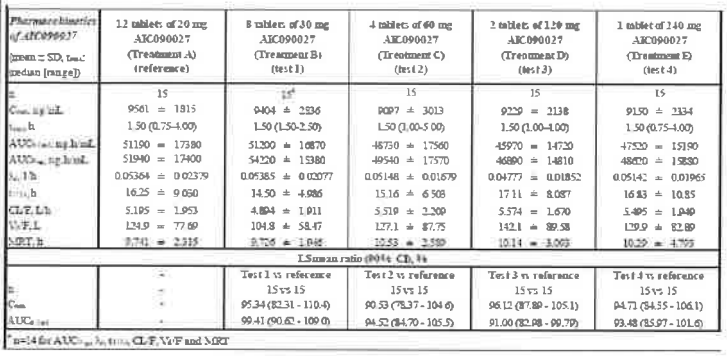
ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Дослідження	▪ Так □ Ні Якщо ні, обґрунтуйте
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване одноцентрове дослідження по визначенню відносної біодоступності твердих лікарських форм для перорального застосування AIC090027
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	з 21.04.2009р. до 01.06.2009р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 15 досліджуваних жіночої статі Фактична: 15 досліджуваних жіночої статі
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	• Основна мета цього дослідження - оцінка відносної біодоступності нової таблетованої лікарської форми AIC090027 з чотирма силами дії таблетки (30 мг, 60 мг, 120 мг, 240 мг від Роттендорф Фарма ГмбХ) в порівнянні з іншою таблетованою лікарською формою (20 мг Байєр Хелскер АГ) після застосування разової пероральної дози (240 мг AIC090027) у здорових дорослих жінок натщесерце. • Вторинною метою було оцінити безпеку та

	переносимість AIC090027 після застосування разової пероральної дози (240 мг AIC090027) різних таблетованих лікарських форм у здорових дорослих жінок натщесерце.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване одноцентрове перехресне дослідження разової дози з відкритою етикеткою, п'ятьма періодами і п'ятьма терапіями натщесерце. Загальна тривалість дослідження становила приблизно 8 тижнів з періодом відмивання мінімум 7 днів між дозами, і з процедурами скринінгу, виконуваними за два тижні до застосування дози в Період 1, і процедурами обстеження після дослідження, виконуваними протягом 11 днів після застосування дози в Період 5. Під час реєстрації в випробовуванні досліджувані прибували в клінічний центр принаймні за 14 годин до застосування дози в День 1, і повинні були залишатися в протягом 72 годин після застосування дози в День 1. Відбір зразків крові було зроблено протягом 90 хвилин до застосування дози (0 годин), і після застосування дози в 0,25, 0,50, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36 , 48, 72 години. Протягом періоду дослідження було відібрано 19 зразків крові, з усього 95 зразків, або 475 мл загального об'єму.
12. Основні критерії включення	Всі досліджувані були дорослими жінками у віці від 18 до 45 років без симптомів захворювань і ожиріння, в цілому здоровими, що було продемонстровано за допомогою скринінгу історії хвороби і прийому ліків, медичного огляду, показників артеріального тиску, частоти пульсу, електрокардіограми в 12 відведеннях і клінічних лабораторних досліджень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Випробовуваний препарат: AIC090027 Доза: 8 таблеток по 30 мг (Терапія B) 4 таблетки по 60 мг (Терапія C) 2 таблетки по 120 мг (Терапія D) 1 таблетка 240 мг (Терапія E) Спосіб застосування: перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння: AIC090027 Доза: 12 таблеток по 20 мг (Терапія A) Спосіб застосування: перорально
15. Супутня терапія	Не застосовується

16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: концентрацію AIC090027 в плазмі визначали за допомогою валідованого методу. У фармакокінетичний аналіз були включені всі досліджувані, які отримували випробовуваний препарат, і у яких були показники концентрації в плазмі. Наступні фармакокінетичні параметри були розраховані стандартними некомпартментними методами: AUC0-last, AUC0-∞, Cmax, tmax, λz, t1/2 z, CL/F, Vd/F та MRT.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: всі досліджувані знаходилися під спостереженням протягом усього періоду дослідження. Артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень (після не менше 5 хвилин в положенні лежачи на спині) вимірювали під час скринінгу в дні лікування з 1 по 4 кожного періоду лікування (перед дозою (в межах 90 хвилин до застосування), через 1, 2, 4, 12, 24, 36, 48, 72 години після прийому препарату) і при обстеженні після дослідження. Стандартна ЕКГ в 12 відведеннях (після не менше 5 хвилин спокою в положенні лежачи на спині) (ЧСС і часові інтервали для PQ (= PR), QRS, QT, QTc і RR) знімалася під час скринінгу в дні лікування з 1 по 4 кожного періоду лікування (перед дозою (протягом 90 хвилин до застосування), через 1, 2, 4, 12, 24, 36, 48, 72 години після застосування дози) і при обстеженні після дослідження. Непряме запитання щодо самопочуття задавали в наступні моменти часу: перед застосуванням дози, через 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48, 72 години після застосування. Моніторинг ПЯ проводився безперервно протягом усього дослідження до контрольного візиту. Всі досліджувані пройшли клінічні лабораторні дослідження (включаючи гематологію та коагуляцію, клінічну біохімію, загальний аналіз сечі), аналіз сечі на заборонені препарати, серологічний аналіз, тест на алкоголь в сечі і серологічний тест на вагітність під час скринінгу. Аналіз сечі на заборонені препарати, тест на алкоголь в сечі і серологічний тест на вагітність повторювали при реєстрації кожного періоду. Клінічні лабораторні дослідження (гематологія і коагуляція, клінічна біохімія та загальний аналіз сечі) повторювали в День 1 (до застосування дози) і День 4 кожного періоду, а також під час обстеження після дослідження.

	Крім того, медичні огляди проводилися під час скринінгу, вибування з дослідження та обстеження після дослідження. До того ж, обстеження після дослідження включало серологічний тест на вагітність, вимірювання маси тіла і температури тіла.
18. Статистичні методи	Фармакокінетика: Концентрації AIC090027 в плазмі визначали з використанням нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) 10,0 мкг/мл. Фармакокінетичні параметри (Cmax, tmax, Cmax, tmax, λz, t1/2 z, CL/F, Vd/F та MRT) були розраховані для кожної терапії в WinNonlin з використанням фактичного часу вибірки. Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі та для похідних фармакокінетичних параметрів. Статистика включала обсяг вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення (SD), відсоток коефіцієнта варіацій (% CV), середнє геометричне, медіанне, мінімальне і максимальне значення. Статистичний аналіз був виконаний для порівняння фармакокінетики AIC090027 в терапіях B, C, D і E (тест 1, 2, 3 і 4 відповідно) і терапії A (порівняння). Основними фармакокінетичними параметрами для статистичного аналізу були Cmax і AUC0-last. Tmax піддавали непараметричному статистичному випробуванню. Безпека: побічні явища підсумовували за інтенсивністю і ступенем зв'язку з досліджуваним препаратом. Описова статистика і відхилення від вихідного рівня були узагальнені для основних фізіологічних показників, параметрів ЕКГ і клінічних лабораторних досліджень.
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Загальний обсяг вибірки для цього дослідження становив 15 жінок. Скринінг пройшло достатньо добровольців для включення 15 досліджуваних. Всі 15 досліджуваних завершили дослідження. У статистичний аналіз були включені дані про концентрацію в плазмі всього 15 досліджуваних.
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати: Усі зразки крові, взяті для визначення концентрації AIC090027 у плазмі крові, були доступні для аналізу. У таблиці нижче узагальнено фармакокінетичні параметри, відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, та довірчі інтервали аналізів B

	порівняно з A, C порівняно з A, D порівняно з A, та E порівняно з A: 
21. Результати безпеки	<u>Результати безпеки:</u> У цьому випробуванні не було зареєстровано жодного випадку смерті або СПЯ. AIC090027, як правило, добре переноситься досліджуваними. Шість (6) досліджуваних відчули в цілому 13 ПЯ протягом випробування. Всі зареєстровані ПЯ були слабкої інтенсивності. По два ПЯ виникли у досліджуваних після того, як вони отримали терапію A, C і D, 6 ПЯ виникли у досліджуваних після того, як вони отримали терапію B, і 1 ПЯ виникло у досліджуваної після того, як вона отримала терапію E. Найбільш частим ПЯ, зареєстрованим в цьому дослідженні, був головний біль (4 ПЯ), який виник у досліджуваної 10 після терапії A, C і D, а також у досліджуваної 3 після терапії B. Всі інші ПЯ в дослідженні виникали тільки по одному разу. Впливу разової дози 240 мг препарату AIC090027 на лабораторні показники безпеки, основні фізіологічні показники і параметри ЕКГ не спостерігалося.

Pharmacokinetics of AIC090027 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	12 tablets of 20 mg AIC090027 (Treatment A) (reference)	8 tablets of 30 mg AIC090027 (Treatment B) (test 1)	4 tablets of 60 mg AIC090027 (Treatment C) (test 2)	2 tablets of 120 mg AIC090027 (Treatment D) (test 3)	1 tablet of 240 mg AIC090027 (Treatment E) (test 4)
n	15	15[a]	15	15	15
C_{max}, ng/mL	9561 ± 1815	9404 ± 2336	9097 ± 3013	9229 ± 2138	9150 ± 2334
t_{max}, h	1.50 (0.75-4.00)	1.50 (1.50-2.50)	1.50 (1.00-5.00)	1.50 (1.00-4.00)	1.50 (0.75-4.00)
$AUC_{(last)}$, ng·h/mL	51190 ± 17380	51200 ± 16870	48730 ± 17560	45970 ± 14720	47520 ± 15190
AUC_{∞}, ng·h/mL	51940 ± 17400	54220 ± 15380	49540 ± 17570	46890 ± 14810	48420 ± 15880
λ_z, 1/h	0.05364 ± 0.02379	0.05385 ± 0.02077	0.05148 ± 0.01879	0.04773 ± 0.01852	0.05142 ± 0.01965
$t_{1/2\lambda z}$, h	16.25 ± 9.050	14.50 ± 4.986	15.16 ± 6.508	17.11 ± 8.087	16.83 ± 10.85
CL/F, L/h	5.195 ± 1.953	4.894 ± 1.911	5.519 ± 2.209	5.574 ± 1.670	5.495 ± 1.949
V/F, L	124.9 ± 77.69	104.8 ± 58.47	127.1 ± 87.75	142.1 ± 89.58	139.9 ± 82.89
MRT, h	8.741 ± 2.315	8.705 ± 1.945	10.53 ± 2.589	10.14 ± 3.003	10.29 ± 4.705
		LSmean ratio (90% CI), %			
n	-	Test 1 vs reference 15 vs 15	Test 2 vs reference 15 vs 15	Test 3 vs reference 15 vs 15	Test 4 vs reference 15 vs 15
C_{max}	-	95.34 (82.31 - 110.4)	90.53 (78.37 - 104.6)	96.12 (87.89 - 105.1)	94.71 (84.55 - 106.1)
AUC_{last}	-	99.41 (90.62 - 109.0)	94.52 (84.70 - 105.5)	91.00 (82.98 - 99.79)	93.48 (85.97 - 101.6)

[a] n=14 for AUC_{∞}, λ_z, $t_{1/2\lambda z}$, CL/F, V/F and MRT

22. Висновок	Після разового перорального прийому AIC090027 схожа фармакокінетика спостерігалася для AIC090027, коли доза вводилася в вигляді таблеток 8x30, 4x60, 2x120 або 1x240 мг (виробництва Роттендорф Фарма) порівняно з тим, коли доза вводилася в вигляді таблеток 12x20 мг (виробництва Байєр Хелскер). Це вказує на те, що таблетована лікарська форма і сила дії таблеток не впливають на швидкість і ступінь абсорбції AIC090027. 90% ДІ для відношень геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, для Cmax і AUC0-last були в межах від 80% до 125% біоеквівалентності, за винятком порівняння Cmax для таблетки 60 мг і таблетки 20 мг. У цьому випадку нижня межа 90% ДІ (78,4%) була трохи нижче 80%. Врешті, не спостерігалося жодних статистично значущих відмінностей tmax після перорального прийому таблеток, вироблених Байєр Хелскер або Роттендорф Фарма. У цьому дослідженні не було зареєстровано смертей або СПЯ. AIC090027 в цілому добре переносився досліджуваними. Шість (6) досліджуваних відчули в цілому 13 ПЯ протягом випробування. Всі зареєстровані ПЯ були слабкої інтенсивності. Більшість ПЯ спостерігалися в групі терапії B (6 ПЯ). Найбільш частим ПЯ, про яке повідомлялося в цьому дослідженні, був головний біль (4 ПЯ), що виник у досліджуваної 10 після терапії A, C і D, а також у досліджуваної 3 після терапії B. Всі інші ПЯ виникли тільки один раз в дослідженні. Впливу терапії разовою дозою 240 мг AIC090027 на лабораторні показники безпеки, основні фізіологічні показники і параметри ЕКГ не спостерігалося.

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	• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	■ Так □ 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	Порівняльне дослідження в паралельних групах з відкритою етикеткою для вивчення впливу печінкової недостатності на фармакокінетику, безпеку і переносимість після багаторазового щоденного застосування 60 мг AIC090027
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	з 20 липня 2010р. по 04 серпня 2011р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	РФ
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Група 1 (пацієнтки з помірною печінковою недостатністю, клас В за шкалою Чайлд-П'ю): 8 жінок. Група 2 (здорові учасниці, індивідуально підібрані за віком [± 10%], індексом маси тіла [ІМТ, ± 10%] та етнічним походженням до учасниць в групі 1): 8 жінок. Група 3 (пацієнтки з тяжкою печінковою недостатністю, клас С за шкалою Чайлд-П'ю): 8 жінок.

	Група 4 (здорові пацієнтки, індивідуально підібрані за віком [± 10%], індексом маси тіла [ІМТ, ± 10%] та етнічним походженням до учасниць у групі 3): 8 жінок. Всього: 32 жінки. Фактична: Група 1: 8 досліджуваних жіночої статі. Група 2: 9 досліджуваних жіночої статі * Група 3: 8 досліджуваних жіночої статі. Група 4: 8 досліджуваних жіночої статі. Всього: 33 жінки. * У 2-й групі ретроспективно замінена одна з досліджуваних через порушення протоколу.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: • Дослідити вплив порушення функції печінки на фармакокінетику багаторазових пероральних доз 1 раз на добу 60 мг AIC090027 протягом 8 днів Вторинні цілі: • Оцінити безпеку та переносимість AIC090027 • Оцінити відповідний ступінь утворення глюкуронідів AIC090027 у здорових жінок та жінок з печінковою недостатністю
11. Дизайн клінічного випробування	Порівняння з відкритою етикеткою і паралельними групами багаторазового введення 60 мг AIC090027 (летермовіра) один раз на добу здоровим жінкам і жінкам з печінковою недостатністю. Фактично, для учасниць з тяжкою печінковою недостатністю і відповідних здорових учасниць (групи 3 і 4) доза AIC090027 була знижена до 30 мг один раз на добу протягом 8 днів після ретельного аналізу даних з безпеки та ФК, які спостерігаються для учасниць з помірною печінковою недостатністю (групи 1 і 2). Це рішення було також засновано на очікуваних супутніх ліках, які призначаються особам з тяжкою печінковою недостатністю, які, як передбачалося, могли впливати на фармакокінетику і вплив AIC090027. Щоб уникнути впливу AIC090027 вище рівнів, які спостерігаються в попередніх дослідженнях на сьогоднішній день (випробування AIC246-01-I-08, частина 2), виявилося доцільним знизити дозу для груп 3 і 4 цього випробування.
12. Основні критерії включення	• У це дослідження були включені жінки будь-якого етнічного походження, у віці від 18 до 65 років включно та з ІМТ від ≥18 до ≤34 кг/м2. Досліджувані повинні були погодитися на фармакогенетичний забір крові. • Учасниці з порушенням функції печінки в групі 1 і групі 3: В це випробовування були включені жінки з помірною печінковою недостатністю класу В і з тяжкою печінковою недостатністю класу С за шкалою Чайлд-П'ю.

	Вони повинні були відповідати конкретним критеріям включення та виключення. • Здорові учасниці в групі 2 та групі 4: В це випробовування були включені здорові досліджувані жіночої статі, які індивідуально відповідали досліджуваним з печінковою недостатністю за віком (± 10% D), індексом маси тіла (IMT, ± 10%) і етнічним походженням. Вони повинні були відповідати конкретним критеріям включення і виключення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	AIC090027 (летермовір) з негайним вивільненням (IR), жовто-охриста таблетка, вкрита плівковою оболонкою. Дозування: 60 мг (групи 1 і 2) або 30 мг (групи 3 і 4) один раз на добу протягом 8 днів. Виробник: Роттендорф Фарма ГмбХ Тривалість лікування: один раз на добу протягом 8 днів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: Первинні змінні: Площа під кривою концентрації аналізованої речовини в залежності від часу протягом інтервалу дозування в рівноважному стані (AUCτ,ss) і максимальної спостережуваної концентрації аналізованої речовини в рівноважному стані (Css,max) AIC090027. Вплив помірної печінкової недостатності: точкова оцінка і 90% довірчий інтервал для випробування (60 мг AIC090027 у учасниць з помірною нирковою недостатністю з групи 1) у вигляді процентної частки від еталону (60 мг AIC090027 у здорових учасниць з групи 2) для AUCτ,ss і Css,max при постійному порівнянні індивідуально підібраних учасниць. Вплив важкої печінкової недостатності: точкова оцінка і 90% довірчий інтервал для випробування (30 мг AIC090027 у учасниць з тяжкою печінковою недостатністю з групи 3) у вигляді процентної частки від еталону (30 мг AIC090027 у здорових учасниць з групи 4) для AUCτ,ss і Css,max при постійному порівнянні індивідуально підібраних учасниць. Вторинні змінні: Cmin, Css,av, FI, tmax, λz, t1/2z, CL/F, Vss/F AIC090027 для кожної з груп (від Групи 1 до Групи 4).

	Вищевказані параметри були розраховані як для загального, так і для незв'язаного AIC090027. Концентрації незв'язаного AIC090027 розраховували шляхом коригування загального AIC090027 на незв'язану фракцію, яку визначали на 8 день, через 1,5 години після введення дози.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала моніторинг (серйозних) небажаних явищ, моніторинг супутніх ліків, медичний огляд, оцінку основних фізіологічних показників і електрокардіограми (ЕКГ), а також дослідження лабораторних параметрів безпеки.
18. Статистичні методи	Фармакокінетика: Дані про концентрацію і часу були представлені графічно. Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі крові AIC090027 (загального і незв'язаного) і глюкуронида AIC090027 в кожен момент часу. Описова статистика була також розрахована для похідних фармакокінетичних параметрів AIC090027 (загального і незв'язаного). Статистичні дані розраховувалися для кожної групи і включали розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, середнє геометричне, медіанне значення, мінімум і максимум. Статистичний аналіз був проведений для загального і незв'язаного AIC090027, порівнюючи учасниць з помірною печінковою недостатністю (Група 1; випробування 1) і тяжкою печінковою недостатністю (Група 3; випробування 2) зі здоровими учасницями, порівнянними за віком, ІМТ і етнічним походженням (Група 2; еталон 1 і Група 4; еталон 2 відповідно). Основними фармакокінетичними параметрами були AUCτ,ss і Css,max за логарифмічною шкалою. У статистичний аналіз були включені тільки парні дані (тобто пари даних учасниць з помірною / тяжкою печінковою недостатністю і індивідуально підібраних для них здорових учасниць). Середні значення найменших квадратів (LS) основних параметрів для кожного лікування оцінювалися за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами, при якій функція печінки враховувалася як фіксований ефект, а учасниця як випадковий ефект. Довірчий інтервал 90% був побудований навколо різниці між середніми значеннями LS з випробувань і еталонними. І різниця між середніми значеннями LS, і 90% довірчий інтервал були повторно перетворені за вихідною шкалою. Будуть досліджені кореляції між порушеннями функції печінки (сироватковий альбумін і протромбіновий час) і параметрами фармакокінетики (AUCτ, ss и Css, max) в групах з печінковою недостатністю. Жодної формальної перевірки гіпотез не проводилося. Всі порівняння носили ознайомлювальний характер.

	Результати запису НЯ, основних фізіологічних показників, ЕКГ в 12 відведеннях, клінічного лабораторного та фізичного обстеження були перераховані по учасницям, і всі групи були проаналізовані за допомогою описової статистики, якщо це було необхідно.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Учасниці дослідження були порівнянні за основними демографічними параметрами, тобто за віком, расою, зростом, вагою і індексом маси тіла. Зведена статистика досліджуваної популяції представлена в наступній таблиці: Вихідні характеристики досліджуваної популяції:

		Група 1 (помірна ПН)	Group 2 (здорові, відповідні помірній ПН)	Group 3 (важка ПН)	Group 4 (здорові, відповідні важкій ПН)
Вік (роки)	Середнє арифметичне (SD)	52,5 (7,0)	52,4 (7,6)	52,9 (9,8)	52,4 (8,9)
	Діапазон	40,0 - 62,0	37,0 - 63,0	38,0 - 64 ,0	39,0 - 63,0
Стать (жіноча)	n (%)	8 (100,0%)	9 (100,0%)	8 (100,0%)	8 (100,0%)
Раса (європеоїдна)	n (%)	8 (100,0%)	9 (100,0%)	8 (100,0%)	8 (100,0%)
Вага (кг)	Середнє арифметичне (SD)	64,2 (9,7)	71,2(10,5)	74,6(13,0)	74,4 (6,7)
	Діапазон	53,5 - 80,1	58,1 - 85,7	61,8 - 95,3	65,2 - 84,2
Зріст (м)	Середнє арифметичне (SD)	1,61 (0,07)	1,66 (0,05)	1,64 (0,07)	1,64 (0,05)
	Діапазон	1,51 - 1,69	1,60 - 1,76	1,55 - 1,72	1,58 - 1,74
ІМТ (кг/м^2)	Середнє арифметичне (SD)	24,8 (4,6)	26,0 (3,8)	27,6 (3,5)	27,6 (2,4)
	Діапазон	19 0 - 31,3	20,7 - 31,5	21,9 - 32,6	23,1 - 31,3

Деякі здорові учасниці повідомили про регулярне вживання алкоголю (5 осіб в групі 2, і 4 особи в групі 4), яке було в межах, визначених критеріями включення і виключення. Всі ці учасниці мали 5 балів за шкалою Чайлд-П'ю, і всі вони мали індекс судин печінки >12 см/сек.

Чотири учасниці були з помірною печінковою недостатністю, і 7 учасниць - з тяжкою печінковою недостатністю на початку дослідження і під час дослідження. Всі учасниці з помірною та тяжкою печінковою недостатністю повідомили про цироз печінки. П'ять учасниць з помірною печінковою недостатністю мали гепатит С, в тому числі одна учасниця, яка повідомила про супутню інфекцію гепатиту В. П'ять учасниць з тяжкою печінковою недостатністю повідомили про наявне в даний момент або в минулому варикозне розширення вен стравоходу, а три пацієнтки з тяжкою печінковою недостатністю страждали гепатитом С.

Всі пацієнтки з помірною печінковою недостатністю були віднесені до класу В за шкалою Чайлд-П'ю з середнім балом 7,0, тоді як пацієнтки з тяжкою печінковою недостатністю відносились до класу С з середнім балом 10,0. Індекс судин печінки був <12 см/сек. для всіх пацієнток з печінковою недостатністю, в середньому 10,4 см/сек. для помірної, і 9,8 см/сек. для важкої печінкової недостатності.

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

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

Група	Печінкова енцефалопатія [a]	Асцит [b]	Білірубін [c]	Альбумін [d]	ЧТЧ [e]	Загальний рахунок	Клас
1	2	2	1	1	1	7	B
	2	2	1	1	1	7	B
	2	2	1	1	1	7	B
	2	2	1	1	1	7	B
	2	3	1	1	1	8	B
	2	2	1	1	1	7	B
	2	2	1	1	1	7	B
	2	2	1	2	1	8	B
3	2	3	2	2	1	10	C
	2	3	3	1	1	10	C
	2	3	3	3	1	12	C
	2	3	1	2	3	11	C
	2	3	1	3	1	10	C
	2	3	1	3	1	10	C
	2	3	1	3	1	10	C
	2	3	1	3	1	10	C

a) 1 = відсутня / 2 = клас 1 або 2 / 3 = клас 3 або 4
b) 1 = відсутній / 2 = помірний / 3 = важкий
c) 1 = <34 / 2 = 34-51 / 3 = >51 мкмоль/л
d) 1 = >3,5 / 2 = 2,8-3,5 / 3 = <2,8 г/дл
e) 1 = <1,/72 = 1,7-2,3 / 3 = >2,3 МНВ
ЧТЧ = частковий тромбопластиновий час

20. Результати ефективності

Фармакокінетика

Результати цього дослідження показують, що експозиція загального AIC090027 і незв'язаного AIC090027 була вище в учасниць з помірною та тяжкою печінковою недостатністю порівняно зі здоровими учасницями, при значно вищій експозиції у учасниць з важким порушенням функції печінки. Значення Css,max і AUCτ,ss для AIC090027 були в 1,37 і 1,59 рази вище, а для незв'язаного AIC090027 були в 1,57 і 1,81 рази вище, відповідно, для учасниць з помірною печінковою недостатністю порівняно зі здоровими учасницями. Значення Css,max і AUCτ,ss для AIC090027 були в 2,34 і 3,82 рази вище, а для незв'язаного AIC090027 були в 3,29 і 5,36 рази відповідно для учасниць з тяжкою печінковою недостатністю порівняно зі здоровими учасницями.

Фармакокінетика AIC090027

Параметр (середнє ±SD, tmax: медіана [діапазон])	Група лікування			
	Група 1 (помірні)	**Група 2 (здорові, відповідні помірним)**	**Група 3 (важкі)**	**Група 4 (здорові, відповідні важким)**
n	8	8	8[a]	8[a]
День 8				
C0h, нг/мл	182,0 ±257,8	68,81 ±47,38	141,6 ±59,53	20,14 ±9,226
Cmin, нг/мл	140,6 ±198,3	67,44 ±47,55	135,3 ±55,97	10,03 ±8,435
Css,max, нг/мл	1687 ±592,4	1361 ±643,3	1206 ±326,8	511,5±111,7
Tmax, год.	2,00 (0,75 - 4,00)	1,50 (1,00 - 2,50)	2,00 (1,00 - 4,00)	1,50 (1,00 - 2,50)
AUCτ,ss, нг*год/мл	11060 ±8164	7121 ±3310	10863 ±3986	2732 ±525,1
Css,av, нг/мл	498,3 ±340,1	296,7 ±137,9	452,6 ±160,1	113,8 ±21,88
FI, %	389,1 ±187,0	432,2 ±121,0	249,0 ±62,32	438,3 ±86,05
λz, 1/год.	0,05542 ±0,01563	0,05323 ±0,02107	0,03867 ±0,01087	0,05807 ±0,02355
t1/2z, год.	13,23 ±2,969	14,71 ±5,097	19,56 ±7,040	13,84 ±5,786
CL/F, л/год.	6,695 ±3,213	10,56 ±5,994	3,094 ±1,071	11,43 ±2,754
Vss/F, л	127,2 ±69,09	241,3 ±221,1	74,79 ±28,08	233,4 ±05,57
MRT, год.	12,33 ±4,006	12,19 ±2,916	15,55 ±2,914	10,66 ±1.582
Відношення LS means (90% ДІ) %				
		Помірні порівняно з здоровими		**Важкі порівняно з здоровими**
n		8 порівняно з 8		8 порівняно з 8
День 8				
Css,max		137,0 (86,58 - 216,6)		234,3 (190,8 - 287,8)
AUCτ,ss		158,8 (98,21 - 256,7)		382,2 (294,0 - 496,9)

τ = 24 год.
[a] n=6 для λz, t1/2z, Vss/F, MRT

Фармакокінетика незв'язаного AIC090027

Параметр (середнє ±SD, tmax: медіана [діапазон])	Група лікування			
	Група 1 (помірні)	**Група 2 (здорові, відповідні помірним)**	**Група 3 (важкі)**	**Група 4 (здорові, відповідні важким)**
n	8	8	8	8
День 8				
C0h, нг/мл	2,302 ±3,651	0,6474 ±0,4422	1,022 ±0,8086	0,1955 ±0,1096
Cmin, нг/мл	1,792 ±2,831	0,6272 ±0,4253	1,844 ±0,7930	0,1880 ±0,1113
Css,max, нг/мл	18,86 ±9,548	12,93 ±6,639	17,67 ±10,67	5,053±1,623
AUCτ,ss, нг*год/мл	141,3 ±125,3	66,93 ±31,91	155,4 ±94,91	26,58 ±6,605
Css,av, нг/мл	5,885 ±5,217	2,789 ±1,330	6,473 ±3,954	1,107±0,2752
Відношення LS means (90% ДІ) %				
		Помірні порівняно з здоровими		**Важкі порівняно з здоровими**
n		8 порівняно з 8		8 порівняно з 8
День 8				
Css,max		156,4 (92,96 - 263 3)		328,7 (233,2 - 463,2)
AUCτ,ss		181,4 (102,8 - 320,0)		536,2 (386,3 - 744,4)

τ = 24 год.

21. Результати безпеки

Аналіз безпеки включав 33 учасниці.
В ході цього випробування не було ні смертей, ні серйозних небажаних явищ. Про серйозні небажані реакції не повідомлялося. Жодна з учасниць не вибула через небажані явища. Три випадки головного болю (помірні) і один випадок висипу (легкий) були зареєстровані як небажані явища, можливо пов'язані з прийомом досліджуваних препаратів. Практично не було клінічно значущих змін клінічних лабораторних параметрів, ЕКГ в 12 відведеннях або основних фізіологічних показників.
Загалом, AIC090027, що застосовувався один раз на добу у вигляді двох таблеток по 30 мг (60 мг) в групах 1 та 2 (помірна печінкова недостатність/відповідні здорові жінки) і у вигляді однієї таблетки 30 мг в групах 3 і 4 (важка печінкова недостатність/відповідні здорові жінки), був безпечний і добре переносився всіма учасницями дослідження протягом 8 днів.

22. Висновок (заключення)	Фармакокінетика • Css,max і AUCτ,ss загального (і незв'язаного) AIC090027 були в 1,37 (1,57) і 1,59 (1,81) рази вище для учасниць з помірною печінковою недостатністю в порівнянні з відповідними здоровими учасницями. • Css,max і AUCτ,ss загального (і незв'язаного) AIC090027 були в 2,34 (3,29) і 3,82 (5,36) рази вище для учасниць з важкою печінковою недостатністю в порівнянні з відповідними здоровими учасницями. • Учасниці з важкою печінковою недостатністю мали значно вищу експозицію AIC090027 порівняно з учасницями з помірною печінковою недостатністю. Безпека • AIC090027, застосовуваний перорально в дозі 60 мг (2 таблетки IR) щодня протягом 8 наступних днів, був безпечний і добре переносився жінками з помірною печінковою недостатністю і відповідними здоровими жінками. • AIC090027, застосовуваний перорально в дозі 30 мг (1 таблетка IR) щодня протягом 8 наступних днів, був безпечний і добре переносився жінками з важкою печінковою недостатністю і відповідними здоровими жінками. • Не було виявлено клінічно значущих змін, що розглядаються як пов'язані з досліджуваним лікуванням, клінічних лабораторних параметрів, основних фізіологічних показників або даних ЕКГ в 12 відведеннях.

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.Ю.

(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	• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	■ Так □ 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 дослідження з відкритою етикеткою із вивчення впливу щоденного застосування 240 мг AIC090027 на фармакокінетику разової дози мідазоламу для перорального і внутрішньовенного застосування.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 21 квітня 2010 року по 21 травня 2010 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Germany
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 16 Фактична: 16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна: • вивчити вплив пероральної дози 240 мг AIC090027 один раз на добу в рівноважному стані на фармакокінетику разової внутрішньовенної (в/в) дози 1 мг мідазоламу. вивчити вплив пероральної дози 240 мг AIC090027 один раз на добу в рівноважному стані на фармакокінетику разової пероральної дози 2 мг мідазоламу. Вторинна: • • оцінити безпеку та переносимість AIC090027.

11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове дослідження з відкритою етикеткою фази I за участю 16 здорових жінок. Всі учасниці отримували разову в / в дозу 1 мг мідазоламу в День -4 і в День 4. Разова пероральна доза 2 мг мідазоламу застосовувалася в День -2 і в День 6. AIC090027 (240 мг) застосовували перорально один раз на добу з Дня 1 по день 6. Учасниці були виписані з клініки на 9-й день (72 години після останньої дози).
12. Основні критерії включення	Здорові жінки будь-якого етнічного походження у віці від 18 до 45 років в перший день приймання препарату. Жінки репродуктивного віку повинні були застосовувати адекватні засоби контрацепції з поєднанням високоефективного методу контролю над народжуваністю і додаткової бар'єрної контрацепції. Маса тіла повинна бути нормальною, про що свідчить індекс маси тіла (ІМТ) від ≥18 до ≤28 кг / м2, а маса тіла> 50 кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	AIC090027 Доза: 240 мг AIC090027 Спосіб застосування: пероральний; номер серії: 4100801T AIC090027 застосовували один раз на добу, вранці, з 1 по 6 день (перорально натщесерце) з 240 мл негазованої води кімнатної температури. **Внутрішньовенний мідазолам** Доза: 1 мг/мл мідазоламу (Мідазолам-ратіофарм® 50 мг/50 мл, розчин для інфузій, Ратіофарм) Спосіб застосування: в/в; номер серії: H28761, H50790 Мідазолам застосовували у вигляді разової внутрішньовенної болюсної ін'єкції. **Пероральний мідазолам** Доза: 2 мг/мл мідазоламу (Мідазолам-ратіофарм® розчин для інфузій, Ратіофарм) Спосіб застосування: пероральне застосування; номер серії: I35255 Тривалість лікування: 240 мг AIC090027 застосовували протягом 6 днів (Дні з 1 по 6); разова в / в доза 1 мг мідазоламу вводилася двічі (День -4 і День 4, в День 4 відразу після застосування AIC090027). Разову пероральну дозу 2 мг мідазоламу застосовували двічі (День -2 і День 6, в День 6 відразу після застосування AIC090027).

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: Зразки крові для визначення концентрації AIC090027 в плазмі були зібрані перед введенням дози в Дні 3, 4, 5 і 6. Зразки крові для визначення мідазоламу і 1-гідроксимідазоламу брали в Дні -4, -2, 4 і 6: перед дозою, через 0,25, 0,50, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 і 24 години після застосування. Концентрації AIC090027 визначали в лабораторії A&M Labor für Analytik und Metabolismusforschung GmbH. Концентрації мідазоламу і 1-гідроксимідазоламу визначали в лабораторії CRS Clinical Research Services Mannheim GmbH. Всі сполуки були визначені з використанням валідованих методів ВЕРХ-МС / МС. Первинні фармакокінетичні змінні для мідазоламу: площа під кривою залежності концентрації в крові від часу до нескінченності (AUC0-inf) і до останньої вимірюваної концентрації в крові (AUC0-tlast), максимальна спостережувана концентрація в плазмі крові (Cmax). Вторинними фармакокінетичними змінними для мідазоламу були: час до Cmax (tmax), уявна константа швидкості термінальної елімінації (λz), уявний термінальний період напіввиведення (t1/2z), загальний системний кліренс лікарського засобу (CL) і системний об'єм розподілу (Vd) (в/в доза), уявний кліренс лікарського засобу після разової дози (CL/F) і уявний об'єм розподілу (Vd/F) (пероральна доза). Вторинними фармакокінетичними змінними для 1-гідроксимідазоламу були: AUC0-inf, AUC0-last, Cmax, tmax, λz і t1/2z Відношення метаболіт/батьківська молекула для AUC0-∞ і AUC0-last мідазоламу.
17. Критерії оцінки безпеки	Лабораторні параметри безпеки: на попередньому обстеженні, перед застосуванням препарату в Дні -4 і 3, перед виписуванням у День 9, і на обстеженні після дослідження. Скринінг сечі на заборонені речовини і бета-ХГЛ в сироватці або плазмі крові: на попередньому обстеженні і в День -5.

	Основні фізіологічні показники (систолічний та діастолічний артеріальний тиск і частота пульсу) і ЕКГ в 12 відведеннях: • на попередньому обстеженні і на обстеженні після дослідження, • У Дні з -4 по 6: перед застосуванням дози, • У Дні -4, -2 і 4: додатково через 1, 2, 3, 4, 8 і 12 годин після отримання дози, • У День 6: додатково через 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 48 і 72 години після отримання дози Медичний огляд: • на попередньому обстеженні, через 72 години після отримання останньої дози, і на обстеженні після дослідження. Фармакогенетичний відбір зразків крові: перед отриманням дози в День -4. Небажані явища (НЯ) реєструвалися протягом усього періоду випробування.
18. Статистичні методи	Фармакокінетика: Концентрації мідазоламу, 1-гідроксимідазоламу і AIC090027 в плазмі крові визначали з використанням нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) 0,051 мкг/л, 0,055 мкг/л і 1,0 мкг/мл, відповідно. Фармакокінетичні параметри (Cmax, tmax, AUC0-last, AUC0-∞, λ, t1/2z, CL/(F), Vd/(F) для мідазоламу, Cmax, tmax, AUC0-last, AUC0-∞, λz, t1/2z для 1-гідроксимідазоламу і C0h для AIC090027) були розраховані в WinNonlin з використанням фактичного часу відбору зразків. Описова статистика була розрахована для концентрацій мідазоламу, 1-гідроксимідазоламу і AIC090027 в плазмі крові, а також для похідних фармакокінетичних параметрів. Статистика включала розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення (SD), відсоток коефіцієнта варіації (% CV), середнє геометричне, медіанне, мінімальне і максимальне значення. Вплив AIC090027 на фармакокінетику мідазоламу і 1-гідроксимідазоламу оцінювали статистично, описово і графічно. Безпека: Для всіх параметрів використовували описову статистику.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Для цього випробування було заплановано включити шістнадцять жінок, і в нього було включено 16 учасниць. Всі 16 учасниць завершили випробування, як і планувалося. Всі 16 учасниць були включені в популяцію безпеки і в популяцію фармакокінетики (ФК).
20. Результати ефективності	Фармакокінетика

AIC090027 показав інгібуючий вплив від слабкого до помірного на активність CYP3A4. Для в/в мідазоламу AUC0-last і AUC0-∞ були на 47% вище в присутності AIC090027 в порівнянні з тільки мідазоламом, в той час як Cmax була аналогічною.

Фармакокінетика мідазоламу (середнє арифметичне ± SD, tmax: медіана [діапазон])	День -4: разова доза 1 мг мідазоламу в/в	День 4: 240 мг AIC090027 раз на добу + разова доза 1 мг мідазоламу в/в
n	16	16
Cmax, мкг/л	21,63 ± 5,114	22,56 ± 4,192
tmax, год.	0,25 (025-0,80)	0,25 (0,25-0,75)
AUC0-last, мкг*год/л	34,29 ± 8,638	49,73 ± 10,77
AUC0-∞, мкг*год/л	35,13 ± 8,621	51,14 ± 11,39
λz, 1/год.	0,1742 ± 0,04794	0,1461 ± 0,02720
t1/2z, год.	4,226 ± 0,9956	4,882 ± 0,8126
CL, л/год	30,52 ± 9,377	20,55 ± 4,880
Vd, л	180,2 ± 54,23	141,2 ± 24,80
Відношення LS means (90% ДІ) %		
		День 4 порівняно з Днем -4
n		16 порівняно з 16
Cmax	-	105,2 (94,26-117,3)
AUC0-last	-	146,6 (136 0 - 158,1)
AUC0-∞	-	146,7 (136 5-157,8)

Для перорального мідазоламу Cmax і AUC0-last мідазоламу були на 72% і 125% вище в присутності AIC090027 в порівнянні з тільки мідазоламом.

Фармакокінетика мідазоламу (середнє арифметичне ± SD, tmax: медіана [діапазон])	День -2: разова пероральна доза 2 мг мідазоламу	День 6: 240 мг AIC090027 раз на добу + разова пероральна доза 2 мг мідазоламу
n	16[a]	16
Cmax, мкг/л	8,701 ± 1,804	15,09 ± 3,688
tmax, год.	0,75 (0,50-1,00)	0,75 (0,50-1,00)
AUC0-last, мкг*год/л	18,83 ± 5,425	42,42 ± 12,19
AUC0-∞, мкг*год/л	20,59* ± 4,817*	44,25 ± 13,05
λz, 1/год.	0,1740* ± 0,05220*	0,1575 ± 0,03251
t1/2z, год.	4,330* ± 1,336*	4,553 ± 0,8141
CL/F, л/год	102,6* ± 26,44*	50,03 ± 18,77
Vd/F, л	624,6* ± 217,6*	317,1 ± 84,77
Відношення LS means (90% ДІ) %		
		День 6 порівняно з Днем -2
n		16 порівняно з 16
Cmax	-	172,4 (154.8-192,0)
AUC0-last	-	225,3 (204,2 - 248,5)
AUC0-∞	-	-

* Точне визначення неможливе
[a] n=15 для AUC0-∞, λz, t1/2z, CL/F, Vd/F

Після в/в застосування мідазоламу Cmax 1-гідроксимідазоламу була на 21% нижче в присутності AIC090027 в порівнянні з тільки мідазоламом. AUC0-last була однаковою для обох видів лікування.

Фармакокінетика 1-гідроксимідазоламу (середнє арифметичне ± SD, tmax: медіана [діапазон])	День -4: разова доза 1 мг мідазоламу в/в (еталон)	День 4: 240 мг AIC090027 раз на добу + разова доза 1 мг мідазоламу в/в (випробування)
n	16[a]	16[b]
Cmax, мкг/л	1,409 ± 0,3962	1,131 ± 0,4386
tmax, год.	0,63 (0,25-0,75)	0,75 (0,50-2,00)
AUC0-last, мкг*год/л	4,079 ± 1,196	4,035 ± 1,324
AUC0-∞, мкг*год/л	6,282* ± 2,230*	5,955* ± 1,633*
λz, 1/год.	0,1098* ± 0,04634*	0,1483* ± 0,1058*
t1/2z, год.	8,404* ± 6,740*	6,552* ± 3,418*
Відношення LS means (90% ДІ) %		
n		День 4 порівняно з Днем -4 16 порівняно з 16
Cmax	-	79,05 (67,10-93,13)
AUC0-last	-	98,60 (90,26-107,7)

* Точне визначення неможливе
[a] n=8 для AUC0-∞, λz, t1/2z
[b] n=5 для AUC0-∞, λz, t1/2z

Після перорального приймання мідазоламу Cmax і AUC0-last для 1-гідроксимідазоламу були на 18% і 44% вище, відповідно

Фармакокінетика 1-гідроксимідазоламу (середнє арифметичне ± SD, tmax: медіана [діапазон])	День -2: разова пероральна доза 2 мг мідазоламу (еталон)	День 6: 240 мг AIC090027 раз на добу + разова пероральна доза 2 мг мідазоламу (випробування)
n	16	16[a]
Cmax, мкг/л	3,182 ± 1,177	3,831 ± 1,806
tmax, год.	0,75 (0,50-1,00)	0,75 (0,50-1,00)
AUC0-last, мкг*год/л	6,039 ± 1,879	8,727 ± 3,190
AUC0-∞, мкг*год/л	-	13,15* ± 1,472*
λz, 1/год.	-	0,08114* ± 0,03926*
t1/2z, год.	-	11,09* ± 7,552*
Відношення LS means (90% ДІ) %		
n		День 6 порівняно з Днем -2 16 порівняно з 16
Cmax	-	118,4 (98,00-143,1)
AUC0-last	-	144,0 (122,3-169,5)

* Точне визначення неможливе
[a] n=4 для AUC0-∞, λz, t1/2z

21. Результати безпеки

Безпека

Резюме небажаних явищ, що виникають при лікуванні

Переважний термін системно-органного класу		Лікування: Дні з -4 по 1[1] (тільки мідазолам) N=16	Дні з 1 по 4[2] (тільки AIC0900271) N=16	Дні з 4[3] до кінця (AIC090027+мідазолам) N=16	Загалом N=16
Загальна кількість учасниць з НЯ		15 (93,8)	13 (81,3)	14 (87,5)	16 (100)
Загальна кількість НЯ		28	39	31	98
Загальна кількість учасниць з НЯ, пов'язаними з препаратом		15 (93,8)	13 (81,3)	14 (87,5)	16 (100)
Порушення з боку органу зору	Загалом	-	-	1 (6,3)	1 (6,3)
	Нечіткий зір	-	-	*1 (6,3)*	1 (6,3)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Загалом	-	12 (75,0)	2 (12,5)	12 (75,0)
	Сухість в роті	-	2 (12,5)	-	2 (12,5)
	Нудота	-	11 (68,8)	2 (12,5)	11 (68,8)
Ускладнення загального характеру і реакції в місці введення	Загалом	10 (62,5)	2 (12,5)	9 (56,3)	13 (81,3)
	Озноб	-	1 (03)	-	1 (6,3)
	Стомлюваність	10 (62,5)	1 (6,3)	9 (56,3)	13 (81,3)
Порушення з боку нервової системи	Загалом	9 (56,3)	5(31,3)	10 (62,5)	13 (81,3)
	Запаморочення	2 (12,5)	4 (25,0)	1 (6,3)	7 (43,8)
	Головний біль	4 (25,0)	2 (12,5)	2 (12,5)*	5 (31,3)
	Сонливість	6 (37,5)	1 (6,3)	7 (43,8)	9 (56,3)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Загалом	-	-	1 (6,3)	1 (6,3)
	Біль у ротоглотці	-	-	*1 (6,3)*	1 (6,3)
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	Загалом	1 (6,3)	-	-	1 (6,3)
	Свербіж	1 (6,3)	-	-	1 (6,3)

[1] До Дня 1 перед застосуванням дози.
[2] Від Дня 1 після дози до Дня 4 перед застосуванням дози.
[3] Від Дня 4 після дози і далі:
у (Z%): y = кількість учасниць з певним небажаним явищем, z = відсоток учасниць з певним небажаним явищем, які отримали відповідне лікування
* одне явище вважається не пов'язаним з досліджуваним препаратом, *курсивом* = не пов'язані з досліджуваним препаратом

	Загалом, всі 16 (100%) учасниць повідомили про 98 небажаних явищ, що виникають при лікуванні (ВЛНЯ), після лікування AIC090027 і / або мідазоламом: 15 учасниць (93,8%) повідомили про 28 небажаних явищ після приймання тільки мідазоламу, 13 учасниць (81,3%) повідомили про 39 небажаних явищ після лікування тільки AIC090027, і 14 учасниць (87,5%) повідомили про 31 небажане явище після лікування AIC090027 спільно з мідазоламом. Як і очікувалося, стомлюваність і сонливість від легкого до помірного ступеня тяжкості були найбільш частими побічними ефектами після лікування тільки мідазоламом і мідазоламом разом з AIC090027. Частота була подібною для обох явищ: про стомлюваність повідомили десять учасниць після прийому тільки мідазоламу, і дев'ять учасниць після прийому AIC090027 + мідазоламу, про сонливість повідомили шість учасниць після прийому тільки мідазоламу, і сім учасниць після прийому AIC090027 + мідазоламу. Про обидва ці явища повідомляли по одній учасниці на кожне після застосування тільки AIC090027. Нудота була найбільш частим проявом ВЛНЯ після лікування тільки AIC090027 (11 учасниць, 68,8%); у жодної учасниці не було нудоти після приймання тільки мідазоламу, і у двох учасниць вона була після приймання AIC090027 + мідазоламу. Всі інші побічні ефекти було зареєстровано лише по одному на одну учасницю, за винятком запаморочення (про яке повідомили дві учасниці після приймання тільки мідазоламу, чотири учасниці після приймання тільки AIC090027, і одна учасниця після приймання мідазоламу + AIC090027), головного болю (повідомили чотири учасниці після приймання тільки мідазоламу, і по одній учасниці після тільки AIC090027 і AIC090027 + мідазоламу) і сухості в роті (повідомлялося двома учасницями після тільки AIC090027). Загалом, більшість побічних ефектів (95 з 98) були розцінені дослідником як пов'язані з лікуванням AIC090027 і / або мідазоламом. Всі побічні ефекти були від легкого до помірного ступеня тяжкості, і пройшли без будь-якого лікування, за винятком одного випадку головного болю (учасниця отримувала парацетамол). Не було важких або серйозних небажаних явищ, і жодна з учасниць не була виключена з дослідження через небажаних явищ.
22. Висновок (заключення)	**Фармакокінетика** • AIC090027 показав слабкий та помірний інгібуючий ефект на активність CYP3A4. • Для в/в мідазоламу AUC0-last і AUC0-∞ були на 47% вище в присутності AIC090027 в порівнянні з тільки мідазоламом, в той час як Cmax була аналогічною.

	Після в/в застосування мідазоламу Cmax 1-гідроксимідазоламу була на 21% нижче в присутності AIC090027 в порівнянні з тільки мідазоламом. AUC0-last була однаковою для обох видів лікування. • Для перорального мідазоламу Cmax і AUC0-last мідазоламу були на 72% і 125% вище в присутності AIC090027 в порівнянні з тільки мідазоламом, а Cmax і AUC0-last для 1-гідроксимідазоламу були на 18% і 44% вище, відповідно. **Безпека** • Повторні пероральні дози 240 мг AIC090027, введені окремо або разом з мідазоламом, добре переносились. Нудота була найчастішою побічною подією після лікування лише AIC090027. • Лабораторні параметри безпеки, основні фізіологічні показники і параметри ЕКГ не показали клінічно значущих змін, пов'язаних з часом або лікуванням.

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	• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	■ Так □ 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 дослідження по вивченню відносної експозиції та біодоступності летермовіра 30 мг, застосовуваного внутрішньовенно, в порівнянні з пероральним прийманням (30 мг), а також безпеки, переносимості та фармакокінетики разових зростаючих внутрішньовенних доз летермовіра
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Когорта 1: з 16 вересня 2011 р. по 13 жовтня 2011 р. Когорти з 2 по 5: з 11 жовтня 2011 р. по 6 червня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	**Когорта 1:** Заплановано: 12 здорових жінок Включено: 12 здорових жінок Аналіз безпеки: 12 здорових жінок Фармакокінетичний аналіз: 12 здорових жінок Завершили дослідження: 12 здорових жінок
	Когорти 2-5: Заплановано: 8 здорових жінок на когорту (співвідношення активний препарат [летермовір]: плацебо 3: 1) Рандомізовані — Летермовір — Плацебо Когорта 2 — 6 — 2 Когорта 3 — 6 — 2

	Когорта 4	6	2
	Когорта 5	4*	2
	Загалом	**22**	**8**
	Аналіз безпеки: 22 на летермовірі, 8 на плацебо ** Аналіз ФК: 22 на летермовірі, 8 на плацебо ** Завершили дослідження: 22 на летермовірі, 8 на плацебо * на підставі рішення комітету з оцінки користі і ризику/ спонсора припинити випробування ** об'єднані дані плацебо		
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Когорта 1: Основні цілі: • Оцінити відносну експозицію 30-хвилинного внутрішньовенного введення 30 мг летермовіра в 150 мл 0,9% фізіологічного розчину в порівнянні з пероральним застосуванням 30 мг летермовіра. Вторинні цілі: • Оцінити абсолютну біодоступність при пероральному застосуванні летермовіра 30 мг в порівнянні з 30-хвилинним внутрішньовенним введенням летермовіра 30 мг (%). • Оцінити безпеку і переносимість летермовіра у здорових осіб. Когорти 2-5: Оцінити безпеку і переносимість летермовіра у здорових жінок з метою: • Охарактеризувати профіль дозозалежних небажаних явищ (НЯ). • Дослідити вплив на інтервал QT за допомогою холтерівської електрокардіограми (ЕКГ). • Оцінити фармакокінетику летермовіра. • Визначити максимальну переносиму дозу (МПД).		
11. Дизайн клінічного випробування	**Когорта 1:** • З відкритою етикеткою • Одноцентровий • Рандомізований (без послідовності лікування) • З 2 періодами, перехресним дизайном		

	• Разова доза (таблетка / внутрішньовенно) протягом періоду / поетапне дозування для внутрішньовенного лікування періоду 1. **Кожна з когорт 2-5 * була спроектована як:** • Подвійна сліпа • Рандомізована • З паралельним дизайном • Плацебо-контрольована • З поетапним дозуванням в когорті Зростаючі разові дози (в / в) вводили, починаючи з 60 мг летермовіра в другій когорті і до 480 мг летермовіра в останній когорті. Після завершення включення в кожну когорту комітет з оцінки користі і ризику, що складається як мінімум з відповідального лікаря AiCuris, менеджера з фармаконагляду, фармакокінетика і головного дослідника або його відповідних заступників, повинен був розглянути і оцінити дані з безпеки, переносимості та фармакокінетики (ФК). На підставі цих даних вирішувалося, що робити з подальшою когортою. * За необхідності можна було впровадити до 2 додаткових когорт з проміжними етапами дозування з дозами <480 мг.
12. Основні критерії включення	• Здорові жінки будь-якого етнічного походження, віком від 18 до 45 років (включно) • Негативний тест на вагітність на обстеженні перед дослідженням і в День -1 • Нормальна маса тіла, про що свідчить індекс маси тіла (ІМТ) ≥18 кг/м^2 і ≤28 кг/м^2, і маса тіла >60,0 кг.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Когорта 1: Летермовір для перорального застосування (випробування для аналізу абсолютної біодоступності) Лікарська форма: таблетки з жовтою/охристою плівковою оболонкою, з негайним вивільненням Сила дії: 30 мг Доза: разова пероральна доза 30 мг Номер серії: 4189901T Летермовір для в/в застосування (еталон для аналізу абсолютної біодоступності) Лікарська форма: ліофілізат летермовіра (забуферований фосфатом аргініну) для відновлення водою для ін'єкцій

	Сила дії: 30 мл з 5 мг летермовіра/мл для розведення в 0,9% фізіологічному розчині до 150 мл. Доза/тривалість: разова доза 30 мг протягом 30 хв. в/в інфузії. Номер серії: F11176, флакони по 150 мг в/в. Когорти 2-5: Летермовір для в/в застосування Лікарська форма: ліофілізат летермовіра (забуферований фосфатом аргініну) для відновлення водою для ін'єкцій. Сила дії: 30 мл з 5 мг летермовіра/мл для розведення в 0,9% фізіологічному розчині до 150 мл (Когорти 2-4) або 300 мл (Когорта 5) відповідно до необхідної дози. Доза/тривалість: Когорта 2: 60 мг, тривалість інфузії 30 хв. Когорта 3: 120 мг, тривалість інфузії 30 хв. Когорта 4: 240 мг, тривалість інфузії 30 хв. Когорта 5: 480 мг, тривалість інфузії 60 хв. Номер серії: F11176, флакони по 150 мг в/в, плацебо для в/в застосування Лікарська форма: 0,9% фізіологічний розчин для в/в інфузій. Доза/тривалість: Когорта 2: 150 мл, тривалість інфузії 30 хв. Когорта 3: 150 мл, тривалість інфузії 30 хв. Когорта 4: 150 мл, тривалість інфузії 30 хв. Когорта 5: 300 мл, тривалість інфузії 60 хв. Тривалість лікування: разова доза в День 1 відносно лікування (застосування поетапне і в шаховому порядку в кожній когорті).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	**Когорта 1:** Фармакокінетика: Первинні змінні: • AUC0-∞ і Cmax летермовіра Вторинні змінні: • F летермовіра в плазмі крові, AUC0-last, tmax, λz, t1/2z, CL/F, (CL в/в), VD/F, (VD в/в), MRT **Когорти 2-5:** Фармакокінетика: Первинні змінні: • AUC0-∞, AUC0-∞/D, Cmax, Cmax/D, tmax, CL, VD, MRT Вторинні змінні: λz, t1/2z, AUC0-last, AUC0-last/D летермовіра в плазмі крові

17. Критерії оцінки безпеки	**Всі когорти:** Оцінка безпеки включала моніторинг НЯ (серйозних), моніторинг супутніх ліків, медичний огляд, оцінку місцевої переносимості, основні фізіологічні показники і моніторинг ЕКГ (1 відведення/пульсоксиметрія, 12 відведень і холтерівське добове моніторування ЕКГ), тест на вагітність і лабораторні параметри безпеки.
18. Статистичні методи	**Обсяг вибірки та популяція дослідження** Формальна оцінка розміру вибірки не проводилась. **Характеристики досліджуваних** Зведена статистика і частотні таблиці для якісних даних були надані за когортами і групами. **Фармакокінетика** Загальна (Когорта 1 і Когорта 2) Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі та для похідних фармакокінетичних параметрів летермовіра. Для кожної учасниці дані концентрація в плазмі крові-час для летермовіра були представлені графічно. Фармакокінетичні параметри летермовіра були піддані дослідному графічного аналізу, включаючи відповідні перетворення даних. Когорта 1 Крім описових аналізів, абсолютна біодоступність летермовіра також була досліджена статистично шляхом порівняння логарифмічно перетворених значень AUC0-го для перорального летермовіра (випробування) та в / в летермовіра (еталон). Середні значення найменших квадратів (LSmeans) основних параметрів для кожного лікування повинні були бути оцінені за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами, з урахуванням лікування як фіксованого ефекту, і учасниці - як випадкового ефекту. Когорти 2-5 Пропорційність дозі оцінювали графічно, порівнюючи значення нормалізованої за індивідуальною дозою максимальної спостережуваної концентрації аналіту (Cmax), AUC від часу застосування до нескінченності (AUC0-∞) і AUC від часу застосування до моменту останньої концентрації, що піддається кількісній оцінці (AUC0-last) між групами доз.

<table>
<tr><td></td><td>Для цього параметри були піддані дослідному дисперсійному аналізу ANOVA з логарифмічним перетворенням параметрів.

Безпека
Результати реєстрації НЯ, основних фізіологічних показників, ЕКГ в 12 відведеннях, даних ЕКГ в 1 відведенні і моніторингу пульсоксиметрії, клінічних лабораторних аналізів, результатів місцевої переносимості і медичного обстеження були перераховані за учасницями і проаналізовані за допомогою описової статистики у разі необхідності. Всі небажані явища були закодовані відповідно до Медичного словника термінів для регулятивної діяльності (MedDRA).

Тільки в когортах 2-5 дані холтерівської ЕКГ зчитував кардіолог. Були надані відповідні списки і проведені аналізи (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини, відповідність керівництву E14 [ICH-E14]). Дані та аналізи холтерівської ЕКГ були представлені в окремому звіті 30 травня 2012 р</td></tr>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</td><td>• Здорові жінки будь-якого етнічного походження, віком від 18 до 45 років (включно)
• Негативний тест на вагітність на обстеженні перед дослідженням і в День -1
• Нормальна маса тіла, про що свідчить індекс маси тіла (ІМТ) ≥18 кг/м^2 і ≤28 кг/м^2, і маса тіла >60,0 кг.</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td>Фармакокінетика:
Відносна експозиція
У когорті 1 оцінювалися відносні експозиції 30-хвилинного внутрішньовенного (в/в) введення 30 мг летермовіра в порівнянні з пероральним прийманням 30 мг летермовіра. Cmax була значно вище після внутрішньовенного введення, що супроводжувалося більш раннім часом досягнення максимальної спостережуваної концентрації в плазмі (tmax) в порівнянні з пероральним прийманням, що також проілюстровано на графіку залежності середньої концентрації в плазмі від часу нижче. Середня AUC0-last була трохи вищою після в/в застосування в порівнянні з пероральним прийманням.

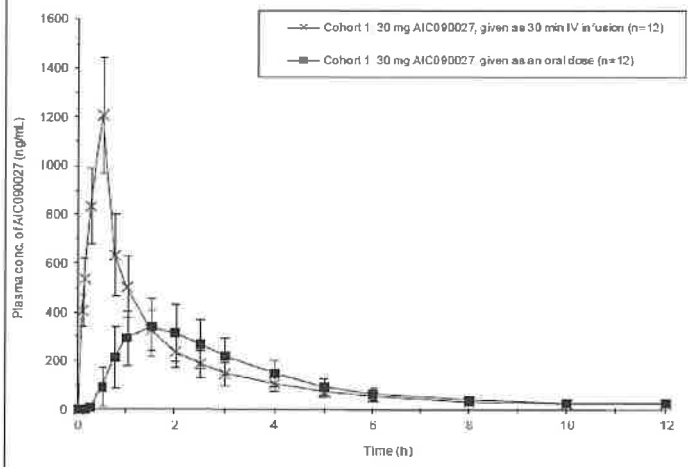
Відносна експозиція летермовіра в когорті 1 (когорта 1, n = 12)

<table>
<tr><th>Фармакокінетика летермовіра (середнє ± SD, tmax: медіана [діапазон])</th><th>Когорта 1: 30 мг летермовіра у вигляді 30 хв. інфузії</th><th>Когорта 1: 30 мг летермовіра у вигляді пероральної дози</th></tr>
<tr><td>n</td><td>12[b]</td><td>12[a]</td></tr>
<tr><td>Cmax, нг/мл</td><td>1209±235,3</td><td>363,5±118,4</td></tr>
<tr><td>tmax, год.</td><td>0,50 (0,50-0,50)</td><td>1,50 (1,00-3,00)</td></tr>
<tr><td>AUC0-tlast, нг*год/л</td><td>1980±473,5</td><td>1544±478,9</td></tr>
<tr><td>AUC0-∞, нг*год/л</td><td>2245±353,4</td><td>1802*±298,8*</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

t1/2z, год.	12,66±4,082	15,49*±5,869
CL/F, л/год.	13,66±2,215	17,07*±2,857
Vd/F, л	251,5+92,34	382,2*±175,2

* Точне визначення неможливе
[a] n=9 для AUC0-∞, t1/2term, CL/F, Vd/F
[b] n=8 для AUC0-∞, tl/2term, CL, Vd

Криві залежності середньої концентрації летермовіра в плазмі крові від часу після приймання разової дози летермовіра 30 мг перорально і внутрішньовенно (30-хвилинна інфузія), лінійна шкала (Когорта 1, n=12)



Абсолютна біодоступність летермовіра оцінювалася для одноразової пероральної дози 30 мг. На підставі статистичного аналізу AUC0-last абсолютна біодоступність летермовіра склала 76% (90% довірчий інтервал [ДІ]: 68-84%). При аналізі AUC0-∞ абсолютна біодоступність становила 82% (90% ДІ: 75-90%). Оскільки термінальна фаза виведення не може бути ефективно охарактеризована у кількох учасниць, AUC0-last вважається більш надійним щодо визначення абсолютної біодоступності.

Резюме статистичної оцінки абсолютної біодоступності летермовіра 30 мг перорально (когорта 1, n = 12)

Параметр	LSmeans		Відношення LSmeans %	90% ДІ, %[c]	p-величина		
	30 мг летермовіра 30 хв. в/в інфузія	30 мг летермовіра пероральна доза			Період	Послідовність	Лікування
AUC0-last, нг*год./мл[a]	1924	1459	75,82	68,40 84,04	0,4707	0,4719	0,0006*
AUC0-∞, нг*год./мл[b]	2158	1771	82,07	74,53 90,37	0,2929	0,1322	0,0072*

[a] n=12 для інфузії та пероральної дози
[b] n=8 для інфузії та пероральної дози
[c] 90% довірчі інтервали
* статистично значуща різниця

Фармакокінетика після збільшення разових внутрішньовенних доз

Фармакокінетика летермовіра оцінювалася після одноразового внутрішньовенного введення в діапазоні від 30 до 480 мг (30, 60, 120, 240 і 480 мг в Когортах 1-5, відповідно). AUCO-last і AUC0-∞ збільшувалися більше, ніж пропорційно дозі, в діапазоні доз від 30 до 480 мг. Спостерігалося дозозалежне зниження кліренсу летермовіра з 30 до 480 мг. Cmax також збільшувалася більше, ніж пропорційно дозі, в діапазоні доз від 30 мг до 240 мг (треба зауважити, що доза 480 мг вводилася в вигляді 60-хвилинної інфузії замість 30-хвилинної інфузії, і тому її не можна порівнювати з іншими рівнями доз).

Для доз 30 мг, 60 мг і 120 мг середній загальний системний об'єм розподілу після разового внутрішньовенного введення (Vd) виявився постійним, проте більш низькі значення спостерігалися для доз 240 мг і 480 мг. Жодної стійкої тенденції (збільшення/зменшення) не спостерігалося для уявного термінального періоду напіввиведення (t1/2z) для всього діапазону доз. Оскільки фаза термінальної елімінації не може бути точно охарактеризована у всіх випадках, спостереження, що стосуються Vd і t1/2z, слід інтерпретувати з обережністю.

Фармакокінетичні результати летермовіра після введення одноразових внутрішньовенних доз летермовіра (60, 120, 240 мг у вигляді 30-хвилинної інфузії та 480 мг у вигляді 60-хвилинної інфузії), (Когорти 2-5 в / в, n = 22)

Фармакокінетика летермовіра (середнє ± SD, tmax: медіана [діапазон])	Летермовір, внутрішньовенна інфузії протягом 30 хв.				60 хв.
	Когорта 1: 30 мг	Когорта 2: 60 мг	Когорта 3: 120 мг	Когорта 4: 240 мг	Когорта 5: 480 мг
n	12[a]	6[a]	6	6	4
Cmax, мкг/л	1209±235,3	2953±353,1	6166±360,8	14207±3082	27328±3401
tmax, год.	0,50 (0,50-0,500)	0,50 (0,50-0,50)	050 (0,50-0,50)	0,50 (0,50-0,50)	1,00 (1,00-1,00)
AUC0-last, мкг*год/л	1980±473,5	5049±1170	12025±1745	31140±8810	87389±22188
AUC0-∞, мкг*год/л	2245[b]±353,4[b]	5436[c] ±974,7[c]	12244[c]±2061[c]	31242±8804	88569[e]±23460[e]
t1/2z, год.	12,66[b]±4,082[b]	14,68[c] ±5,340[c]	18,31[c]±14,92[c]	11,21 ±4,667	15,43[e]±13,80[e]
CL, л/год	13,66[b]±2,215[b]	11,31[c] ±1,883[c]	10,02[c]±1,613[c]	8,126±1,951	5,721[e]±1,521[e]
Vd, л	251,5[b]±92,34[b]	238,1[c]±83,86[c]	240,7[c]±145,0[c]	132,1 ±59,47	115,7[e]±79,84[e]
Cmax/D, мкг/л,мг	40,30[b]±7,844[b]	49,21[c]±5,885[c]	5139[c]±3,006[c]	59,20± 12,84	56,93[e]±7,086[e]
AUC0-last/D, мкг*год/л/мг	65,99[b]±15,78[b]	84,15[c]±19,50[c]	100,2[c]±14,54[c]	129,8±36,71	182,1[e]±46,22[e]
AUC0-∞/D, мкг*год/л/мг	74,85[b]±11,78[b]	90,61[c]±16,25[c]	102,0[c]±17,17[c]	130,2±36,68	184,5[e]±48,88[e]

[a] Когорта 1: n=8 для AUC0-∞, AUC0-∞/D, t1/2term, CL, Vd; Когорта 2: n=5 для AUC0-∞, AUC0-∞/D, t1/2term, CL
[b] Точне визначення неможливе у 8 учасниць
[c] Точне визначення неможливе у 2 учасниць
[d] Точне визначення неможливе у 1 учасниці
[e] Точне визначення неможливе у 1 учасниці

21. Результати безпеки	Безпека: Сорок дві (42) учасниці були включені в аналіз безпеки: 12 учасниць у частині біодоступності (Когорта 1, перехресне

	застосування 30 мг перорального і 30 мг забуферованого фосфатом аргініну летермовіра в/в) і 30 учасниць у частині збільшення дози (когорта 2-5) , з дозами від 60 мг до 480 мг забуферованого фосфатом аргініну летермовіра внутрішньовенно (22 учасниці) або плацебо (8 учасниць). У когортах 2-5 по дві учасниці з кожної отримували плацебо, і дані були об'єднані. Через докази місцевої непереносимості випробування було зупинено після того, як 4 пацієнтки отримали 480 мг летермовіра внутрішньовенно і 2 пацієнтки отримали плацебо в когорті 5, оскільки виконувалися наступні критерії припинення випробування: a) понад 2 досліджуваних з заданим рівнем дози постраждали від пов'язаних з лікуванням (оцінюваних як можливо, ймовірно або визначено пов'язані) і клінічно значущих НЯ середнього або важкого ступеня; b) принаймні 1 (одне) серйозне небажане явище (СНЯ) через досліджуваний лікарський засіб (ДЛЗ) сталося при даному рівні дози та c) була досягнута мінімальна непереносима доза (МНД). МНД визначається як етап дозування, при якому більше 50% учасників страждають від клінічно значущих небажаних явищ (середнього або важкого ступеня) або який включає 1 учасника з неприйнятною небажаною реакцією (тобто, серйозною побічною реакцією). В цілому, разові внутрішньовенні інфузії від 30 до 240 мг летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, були безпечними і добре переносилися. Проблеми з місцевою переносимістю були очевидні після разової внутрішньовенної інфузії 480 мг летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну. Після внутрішньовенної інфузії небажаними явищами, що виникають при лікуванні (ВЛНЯ), реєструються принаймні у 2 учасниць і пов'язані з ДЛЗ (за оцінкою дослідника сліпим методом), з більшою частотою після інфузії летермовіра, ніж після плацебо були: гіпергідроз (у 2 з 6 учасниць після 60 мг), реакція в місці інфузії (у 1 з 6 учасниць після 60 мг, і у 1 з 6 учасниць після 240 мг), тромбоз в місці інфузії (у 3 з 4 учасниць після 480 мг). Ніяких клінічно значущих результатів, пов'язаних з летермовіром, не спостерігалося в клінічних лабораторних аналізах, основних фізіологічних показниках або ЕКГ в 12 відведеннях. Смертних випадків не було. У цьому дослідженні повідомлялося про два серйозні НЯ (SAE), термін переважного застосування (ПТ) «тромбоз в місці інфузії», обидва також були підозрюваною непередбаченою серйозною небажаною реакцією (ПНСНР) середньої тяжкості, обидва після внутрішньовенного лікування 480 мг летермовіра. Обидва явища були ймовірно пов'язані з досліджуваним лікарським засобом (ДЛЗ). Одне СНЯ було невеликим флеботромбозом (тобто, тромбозом глибоких вен) в одній з 4-х плечових вен в групі інфузії у учасниці 503, який був діагностований на УЗД через 2 тижні після інфузії, і був вилікуваний за допомогою антикоагулянтної терапії приблизно через 1 місяць.

	Ця пацієнтка також зазнала несерйозний тромбофлебіт в головний вені в групі інфузії. Іншим СНЯ був поверхневий тромбофлебіт в головний вені в групі інфузії у пацієнтки Х, який, незважаючи на антикоагуляційну терапію, не зник повністю через кілька місяців (результат - одужання з ускладненням). У частині біодоступності (когорта 1) 12 ВЛНЯ були зареєстровані у 7 з 12 (58,3%) пацієнток, що піддалися експозиції, 4 ВЛНЯ у 4 з 12 (33,3%) пацієнток після перорального приймання разової дози 30 мг летермовіра, і 8 ВЛНЯ у 5 з 12 пацієнток (41,7%) після внутрішньовенної інфузії разової дози 30 мг летермовіра. Найчастіше повідомлялося про ВЛНЯ (переважний термін) головного болю, який виник у 3 з 12 (25,0%) учасниць, про нього повідомили у 2 учасниць після тільки внутрішньовенного лікування, і у 1 учасниці після обох курсів лікування. Всі зареєстровані ВЛНЯ були помірними за тяжкістю. Чотири (4) ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, були зареєстровані у 4 з 12 (33,3%) учасниць, що піддалися експозиції: 1 ВЛНЯ (нудота) у 1 (8,3%) учасниці після перорального приймання летермовіра, і 3 ВЛНЯ (головний біль) у 3 (25,0%) учасниць після в/в летермовіра. Після одноразових внутрішньовенних інфузій від 60 мг до 480 мг летермовіра (когорти 2-5) було зареєстровано 41 ВЛНЯ у 16 з 22 (72,7%) учасниць, що піддалися експозиції: 19 ВЛНЯ у 6 з 6 (100,0%) учасниць після 60 мг, 4 ВЛНЯ у 2 з 6 (33,3%) учасниць після 120 мг, 11 ВЛНЯ у 4 з 6 (66,7%) учасниць після 240 мг, та 7 ВЛНЯ у 4 з 4 (100,0%) учасниць після 480 мг летермовіра арг. в/в. Після разових інфузій плацебо у 7 з 8 (87,5%) пацієнток, що піддалися експозиції, було зареєстровано 12 ВЛНЯ. Припинень участі через НЯ не було. Всі небажані явища були легкого або середнього ступеня тяжкості. Найбільш частими небажаними явищами (НЯ) після внутрішньовенного введення летермовіра, зустрічаються принаймні у 2 учасниць, були: контактний дерматит (5 ВЛНЯ у 5 учасниць), головний біль (4 ВЛНЯ у 4 учасниць), тромбоз в місці інфузії (4 ВЛНЯ у 3 учасниць), реакція в місці інфузії (2 ВЛНЯ у 2 учасниць), гіпергідроз (2 ВЛНЯ у 2 учасниць), біль в ротоглотці (2 ВЛНЯ у 2 учасниць) і шкірна реакція (2 ВЛНЯ у 2 учасниць). Найбільш частим переважним терміном після плацебо був головний біль (2 ВЛНЯ у 2 учасниць). Контактний дерматит був зареєстрований тільки в групі 60 мг летермовіра, і вважався пов'язаним з електродами ЕКГ, накладеними на шкіру для 72-годинного запису холтерівської ЕКГ.

	Після завершення етапу дозування 60 мг та заміни менш подразливими електродів для ЕКГ про це явище більше не повідомлялося. Важких ВЛНЯ не було. Помірні ВЛНЯ включали блювоту (1 пацієнтка) після 60 мг; припливи жару (1), синусову тахікардію (1) та травму (1) після 240 мг; назофарингіт (1) та тромбоз у місці інфузії (3) після введення 480 мг летермовіра внутрішньовенно; а також реакція у місці проколу судини (1) та радикуліт (1) після плацебо в/в введення. Інші ВЛНЯ були слабкими. Повідомлялося про двадцять (20) ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, у 9 із 22 (40,9%) учасниць, що піддалися експозиції летермовіра: 8 ВЛНЯ у 3 з 6 (50,0%) учасниць після приймання 60 мг, 1 ВЛНЯ у 1 з 6 (16,7%) учасниць після 120 мг, 6 ВЛНЯ у 2 з 6 (33,3%) учасниць після 240 мг, та 5 ВЛНЯ у 3 з 4 (75,0%) учасниць після 480 мг летермовіра. Чотири (4) ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, були зареєстровані у 2 з 8 (25,0%) пацієнток, які отримували плацебо. Пов'язані з ДЛЗ ВЛНЯ у пацієнток, які отримували летермовір, включали: тромбоз в місці інфузії (3 пацієнтки), реакцію в місці інфузії (2), головний біль (2), гіпергідроз (2), синусову тахікардію (1), диспепсію (1) , нудоту (1), блювоту (1), стомлюваність (1), запаморочення (1), постуральне запаморочення (1), холодний піт (1) і припливи жару (1). Пов'язані з ДЛЗ ВЛНЯ у пацієнток, які отримували плацебо, включали: головний біль (2), синусову тахікардію (1) і біль в спині (1). ВЛНЯ, що відносяться до місцевої переносимості інфузії в групі інфузії, включали: тромбоз в місці інфузії після 480 мг летермовіра внутрішньовенно у 3 учасниць і реакцію в місці інфузії після 60 мг і 240 мг летермовіра внутрішньовенно (по 1 учасниці). Про тромбоз в місці інфузії повідомлялося як про СНЯ у 2 з 3 учасниць, і описувалося як флеботромбоз у однієї з них (учасниця X1), і як тромбофлебіт у місці інфузії у іншої (учасниця X) (докладний опис див. вище). В учасниці X1, крім того, був несерйозний помірний поверхневий тромбофлебіт в групі інфузії, як і в іншої учасниці (учасниця X2) після інфузії 480 мг летермовіра. Реакції в місці інфузії включали помірну біль, набряк і еритема, які виникли в день інфузії у учасниці X3 (група 60 мг), і на наступний день після інфузії у учасниці X4 (група 240 мг). Вони пройшли через кілька годин у учасниці 206, і через 11 днів - у учасниці X4. Після внутрішньовенного введення 30 мг летермовіра у 1 учасниці підвищилося значення фібриногену (дослівно: погіршення підвищеного значення фібриногену), що перевищувало верхню межу норми в 2,2 рази, і було класифіковане як клінічно значуще явище, та повідомлялося як ВЛНЯ, вважається малоймовірно пов'язаним з ДЛЗ.

	Рівень фібриногену в крові знизився до значення, що передувало введенню дози, і яке також було аномальним (в 1,2 рази перевищувало верхню межу норми), протягом декількох днів. В жодної з інших пацієнток не було клінічно значущих змін в клінічних лабораторних аналізах. Також не було клінічно значущих змін в клінічних лабораторних аналізах після приймання 30 мг летермовіра перорально і 60-480 мг летермовіра внутрішньовенно. Не було інших клінічно значущих змін основних фізіологічних показників або ЕКГ в 12 відведеннях, крім двох явищ синусової тахікардії, описаних вище. Ніякого значного впливу на інтервали QT або QTcF, отримані з холтерівської ЕКГ і оцінені кардіологом сліпим методом, не було виявлено аж до максимальної введеної дози летермовіра 480 мг включно. Не повідомлялося ні про інтервали QTcF, що перевищують 450 мс, ні про збільшення QTcF в порівнянні з вихідним значенням на більш ніж 30 мс.
22. Висновок (заключення)	**Фармакокінетика** • Абсолютна біодоступність [90% ДІ] летермовіра 30 мг після перорального приймання склала 76% [68%, 84%] на підставі статистичного аналізу AUC0-last при одноразовому пероральному та внутрішньовенному введенні 30 мг (30-хвилинна інфузія). • Після внутрішньовенного введення 30 мг летермовіра-арг. Cmax була в 3,3 рази вище в порівнянні з пероральним прийманням 30 мг летермовіра. Cmax після в/в введення була досягнута наприкінці інфузії (0,5 г) у порівнянні з 1,5 години після перорального приймання. Середнє значення AUC0-tlast була приблизно в 1,28 рази вище після внутрішньовенного введення 30 мг в порівнянні з пероральним прийманням. • Після разового внутрішньовенного введення від 30 мг до 480 мг загальний системний кліренс летермовіра після разового позасудинного введення (CL) знижувався зі збільшенням доз, що призводило до більше, ніж пропорційного дозі збільшення експозиції летермовіра (AUC). Cmax летермовіра також збільшувалася більше, ніж пропорційно дозі в діапазоні доз від 30 мг до 240 мг. **Безпека** • Пероральне лікування летермовіром 30 мг було клінічно безпечним та добре переносилось. • Одноразові дози 30-240 мг летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, що вводяться шляхом периферичної внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин, як правило, безпечні і добре переносяться. Про реакції в місці інфузії повідомлялося один раз після внутрішньовенної інфузії 60 мг летермовіра, і один раз після 240 мг.

	• Явище «тромбозу в місці інфузії» було зареєстроване у 3 з 4 учасниць (75,0%) після разової дози 480 мг летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, введеного шляхом периферичної внутрішньовенної інфузії протягом 60 хвилин. Два з них вважалися серйозними небажаними явищами: тромбофлебіт у місці інфузії в поверхневій вені руки в однієї учасниці, і флеботромбоз в місці інфузії в глибокій вені руки в іншої учасниці, у якої додатково було виявлено поверхневий тромбофлебіт, що вважався несерйозним. Ще в однієї учасниці, якій вводили внутрішньовенно 480 мг летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, розвинувся помірний тромбофлебіт у місці інфузії. • Інтервалів QTcF, що перевищують 450 мс, або збільшення QTcF в порівнянні з вихідним рівнем, що перевищує 30 мс, не було зареєстровано із записів холтерівської ЕКГ, оцінених кардіологом сліпим методом, аж до дози летермовіра 480 мг включно. • МПД для 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, була досягнута з одноразовою дозою 240 мг.

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	• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	■ Так □ 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 дослідження, що складається з 3 частин, для вивчення (A) безпеки, переносимості та фармакокінетики багаторазових зростаючих пероральних доз і (B) багаторазових внутрішньовенних доз летермовіра, і (C) впливу летермовіра в умовах рівноважної концентрації на фармакокінетику разової пероральної дози дигоксину, чутливого субстрату P-глікопротеїну. Звіт про клінічні випробування Частина A: Одноцентрове дослідження по вивченню безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразових і багаторазових зростаючих пероральних доз летермовіра.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 08 жовтня 2011 року по 02 березня 2012 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Richmond Pharmacology Ltd, лікарня Кройдон Юніверсіті, крило Торнтон, 530 London Rd, Кройдон, CR7 7YE (клінічне відділення). Richmond Pharmacology Ltd, Лондонський університет Сент Джордж, Cranmer Terrace, Лондон, SW17 0RE (Кардіологічні дисципліни).

9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 52 здорових жінок. Фактично: 32 здорових досліджуваних жіночої статі були проаналізовані на безпеку (учасниці, які одержували летермовір і плацебо), а 28 досліджуваних - на ФК (які одержували тільки летермовір).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Частина А Основні цілі: • Оцінити безпеку та переносимість летермовіра у здорових пацієнтів. • Визначити максимальну переносиму дозу. • Оцінити експозицію летермовіра після разового приймання і при рівноважній концентрації. • Оцінити можливий вплив високих доз летермовіра при рівноважній концентрації на інтервал QT/QTc. Вторинна ціль: • Оцінити подальші фармакокінетичні змінні летермовіра після одноразового приймання та при рівноважній концентрації.
11. Дизайн клінічного випробування	Це клінічне випробування було проведено 3 частинами: Частина А Для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразових і багаторазових зростаючих пероральних доз летермовіра. Частина В Для вимірювання фармакокінетики летермовіра після одноразового або багаторазового внутрішньовенного введення очікуваної терапевтичної дози. Частина С Отримати фармакокінетичні (ФК) дані про потенціал спільно введеного летермовіра модулювати фармакокінетику дигоксину, який є чутливим зондом для ABCB1 (також відомого як Р-глікопротеїн [P-gp]). У цьому звіті про клінічне випробування описані результати Частини А. Для Когорти 1 був використаний дизайн з відкритою етикеткою без контролю плацебо. Дванадцять здорових жінок в когорті 1 отримували два рази на добу пероральну дозу летермовіра 240 мг з Дня 1 по День 6. ФК зразки були відібрані через 1 інтервал дозування, до 12 годин після введення дози в День 6. Дані когорти 1 частини А отримані з Частини С випробування (див. Звіт про клінічне випробування AIC246-01-I-13, частина С), тобто, дані з ФК та з безпеки по День 6 у учасників частини С послідовності 1 ідентичні таким в частині А. дані щодо безпеки включають тільки період дозування протягом 6 днів при дозі 240 мг 2 рази на добу.
	Когорти 2 і 7 були вивчені в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (летермовір: плацебо як 8: 2) з одноразовим і багаторазовим пероральним

	прийманням зростаючих доз летермовіра у здорових жінок. У когорті 2 10 учасниць отримували одноразову дозу 360 мг або плацебо в День 1, з профілюванням ФК до Дня 4 (72 години), і дозу 360 мг або плацебо двічі на добу з Дня 4 по День 9 для досягнення рівноважної концентрації в разі активного препарату. Після останньої дози на 10-й день зразки ФК були взяті через 72 години (13-й день) після введення дози. Результати безпеки включають період дозування 360 мг разової дози і 6,5 днів прийому 360 мг два рази на день, а також період спостереження протягом 10-24 днів після останнього приймання (загальний період дослідження 19-33 дня). У когорті 7 10 здорових жінок отримували разову пероральну дозу 360 мг або дозу плацебо в День 1 з профілюванням ФК до Дня 4 (72 години), з подальшим приймання 360 мг один раз на добу або дози плацебо з Дня 4 по День 9 для досягнення умов рівноважної концентрації в разі активного препарату. Після останньої дози на 10-й день зразки ФК були відібрані через 120 годин (День 15) після введення дози. Результати безпеки включають період дозування 360 мг разової дози і 7 днів дозування 360 мг 1 раз на добу, а також період подальшого спостереження протягом 12-26 днів після останнього приймання (загальний період дослідження 21-35 днів). Дизайн дослідження дозволяв поступово збільшувати дозу з інтенсивним моніторингом безпеки для забезпечення безпеки учасниць. У протоколі було заплановано в цілому 4 когорти з дозуванням два рази на добу протягом 6 днів, і 1 когорту для перорального приймання один раз на добу (доза, обрана на основі результатів попередніх когорт з дозуванням два рази на добу). Можуть бути включені до 2 необов'язкових когорт для проміжних рівнів доз, як визначено Комітетом з оцінки безпеки (SRC). Крім інших критеріїв зупинки дослідження, збільшення дози повинно було бути зупинено, якщо 2 X AUCτ при рівноважній концентрації з τ = 12 год перевищувала загальну експозицію 149 400 нг.год/мл, що спостерігається при найнижчому рівні спостережуваних небажаних явищ (LOAEL) (250/200 мг/кг, AUC0-24 тиждень 39) у самок в 39-тижневому дослідженні на макаках-крабоїдах (Cynomolgus) після перорального приймання. Цей критерій виконувався після дозування двічі на добу в когорті 2. Тому було вирішено припинити подальше підвищення дозування двічі на добу в когорті 2 і почати когорту дозування раз на добу (когорта 7). Додаткову когорту не розпочинали.

12. Основні критерії включення	Щоб мати право на включення, кожна учасниця відповідав наступним критеріям. Досліджуваними були жінки будь-якого етнічного походження (мінімум 70% досліджуваних були європеоїдної раси в кожній когорті), у віці від 18 до 45 років включно, мали індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 28 кг/м2 включно, використовували ефективний метод контрацепції, визнаний раціональним на підставі історії хвороби, фізичного огляду, рутинних лабораторних аналізів і скринінгової електрокардіограми (ЕКГ).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Рівні дози: Когорта 1: 240 мг двічі на добу (одна таблетка 240 мг двічі на добу); Когорта 2: 360 мг двічі на добу (одна таблетка 240 мг и одна таблетка 120 мг двічі на добу) і Когорта 7: 360 мг один раз на добу (одна таблетка 240 мг и одна таблетка 120 мг один раз на добу) Рівні дози летермовіра складалися з таких одиниць дозування: Досліджуваний препарат: AIC090027 (летермовір) таблетки 120 мг і 240 мг з жовтою/охристою плівковою оболонкою, з негайним вивільненням Номер серії Летермовір: Таблетки 120 мг (номер серії: 4709001T) Таблетки 240 мг (номер серії: 4709101T)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо відповідає рівням дози 360 мг, 480 мг та 720 мг летермовіра для перорального приймання, і складається з наступних одиниць: Номер серії Плацебо, що відповідає таблеткам летермовіра 120 мг (номер серії: 4736501T; 4206401T). Плацебо, що відповідає таблеткам летермовіра 240 мг (номер серії: 4206501T).
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: У частині А випробування для летермовіра були визначені такі параметри ФК: Для Когорти 1 • Перша доза: AUC0-12h, AUC0-12h/D, Cmax, Cmax/D, tmax летермовіра в плазмі крові • В умовах рівноважної концентрації: AUCτ,ss, AUCτ,ss/D, C0h, Cmin, Css,max, tmax, Css,av, FI, CL/F RA(Cmax), RA(AUC) Для Когорт 2 і 7 • Одноразова доза: AUC0-∞, AUC0-∞/D, Cmax, Cmax/D, AUC0-last, AUC0-last/D, AUC0-12h, AUC0-12h/D, (+

	AUC0-24h для дозування раз на добу), tmax, CL/F, VD/F, λz, t1/2z , MRT • В умовах рівноважної концентрації: AUCτ,ss, AUCτ,ss/D, C0h, Cmin, Css,max, tmax, Css,av, FI, λz, t1/2z, CL/F, Vss/F, RA(Cmax), RA(AUC), MRT Пропорційність дозам оцінювалася шляхом порівняння нормалізованої пікової і системної експозиції між різними когортами. Нормалізація дози проводилася шляхом ділення відповідного параметра ФК на дозу.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Оцінки безпеки, включаючи стандартні лабораторні тести безпеки (гематологія, біохімія, коагуляція і аналіз сечі), основні фізіологічні показники (осцилометричний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і тимпанальна температура), дані електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, холтерівської ЕКГ були узагальнені з використанням описової статистики (середнє значення, стандартне відхилення, мінімальні і максимальні значення). Небажані явища (НЯ) заносилися в таблицю відповідно до основного системно-органного класу (СОК) MedDRA і преважного терміну (PT).
18. Статистичні методи	Безпека: Результати реєстрації НЯ, основних фізіологічних показників, автоматичної ЕКГ в 12 відведеннях, клінічного лабораторного та фізичного обстеження були перераховані по учасницях і проаналізовані за допомогою описової статистики в залежності від конкретного випадку. Дані щодо безпеки учасниць, які отримували плацебо, в когортах 2 і 7 (всього 4 учасниці, по 2 в кожній когорті) були об'єднані. Аналіз ЕКГ: На додаток до записів автоматизованої ЕКГ в 12 відведеннях, ЕКГ в 12 відведеннях для схем лікування летермовіром 360 мг 2 рази на добу і 360 мг 1 раз на добу були перегляну кардіологом відповідно до принципів, викладених в керівництві Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) E14. Було перераховано індивідуальні значення і розрахована зведена статистика для змінних ЕКГ (QT, QTc, HR, RR, PR, QRS) для кожної часової точки і схеми лікування. Зміни від вихідного рівня і зведені статистичні дані про зміну від вихідного рівня для кожної часової точки і схеми лікування були розраховані для змінних QT/QTc, і аналіз QTc використовував корекцію за формулою Фрідерічіа (QTcF) в якості найбільш відповідного поправного коефіцієнта серцевого ритму. Прочитані кардіологом ЕКГ були піддані додатковому аналізу ФК-ФД, заснованому на даних QTcF і концентрації в плазмі крові в День 1 і День 10, який був виконаний з використанням лінійної моделі зі змішаними ефектами, з

	DQTcF (зміна від вихідного рівня до введення дози в День 1 QTcF) як залежною змінною, а концентрацією і моментом часу - як фіксованими ефектами і випадковими ефектами для точки перетину і нахилу. Фармакокінетика: Всі виміряні ФК змінні і похідні параметри ФК були перераховані індивідуально і узагальнені описової статистикою. У цьому випробуванні пропорційність дози оцінювалася описово (описова статистика значень Cmax і AUC, нормалізованих за дозою) і графічно (графіки розкиду значень Cmax і AUC, нормалізованих за дозою). Для статистичної оцінки лінійності доз в дослідженні нормалізовані за дозою значення Cmax і AUC0-12h (разова доза) і значення Css,max і AUCx,ss (рівноважна концентрація) були піддані дослідному дисперсійному аналізу (ANOVA) з логарифмічно перетвореними параметрами. Цей дисперсійний аналіз був заснований на результатах даних по всіх учасницях, і інтерпретований на виключно описовому рівні. Якщо p-величини для параметрів ФК, нормалізованих за основною дозою, між лікуваннями були менше 0,05, було зазначено відхилення від пропорційності дозі. У цьому випадку аналіз ANOVA проводився для меншого діапазону рівнів доз. З метою оцінки пропорційності дозі на AUC в рівноважній концентрації, для груп з дозуванням двічі на добу AUCτ,ss (тобто 0-12 годин) множили на 2, щоб отримати добову AUC. Нормалізація дози була заснована на загальній добовій дозі. Досягнення рівнів рівноважної концентрації оцінювали графічно, будуючи графіки мінімальних рівнів, які були отримані. Накопичення до рівнів рівноважної концентрації оцінювали описово, шляхом обчислення середнього відношення накопичення (RA(Cmax)) та RA(AUC)). Залежність від часу ФК летермовіра оцінювали описово, обчислюючи індивідуальні співвідношення AUC0-∞/ AUCτ,ss.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки будь-якого етнічного походження (мінімум 70% досліджуваних були європеоїдної раси в кожній когорті), у віці від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 28 кг/м2 включно.
20. Результати ефективності	Результати ФК продемонстрували, що після перорального приймання летермовіра в дозах 240 мг 2 рази на добу, 360 мг 2 рази на добу і 360 мг 1 раз на добу, щоденна рівноважна експозиція летермовіра (AUC0-24h,ss; для схем приймання двічі на добу розрахована як 2 * AUC12h,ss) показала тенденцію до збільшення, що перевищує пропорційне дозі, при збільшенні добової дози з 360 мг (раз на добу) до 720 мг (360 мг двічі на добу).

	Для Cmax явних відхилень від пропорційності дозі не спостерігалося. Середній уявний кліренс (CL/F) при рівноважній концентрації знижувався зі збільшенням добової дози. Значення середнього уявного термінального періоду напіввиведення (t1/2z) були аналогічними (t1/2z не був доступним для дозування 240 мг два рази на день). Накопичення до рівноважної експозиції було помірним для режиму дозування 360 мг два рази на добу, з середніми значеннями RA(AUC) і RA(Cmax) на День 6/День 10, що становили 1,9 і 1,5, відповідно. Для режиму дозування 360 мг 1 раз на добу накопичення не спостерігалося, із середніми значеннями для RA(AUC) і RA(Cmax) на День 6/День 10, що становили 1,1 і 0,9, відповідно.

ФК параметри летермовіра	Когорта 1: 240 мг летермовіра двічі на добу	Когорта 7: 360 мг летермовіра раз на добу	Когорта 2: 360 мг летермовіра двічі на добу
n	12	8	8[a]
День 1			
Cmax, нг/мл	-	9140 ± 1913	10750 ± 2142
tmax, год.	-	2,54(1,00-3,00)	2,0 (2,00-3,02)
AUC0-12h, нг*год/л	-	40854 ± 8391	52829 ± 14672
AUC0-24h, нг*год/л	-	48005 ± 11879	-
AUC0-last, нг*год/л	-	52846 ± 14466	70414 ± 27395
AUC0-∞, нг*год/л	-	53404 ± 14697	71220 ± 27733
t1/2z, год.	-	14,57 ± 2,630	15,37 ± 4,731
День 6/ День 10*			
Css,max, нг/м	9721 ± 3493	7971 ± 3038	15441 ± 4417
tmax, год.	2,00 (1,50-2,50)	2,00 (1,00-5,02)	2,00 (1,00-4,00)
AUC0-12h,ss, нг*год/л	51973 ± 19873	-	103308 ± 45464
AUC0-24h,ss, нг*год/л	-	55952 ± 21034	-
t1/2z, год.	-	21,53 ± 11,79	24,87* ± 7,452*
RA(Cmax)	-	0,8568 ± 0,2396	1,473 ± 0,4245
RA(AUC)	-	1,136 ± 0,2002	1,918 ± 0,3391

[a] n = 6 для t1/2 Дня 10;
* Точне визначення неможливе.
* День 6 для Когорти 1 (6-й день для дозування двічі на добу) День 10 для Когорт 2 і 7 (7-й день для дозування двічі/раз на добу).

21. Результати безпеки	В цілому результати цього дослідження в частині А продемонстрували, що всі схеми лікування летермовіром добре переносилися учасницями. Серйозних небажаних явищ (СНЯ) і скасування лікування через НЯ або з будь-яких інших причин не було. Повідомлень про обмеження дози або важкі НЯ не надходило. Повідомлялося про НЯ при кожному рівні доз, і при порівнянні плацебо з дозами летермовіра 240 мг 2 рази на добу, 360 мг 2 рази на добу і 360 мг 1 раз на добу не спостерігалося тенденції в частоті або характері побічних ефектів. У схемі лікування 360 мг 1 раз на добу 28 ВЛНЯ були зареєстровані у 7 з 8 (87,5%) учасниць. У схемі лікування 360 мг два рази на добу 23 ВЛНЯ були зареєстровані у 6 з 8 (75%) учасниць. У схемі лікування 240 мг два рази на добу (добова доза 480 мг) 6 з 12 [50%] учасниць повідомили про 9 ВЛНЯ. У групі плацебо, що складається з 4 учасниць (по 2 з кожної когорти, когорти 2 і 7), 14 ВЛНЯ були зареєстровані у 3 з 4 (75%) учасниць.

	З 28 ВЛНЯ, про які повідомлялося в схемі лікування 360 мг 1 раз на добу, 26 були легкої тяжкості, і 2 - середньої (біль в місці встановлення катетера і запаморочення), за якими слідували 14 ВЛНЯ легкої тяжкості і 9 - середньої (головний біль , мігрень, біль в животі і нудота) у схемі лікування 360 мг 2 рази на добу. Всі 9 ВЛНЯ, про які повідомлялося в схемі лікування 240 мг 2 рази на добу (добова доза 480 мг), мали помірну тяжкість. З 14 ВЛНЯ, зареєстрованих в групі плацебо, 7 ВЛНЯ були легкої тяжкості, і 7 - середньої (диспепсія і біль в місці встановлення катетера). Найбільш частими ВЛНЯ були порушення з боку нервової системи (27 явищ у 14 учасниць в цілому) з найбільш частим переважним терміном головного болю (головний біль: 14 явищ у 8 учасниць в цілому). При порівнянні плацебо з дозами летермовіра 240 мг 2 рази на добу, 360 мг 2 рази на добу і 360 мг 1 раз на добу не спостерігалося тенденції в частоті або характері НЯ, які дослідники вважали пов'язаними. Більшість пов'язаних з летермовіром (за оцінкою дослідника сліпим методом) явищ були зареєстровані в схемі лікування 360 мг 1 раз на добу (24 ВЛНЯ були зареєстровані у 7 з 8 [87,5%] учасниць), за якими слідували 19 ВЛНЯ, зареєстровані у 5 з 8 (62,5%) учасниць, які отримували курс лікування летермовіром 360 мг 2 рази на добу (добова доза 720 мг). У схемі лікування 240 мг два рази на добу (добова доза 480 мг) 5 з 12 (41,7%) учасниць повідомили про 8 ВЛНЯ, всі з яких були легкого ступеня тяжкості, і за винятком одного явища (діарея), яке дослідник вважав умовно пов'язаним з лікуванням, всі інші ВЛНЯ в схемі лікування 240 мг 2 рази на добу (добова доза 480 мг) були розцінені дослідником як можливо пов'язані з лікуванням. З 24 пов'язаних ВЛНЯ, про які повідомлялося в схемі лікування 360 мг 1 раз на добу, 23 мали легку тяжкість, і 1 - помірну (запаморочення тривало протягом 5 хвилин, про що повідомлялося у пацієнтки ХАЕ № 5). Більшість пов'язаних ВЛНЯ в схемі лікування летермовіром в дозі 360 мг 1 раз на добу (всього 15 з 24 пов'язаних ВЛНЯ), на думку дослідника, були можливо пов'язані з лікуванням. З 19 пов'язаних ВЛНЯ, про які повідомлялося в схемі лікування летермовіром 360 мг 2 рази на добу (добова доза 720 мг), 15 були легкої тяжкості, і 4 - середньої (біль в животі і нудота). У цій схемі лікування летермовіром більшість пов'язаних ВЛНЯ, на думку дослідника, були можливо пов'язані з лікуванням (в цілому 11 з 19 ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ). У групі плацебо 3 з 4 учасниць повідомили про 11 ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, з яких 10 були легкого ступеня тяжкості, а 1 - середнього (диспепсія). У групі плацебо більшість ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ, на думку дослідника були можливо пов'язані з лікуванням (в цілому 8 з 11 ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ).

	Найбільш поширеними ВЛНЯ, які, на думку дослідника, були пов'язані з летермовіром, були порушення з боку нервової системи (23 явища у 12 з 28 [42,8%] учасниць, в цілому) з головним болем і запамороченням як найбільш частими переважними термінами (головний біль: 12 явищ у 7 з 28 [25%] учасниць, про які повідомили виключно в схемах лікування летермовіром 360 мг 1 раз на добу і 240 мг 2 рази на добу [добова доза 480 мг]; запаморочення: 7 випадків у 4 з 28 [14,3%] учасниць, про який повідомлялося тільки для схем лікування летермовіром 360 мг 1 раз на добу і 360 мг 2 рази на добу [добова доза 720 мг]), і порушення з боку шлунково-кишкового тракту (22 явища у 7 з 28 [25%] учасниць) з нудотою в якості найбільш поширеного переважного терміна (11 явищ у 5 з 28 [17,9%] учасниць, які спостерігалися тільки в схемах лікування летермовіром 360 мг 1 раз на добу і 360 мг 2 рази на добу [добова доза 720 мг]). Серед учасниць, які отримували плацебо, 3 з 4 (75%) учасниць повідомили про 11 ВЛНЯ, найбільш поширені з яких були пов'язані з шлунково-кишковими порушеннями (9 явищ у 2 з 4 [50%] учасниць), за якими слідували порушення нервової системи (2 явища у 2 з 4 [50%] учасниць). За винятком одного ВЛНЯ (5 епізодів диспепсії у 1 учасниці), всі інші ВЛНЯ, зареєстровані після приймання плацебо, були поодинокими епізодами. Під час частини А цього дослідження не було клінічно значущих змін в біохімії, гематології, параметрах згортання крові і аналізу сечі. У більшості учасниць були нормальні результати фізичного обстеження, телеметрії, холтерівської ЕКГ, основних фізіологічних показників і параметрів ЕКГ, а відхилення їхніх значень за межі нормального діапазону, на думку дослідника, не мали клінічної значущості. Летермовір, що вводиться перорально в дозах 360 мг 1 раз на добу і 2 рази на добу протягом періоду до 7 днів, не впливав на інтервал QTcF, про що свідчить відсутність будь-якого ефекту, пов'язаного з концентрацією в плазмі крові, на QTcF. При середньому геометричному Cmax, що дорівнює 14980 нг/мл, точкова оцінка склала 0,2 мс з 90% довірчим інтервалом +/- 3 мс.
22. Висновок (заключення)	<u>Безпека</u> • Пероральне введення летермовіра 240 мг два рази на добу, 360 мг два рази на добу та 360 мг раз на добу було безпечним і добре переносилось. • Серйозних НЯ не було, про важкі НЯ не повідомлялося, і жодна з учасниць була виключена з дослідження через НЯ. При порівнянні плацебо з дозами летермовіра 240 мг 2 рази на добу, 360 мг 2 рази на добу і 360 мг 1 раз на добу не спостерігалося тенденції в частоті або характері НЯ.

	• Клінічно значущих змін у клінічних лабораторних аналізах, результатах фізичних обстежень, основних фізіологічних показників, холтерівської ЕКГ, телеметрії та параметрів ЕКГ на 12 відведень не було. • Не спостерігалося впливу на QTcF аж до найвищої дози летермовіра, що становила 360 мг два рази на добу. • У цьому дослідженні не було досягнуто максимальної переносимої дози. Фармакокінетика • Після перорального введення летермовіра при дозі 240 мг два рази на добу, 360 мг два рази на добу і 360 мг раз на добу добова рівноважна експозиція летермовіра (тобто AUC0-24h,ss) показала збільшення більше, ніж пропорційне дозі, із збільшенням добової дози з 360 мг до 720 мг (360 мг на добу). Явного відхилення від пропорційності дозі для Cmax летермовіра не спостерігалось. • Середній уявний кліренс летермовіра при рівноважній концентрації зменшувався із збільшенням добової дози. • Зазвичай стан рівноважної концентрації досягався до відбору зразків ФК у День 6/7. • Накопичення до рівноважної експозиції було помірним для схеми дозування 360 мг двічі на добу із середнім значенням RA(AUC) та RA(Cmax) 1,9 та 1,5, відповідно. Для схеми дозування 360 мг раз на добу накопичення не спостерігалося.

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	• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	■ Так □ 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 дослідження, що складається з 3 частин, для вивчення (A) безпеки, переносимості та фармакокінетики багаторазових зростаючих пероральних доз і (B) багаторазових внутрішньовенних доз летермовіра, і (C) впливу летермовіра в умовах рівноважної концентрації на фармакокінетику разової пероральної дози дигоксину, чутливого субстрату P-глікопротеїну. Звіт про клінічні випробування Частина B: Одноцентрове дослідження по вивченню безпеки, переносимості та фармакокінетики разових і застосовуваних раз на добу внутрішньовенних інфузій летермовіра у вигляді розчину, забуференого фосфатом аргініну.
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 30 квітня 2012 р. до 07 вересня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Richmond Pharmacology Ltd, лікарня Кройдон Юніверсіті, крило Торнтон, 530 London Rd, Кройдон, CR7 7YE (клінічне відділення). Richmond Pharmacology Ltd, Лондонський університет Сент Джордж, Cranmer Terrace, Лондон, SW17 0RE (Кардіологічні дисципліни).

9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 24 здорових жінки. Фактично: 24 здорових досліджуваних жіночої статі були проаналізовані на безпеку (учасниці, які одержували летермовір і плацебо), і 16 досліджуваних - на ФК (які одержували тільки летермовір).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Частина А Основні цілі • Оцінити фармакокінетику летермовіра після одноразової внутрішньовенної (в/в) інфузії та в рівноважній концентрації. Вторинна ціль • Оцінити безпеку та переносимість багаторазових внутрішньовенних інфузій летермовіра.
11. Дизайн клінічного випробування	Це клінічне випробування було проведено 3 частинами: Частина А Для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразових і багаторазових зростаючих пероральних доз летермовіра. Частина В Для вимірювання фармакокінетики летермовіра після одноразового або багаторазового внутрішньовенного введення очікуваної терапевтичної дози. Частина С Отримати фармакокінетичні (ФК) дані про потенціал спільно введеного летермовіра модулювати фармакокінетику дигоксину, який є чутливим зондом для ABCB1 (також відомого як P-глікопротеїн [P-gp]). У цьому звіті представлені результати Частини В щодо лікарської форми летермовіра з фосфатом аргініну для внутрішньовенного введення. Двадцять чотири (24) здорових жінки, по 12 на групу дозування, отримували щоденні інфузії летермовіра або плацебо в День 1 Періоду 1 і з Дня 1 по День 7 Періоду 2, і були рандомізовані в пропорції 8: 4. Учасниці в Когорті 1 отримували разову інфузію вранці Дня 1 Періоду 1 і щоденні інфузії з Дня 1 по День 7 Періоду 2 по 120 мг летермовіра в 300 мл 0,9% фізіологічного розчину, забуферованого фосфатом аргініну, або плацебо (0,9% фізіологічний розчин без летермовіра) протягом 60 хвилин. Учасниці в Когорті 2 отримували разову інфузію вранці Дня 1 Періоду 1 і щоденні інфузії з Дня 1 по День 7 Періоду 2 по 240 мг летермовіра в 300 мл 0,9% фізіологічного розчину, забуферованого фосфатом аргініну, або плацебо (0,9% фізіологічний розчин без летермовіра) протягом 60 хвилин. Між Днем 1 Періоду 1 і Днем 1 Періоду 2 було мінімум 7 днів вимивання.

	Кожна когорта складалася з 12 здорових жінок, 8 з яких отримували активний лікарський засіб (лікарська форма летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, для внутрішньовенного введення) і 4 - плацебо. Дизайн дослідження дозволяв поступове підвищення дози з інтенсивним моніторингом безпеки для забезпечення безпеки учасниць, тобто, Когорта 1 була завершена до початку Когорти 2. Після першої інфузії в День 1 Періоду 1, ФК летермовіра була профільована до Дня 5 (96 годин після початку інфузії). У Періоді 2 ФК летермовіра при рівноважній концентрації була профільована до Дня 11 (96 годин після початку останньої інфузії Періоду 2).
12. Основні критерії включення	Щоб мати право на включення, кожна учасниця відповідав наступним критеріям. Досліджуваними були жінки будь-якого етнічного походження (мінімум 70% досліджуваних були європеоїдної раси в кожній когорті), у віці від 18 до 45 років включно, мали індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 28 кг/м2 включно, використовували ефективний метод контрацепції, визнаний раціональним на підставі історії хвороби, фізичного огляду, рутинних лабораторних аналізів і скринінгової електрокардіограми (ЕКГ).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Рівні дози Когорта 1: 120 мг; Когорта 2: 240 мг складалися з наступних одиниць дозування: Досліджуваний препарат: Ліофілізат 150 мг летермовіра для відновлення в воді для ін'єкцій, розведення в 0,9% фізіологічному розчині для внутрішньовенного введення 300 мл летермовіра (300 мл 0,9% фізіологічного розчину, забуферованого аргініну фосфатом, для внутрішньовенного введення летермовіра) Номер серії: Ліофілізат летермовіра, флакон 150 мг: серія F11221.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (0,9% фізіологічний розчин) для введення 300 мл внутрішньовенно, що складається з: Номер серії Розчин хлориду натрію 0,9%, мішки для інфузій по 500 мл: серія 12DO3BF
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	У Частині В випробування, заснованого на індивідуальних даних концентрації в плазмі і часу з використанням фактичного часу відбору зразків, такі параметри ФК були отримані для летермовіра на основі результатів біоаналіза: Одноразова доза (Період 1): AUC0-∞, AUC0-∞/D, Cmax, Cmax/D, AUC0-last, AUC0-last/D, AUC0-24h (не планується) AUC0-24h/D (не планується), tmax, CL, Vd, λz, t1/2z, MRT.

	В умовах рівноважної концентрації (Період 2): AUCτ,ss, AUCτ,ss/D, C0h, Cmin, Css,max, tmax, Css,av, FI, λz, t1/2z, CL, Vss, MRT, RA(Cmax), RA(AUC).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки, включаючи стандартні лабораторні дослідження безпеки (гематологія, біохімія, коагуляція і аналіз сечі), основні фізіологічні показники (осцилометричний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і тимпанальна температура), УЗД вен руки, візуальна аналогова шкала (ВАШ, для оцінки болю в місці інфузії), візуальна оцінка інфузійного флебіту (ВІФ) (для оцінки місцевої переносимості в місці інфузії), ЕКГ в 12 відведеннях і холтерівської ЕКГ були перераховані і підсумовані з використанням описової статистики (середнє значення, стандартне відхилення, мінімальні і максимальні значення). Небажані явища (НЯ) заносилися в таблицю відповідно до основного системно-органного класу (СОК) MedDRA і терміну переважного застосування (ПТ). Небажані явища, що виникають при лікуванні (ВЛНЯ), які, за оцінкою, були принаймні можливо пов'язані з ДЛЗ, були класифіковані як НЯ, пов'язані з ДЛЗ. ЕКГ безпеки ЕКГ безпеки складалися з усіх доступних автоматичних записів ЕКГ в 12 відведеннях для учасниць, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату, і для яких були доступні будь-які ЕКГ після введення дози. Кардіолог перечитав трикратну ЕКГ, що складається з аналізів ЕКГ для оцінки QT, QTcF, HR, RR, PR і QRS. Оцінені вручну ЕКГ в 12 відведеннях з когорт внутрішньовенного введення в учасниць, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату, і для яких були доступні будь-які ЕКГ після введення дози, були переглянуті кваліфікованим кардіологом за допомогою сліпого методу, що було спрямоване на досягнення цілей керівництва ICH-E14. Автоматичні вимірювання QT і RR для кожної ЕКГ також були переглянуті кардіологом. Перечитуючи значення QT та RR, кардіолог також виконував морфологічні / якісні оцінки ЕКГ, щоб включити: • морфологічні варіації зубця P та зубця T, • виникнення U-хвилі, • виникнення аритмії. Також оцінювалися описи будь-яких морфологічних змін ЕКГ для окремих учасниць з набору ЕКГ, розглянутого кардіологом.
18. Статистичні методи	Результати реєстрації НЯ, основних фізіологічних показників, автоматичної ЕКГ в 12 відведеннях, клінічного лабораторного та фізичного обстеження були перераховані по учасницях і проаналізовані за допомогою описової статистики в залежності від конкретного випадку

	На додаток до записів автоматизованої ЕКГ в 12 відведеннях, ЕКГ в 12 відведеннях для 2 в/в доз були переглянуті кардіологом відповідно до принципів, викладених в керівництві Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) E14. Було перераховано індивідуальні значення і розрахована зведена статистика для змінних ЕКГ (QT, QTc, HR, RR, PR, QRS) для кожних моменту часу і схеми лікування. Зміни від вихідного рівня і зведені статистичні дані про зміну від вихідного рівня для кожних моменту часу і схеми лікування були розраховані для змінних QT/QTc, і аналіз QTc використовував QTcF в якості найбільш відповідного поправного коефіцієнта серцевого ритму. В аналізі QTc використовувалася найбільш підходяща корекція частоти серцевих скорочень, якою була корекція за формулою Фрідерічіа (QTcF). QTcF по групі лікування - абсолютне значення і зміна в порівнянні з вихідним рівнем; - оцінювалися індивідуальні значення QTcF на момент часу для кожної учасниці. Категоріальний аналіз проводився для визначення кількості учасниць в кожній групі лікування і кожному моменті часу, у яких було збільшення QTcF від вихідного рівня більш ніж на 30 мс., і більш ніж на 60 мс. Аналогічним чином було проведено категоріальний аналіз для визначення кількості учасниць в кожній групі лікування і кожному моменті часу, у яких значення QTcF було більше 450 мс., більше 480 мс., і більше 500 мс. Фармакокінетичний і статистичний аналізи були виконані Kinesis Pharma з використанням WinNonlin Professional ™ (версія 4.1). Модель 202 некомпартментного аналізу (постійна інфузія, дані плазми крові) застосовували для ФК аналізу. Описова статистика була розрахована для концентрацій в плазмі крові і для отриманих параметрів ФК. Статистика включала розмір вибірки (n), середнє значення, стандартне відхилення (SD), відсоток коефіцієнта варіації (% CV), середнє геометричне, медіанне, мінімальне і максимальне значення. Для параметрів ФК також був розрахований% CV за логарифмічною шкалою (% gCV). Для кожної учасниці дані про концентрацію летермовіра в плазмі крові за часом були графічно представлені як в лінійному, так і в логарифмічному форматі. Аналогічним чином були побудовані графіки середніх профілів концентрація в плазмі - час, і графіки з комбінованими індивідуальними профілями концентрація в плазмі - час. Фармакокінетичні параметри летермовіра були піддані дослідному графічному аналізу, включаючи відповідні перетворення даних, щоб отримати загальний огляд.

	Досягнення рівноважних рівнів оцінювали графічно, наносячи на графік отримані мінімальні рівні. Накопичення до рівноважних рівнів оцінювали описово, обчислюючи RA(Cmax) і RA(AUC). Залежність фармакокінетики летермовіра від часу оцінювалася описово, шляхом розрахунку індивідуальних співвідношень AUC0-∞/AUCτ,ss. Пропорційність дозі оцінювалася описово (описова статистика значень Cmax і AUC, нормалізованих за дозою) і графічно (графіки розкиду значень Cmax, AUC0-last, AUC0-∞, нормалізованих за дозою [Період 1)] і значень Css,max і AUCτ,ss [період 2]. Статистичне порівняння було виконано на релевантних логарифмічно перетворених параметрах ФК, нормалізованих за дозою, в Періоді 1 і Періоді 2, з використанням ANOVA.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки будь-якого етнічного походження (мінімум 70% досліджуваних були європеоїдної раси в кожній когорті), у віці від 18 до 45 років включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 28 кг/м2 включно.
20. Результати ефективності	Результати ФК продемонстрували, що після разового внутрішньовенного введення і щоденної інфузії доз 120 мг і 240 мг, відповідно, експозиція летермовіра (AUC0-last, AUC0-∞ і Cmax після разової дози, та AUCτ,ss і Cmax після повторного введення) не відхилялася статистично значуще від пропорційності дозі. Середні значення уявного кліренсу (CL) і термінального періоду напіввиведення (t1/2z) були однаковими для обох рівнів доз, як після разового введення, так і після повторного. Виходячи з рівнів летермовіра перед дозою в Дні 6, 7 і 8 (День 7, 24 години), рівноважна концентрація не могла бути повністю досягнута до 7-го дня. Рівні (середньоарифметичні значення) в День 7 (272,4 нг/мл) і День 8 (257,8 нг/мл), як правило, були дещо нижчими в порівнянні з Днем 6 (329,4 нг/мл). Накопичення після введення один раз на добу протягом 7 днів було невеликим і однаковим для обох рівнів доз із середніми значеннями відношення накопичення, розрахованими з AUC, RA(AUC), що склали 1,33 для рівня дози 120 мг, і 1,23 - для рівня дози 240 мг. Відношення накопичення RA (Cmax) під час дозування один раз на добу протягом 7 днів також було невеликим, і подібним для обох рівнів доз із середніми значеннями 1,05 для рівня дози 120 мг, і 1,08 для рівня дози 240 мг.

Фармакокінетичні результати летермовіра після введення разової 60-хвилинної внутрішньовенної інфузії 120 мг (Когорта 1) або 240 мг (Когорта 2) летермовіра у здорових жінок:

Фармакокінетика летермовіра (середнє ± SD, tmax: медіана [діапазон])	Одноразова інфузія 120 мг летермовіра, яка вводиться протягом 60 хвилин	Одноразова інфузія 240 мг летермовіра, яка вводиться протягом 60 хвилин
N	3	8
День 1		
Cmax, нг/мл	5,984±1,010	13,180±1,946
tmax, год.	1,00 (0,75-1,00)	1,00 (1,00-1,02)
AUC0-24h, нг*год/л	16,333±4,258	36,217±10,193
AUC0-last, нг*год/л	17,847±4,979	38,882±11,516
AUC0-∞, нг*год/л	18,018±5,042	39,158±11,588
t1/2z, год.	18,97±7,219	17,84±9,463
CL, л/год.	7,074±1,772	6,618±1,929
Vd, л	193,3±84,29	169,9±106,3

Джерело: Таблиця 1 Частини В клінічного фармакокінетичного звіту (CD110044, версія 1.0, 2 квітня 2013р.).

Фармакокінетичні результати летермовіра після 60-хвилинних внутрішньовенних інфузій летермовіра в дозі 120 мг TDS (Когорта 1) і 240 мг раз на добу (Когорта 2) протягом 7 днів у здорових жінок:

Фармакокінетика летермовіра (середнє ± SD, tmax: медіана [діапазон])	Інфузія 120 мг летермовіра раз на добу з Дня 1 по День 7, введення протягом 60 хвилин	Інфузія 240 мг летермовіра раз на добу з Дня 1 по День 7, введення протягом 60 хвилин
N	7	6[a]
День 7		
C0h, нг/мл	139,4±27,70	272,4±149,8
Css,max, нг/мл	6,014±1,018	13,972±2,135
tmax, год.	1,00 (0,75-1,05)	1,00(1,00-1,02)
AUCτ,ss нг*год/мл	19,869±2,696	43,914±11,392
Css,av, нг/мл	827,9±112,4	1,830±474,9
FI, %	715,1±114,3	800,4± 107,3
t1/2z, год.	23,31±7,345	20,70±11,01
CL, л/год.	6,138±0,8572	5,821 ±1,677
Vss, л	65,41±19,Q5	50,12± 14,87
RA(Cmax)	1,046±0,1930	1,084±0,07641
RA(AUC)	1,328±0,1097	1,233±0,1410

[a] N=5 для C0h і FI

Джерело: Таблиця 2 Частини В клінічного фармакокінетичного звіту (CD110044, версія 1.0, 2 квітня 2013р.).

21. Результати безпеки

Загалом, результати цього дослідження показали, що летермовір 120 мг і 240 мг, введений внутрішньовенно (лікарська форма з аргініном), добре переноситься системно, але не локально, в цій групі здорових жінок.

Три учасниці достроково припинили участь в дослідженні через НЯ: дві учасниці, які одержували летермовір по 240 мг протягом 4 і 2 днів, відповідно, через НЯ тромбозу в місці інфузії, які, на думку дослідника, могли бути пов'язані з лікуванням, і одна учасниця, яка одержала разову дозу 120 мг летермовіра, через СНЯ (потенційний тромбоз глибоких вен плечової вени в руці без інфузії), яке, на думку дослідника, не пов'язане з лікуванням.

	Про НЯ повідомляли при кожному рівні дози. Найбільша кількість небажаних явищ, що виникають при лікуванні (ВЛНЯ), була зареєстрована в групі лікування летермовіром в дозі 120 мг внутрішньовенно (63 ВЛНЯ були зареєстровані у 8 з 8 [100%] учасниць), тоді як 38 ВЛНЯ були зареєстровані у 7 з 8 (87 , 5%) учасниць в групі лікування летермовіром в дозі 240 мг внутрішньовенно. Найменша кількість ВЛНЯ була зареєстрована в групі лікування плацебо (6 з 8 [75%] учасниць повідомили про 21 ВЛНЯ). З 63 ВЛНЯ, зареєстрованих в групі лікування летермовіром в дозі 120 мг внутрішньовенно, 60 мали слабку тяжкість, а 3 - помірну (термін переважного застосування [ПТ]: біль у місці інфузії, яка була розцінена дослідником як можливо пов'язана з лікуванням). З 38 ВЛНЯ в групі лікування летермовіром в дозі 240 мг внутрішньовенно, 36 мали слабку тяжкість, і 2 - помірну (одне болю в місці інфузії, і ще одне - тромбозу в місці інфузії, обидва оцінювалися дослідником як можливо пов'язані з лікуванням). З 21 ВЛНЯ, про які повідомлялося в групі лікування плацебо, 20 ВЛНЯ були легкої тяжкості, і 1 - середньої (ПТ: мігрень, яка була оцінена дослідником як можливо пов'язана з лікуванням). Ніяких тенденцій в частоті або характері ВЛНЯ не спостерігалося при збільшенні дози, насправді результати виявили більшу кількість ВЛНЯ, а також можливо пов'язаних ВЛНЯ (див. нижче) в групі лікування 120 мг летермовіра внутрішньовенно в порівнянні з групою лікування 240 мг летермовіра внутрішньовенно. Беручи до уваги ці дані, найбільш часті ВЛНЯ у учасниць, які отримували летермовір (120 мг і 240 мг), порівнювали з такими у учасниць, які отримували плацебо. Найбільш частими ВЛНЯ у учасниць, які отримували лікування в дозі 120 і 240 мг, разом узятих, були загальні порушення і реакції в місці введення (41 явище у 11 з 16 [68,8%] учасниць в цілому) з болем в місці інфузії (15 явищ у 10 з 16 [62,5%] учасниць в цілому) і тромбозом в місці інфузії (15 явищ у 10 з 16 [62,5%] учасниць в цілому), як найбільш частими ПТ. У учасниць, які отримували плацебо, найбільш частими ВЛНЯ були порушення з боку шлунково-кишкового тракту (7 явищ у 5 з 8 [62,5%] учасниць в цілому) з болем в животі (4 явища у 2 з 8 [25,0%] учасниць в цілому) як найбільш частим ПТ, за яким слідували загальні порушення і реакції в місці введення (6 явищ у 4 з 8 [50,0%] учасниць в цілому). Більшість пов'язаних з ДЛЗ (за оцінкою дослідника) ВЛНЯ були зареєстровані в групі лікування летермовіром в дозі 120 мг внутрішньовенно (48 ВЛНЯ були зареєстровані у 7 з 8 [87,5%] учасниць в цілому), за якими слідували 28 ВЛНЯ, зареєстровані у 7 з 8 (87,5%) учасниць, які отримували летермовір в дозі 240 мг внутрішньовенно.

	Найбільш частими ВЛНЯ, які, на думку дослідника, були пов'язані з летермовіром, були загальні порушення і реакції в місці введення (36 явищ у 11 з 16 [68,8%] учасниць в цілому) з болем в місці інфузії (15 явищ у 10 з 16 [62,5%] учасниць в цілому) і тромбозом в місці інфузії (15 явищ у 10 з 16 [62,5%] учасниць в цілому) в якості найбільш частих термінів переважного застосування, за якими слідують шлунково-кишкові розлади (18 явищ у 6 з 16 [37,5%] учасниць в цілому) з нудотою в якості найбільш частого ПТ (всього 7 явищ у 3 з 16 [18,8%] учасниць; см. Таблицю нижче). У порівнянні з групами, які отримували летермовір в / в 120 і 240 мг, після лікування плацебо повідомлялося про меншу кількість пов'язаних ВЛНЯ (6 з 8 [75%] учасниць повідомили про 18 ВЛНЯ, пов'язаних з ДЛЗ), причому найбільш часті з них були пов'язані з шлунково-кишковими порушеннями (6 явищ у 5 з 8 [62%] учасниць в цілому), за якими слідували загальні порушення і реакції в місці введення (5 явищ у 4 з 8 [50%] учасниць в цілому) і порушення з боку нервової системи (5 явищ у 3 з 8 [37,5%] учасниць в цілому). Оцінка ВАШ показала, що пацієнтки відчували більш сильний біль при лікуванні летермовіром, ніж при лікуванні плацебо. У Період 1 учасниці в групі лікування летермовіром 240 мг мали вищі бали за ВАШ (площа під збільшенням кривої від вихідного рівня [год. * мм]) 776,6 год.*мм ± 2177,9 (n = 8) в порівнянні з такими учасницями в групі лікування 120 мг летермовіра (5,1 год.*мм ± 6,5 [n = 8]) і групі лікування плацебо (0,0 год.*мм ± 0,0 [n = 8]). Аналогічним чином, в Період 2 учасниці в групі лікування летермовіром в дозі 240 мг мали набагато більш високі бали по ВАШ (2739,7 год.*мм ± 6274,5 [n = 8]) в порівнянні з такими учасницями в групі лікування летермовіром в дозі 120 мг (720,3 год.*мм ± 820,1 [n = 7]) і в групі лікування плацебо (121,8 год.*мм ± 190,4 [n = 8]). Учасниці також були більш схильні до розвитку флебіту при лікуванні летермовіром, ніж при лікуванні плацебо, за оцінкою за шкалою ВІФ (у 5 з 16 [31,2%] учасниць були біль і набряк в місці інфузії [за ВІФ ≥2 балів], і в жодної з учасниць групи лікування плацебо не було >1 бала). Ультразвукова оцінка показала, що більшість аномальних результатів УЗД отримано після повторних інфузій (період лікування 2). Їхня кількість, що спостерігається при багаторазових інфузіях (період лікування 2, 7 днів), була в 9,6 рази вище, ніж при разовій інфузії (період лікування 1, один день). В період лікування 2 найбільшу кількість пов'язаних з інфузією результатів, оцінених дослідником сліпим методом, було відзначено на 8-й день (через 24 години після введення дози [17 клінічно незначущих результатів ультразвукового дослідження і 23 клінічно значущих результатів]). Частота цих аномальних результатів ультразвукового дослідження була аналогічною через 48 годин і 72 години після введення дози.

Більше пов'язаних з інфузією аномальних результатів УЗД, оцінених дослідником за допомогою сліпого методу, було при дозі летермовіра 240 мг внутрішньовенно в порівнянні з летермовіром 120 мг внутрішньовенно або плацебо. Крім того, більш тривалі оклюзії спостерігалися частіше при лікуванні 240 мг летермовіра внутрішньовенно (лікування багаторазовими дозами - період 2), ніж при лікуванні 120 мг летермовіра внутрішньовенно або плацебо (лікування багаторазовими дозами - період 2).

Пов'язані з ДЛЗ ВЛНЯ (Період 1 і Період 2), повідомлені як мінімум у двох учасниць, які отримували летермовір, згідно з переважним терміном MedDRA, за зменшенням частоти для летермовіра в цілому:

Переважний термін	**Летермовір 120 мг в/в, N=8**			**Летермовір 240 мг в/в, N=8**			**Летермовір, загалом, N=16**			**Плацебо, N=8**		
	№Я	N	%	№Я	N	%	№Я	N	%	№Я	N	%
Загальна кількість учасниць/явищ	-	**8**	**100,0**	-	**8**	**100,0**	-	**16**	**100,0**	-	**8**	**100,0**
Учасниці с ВЛНЯ*	48	7	87,5	28	7	87,5	76	14	87,5	18	6	75,0
Біль у місці інфузії	7	4	50,0	8	6	75,0	15	10	62,5	-	-	-
Тромбоз у місці інфузії	6	5	62,5	9	5	62,5	15	10	62,5	1	1	12,5
Запаморочення	9	5	62,5	1	1	12,5	10	6	37,5	-	-	-
Головний біль	5	4	50,0	1	1	12,5	6	5	31,3	2	2	25,0
Закріп	3	3	37,5	1	1	12,5	4	4	25,0	-		-
Нудота	5	2	25,0	2	1	12,5	7	3	18,8	3	3	37,5
Біль в животі	3	2	25,0	-	-	-	3	2	12,5	3	2	25,0
Реакція у місці інфузії	1	1	12,5	2	1	12,5	3	2	12,5	1	1	12,5
Діарея	1	1	12,5	1	1	12,5	2	2	12,5	-	-	
Свербіж	2	2	25,0	-	-	-	2	2	12,5	-	-	-

№Я = кількість явищ.
Пов'язані з ДЛЗ: оцінка причинно-наслідкового зв'язку дослідником = певний, умовний, можливий
* Можливо більше одного зауваження; закодовано згідно з MedDRA 14.1

Під час частини В цього дослідження не було клінічно значущих змін в біохімії, гематології, параметрах згортання крові і аналізу сечі. У більшості досліджуваних були нормальні результати фізичного обстеження, основні фізіологічні показники, параметри холтерівської ЕКГ, телеметрії і стандартної ЕКГ в 12 відведеннях.

Значення, що виходять за межі нормального діапазону, не були розцінені дослідником як клінічно значущі.

Кардіолог, перевіряючи ЕКГ в 12 відведеннях тричі, не виявив будь-яких клінічно значущих ефектів на QTcF аж до максимальної в / в дози летермовіра 240 мг 1 раз на добу.

22. Висновок (заключення)	Фармакокінетика

	• Після разового введення і після 60-хвилинних внутрішньовенних інфузій раз на добу 120 мг і 240 мг забуферованого фосфатом аргініну летермовіра в периферичну вену, експозиція летермовіра (AUC0-last і AUC0-∞ для разової дози і AUCτ,ss на 7-й день періоду 2) не відхилялася статистично значуще від пропорційності дозі. Нормалізовані за індивідуальною дозою значення AUC і Cmax знаходилися в одному і тому ж діапазоні для обох рівнів доз. • Середні значення CL, t1/2z, Vd (разова доза) та Vss (День 7) не відрізнялися суттєво для дози 120 мг та 240 мг як після одноразового введення, так і після введення один раз на добу протягом 7 днів. • Накопичення після введення дози один раз на добу протягом 7 днів було невеликим і подібним для обох рівнів дози, із середніми значеннями RA(AUC) 1,33 для рівня дози 120 мг та 1,23 для рівня дози 240 мг. • Накопичення RA(Cmax) під час дозування один раз на добу протягом 7 днів також було невеликим, і подібним для обох рівнів дози із середніми значеннями RA(Cmax) 1,05 для рівня дози 120 мг і 1,08 для рівня дози 240 мг. Безпека • Разова і багаторазова добові дози 120 мг і 240 мг летермовіра, забуферованого фосфатом аргініну, у вигляді периферичної внутрішньовенної інфузії протягом 60 хвилин добре переносилися системно, але не місцево. • Смертельних випадків або важких НЯ не було. Одне СНЯ непов'язаного потенційного тромбозу глибоких вен плечової вени на руці без інфузії відбулося у учасниці, що одержувала летермовір в дозі 120 мг. ВЛНЯ помірної тяжкості були біль в місці інфузії (2 учасниці в групі летермовіра 120 мг, і одна - в групі летермовіра 240 мг); тромбоз в місці інфузії (одна пацієнтка в групі 240 мг летермовіра); і мігрень (1 пацієнтка в групі плацебо). • Три учасниці припинили участь в дослідженні через НЯ: одна учасниця була передчасно виключена з дослідження після приймання першої дози 120 мг летермовіра через СНЯ, тобто потенційний тромбоз глибоких вен плечової вени на руці без інфузії, який вважався не пов'язаним з летермовіром; ще двоє учасниць були передчасно виключені з дослідження через тромбофлебіт в місці інфузії під час лікування багаторазовими дозами летермовіра 240 мг 1 раз на добу, обидва явища вважалися можливо пов'язаними з летермовіром.

	• Найбільш частими пов'язаними з ДЛЗ ВЛНЯ були біль в місці інфузії (15 явищ у 10 з 16 [62,5%] пацієнток, які отримували летермовір) і тромбоз в місці інфузії (15 явищ у 10 з 16 [62,5%] пацієнток, які отримували летермовір) як в групі, що одержували 120 мг, так і групі, що одержували 240 мг летермовіра, тоді як відсутність болю в місці інфузії і тільки 1 явище тромбозу в місці інфузії були зареєстровані в групі тих, що одержували плацебо (у 0 (0%) і 1 (12,5 %) з 8 пацієнток, відповідно). • Клінічно значущих змін у клінічних лабораторних аналізах, результатах фізичних обстежень, основних фізіологічних показників, холтерівської ЕКГ, телеметрії та параметрів ЕКГ на 12 відведень не було. • Триразовий запис ЕКГ в 12 відведеннях в День 1 і День 7 багаторазового внутрішньовенного введення 120 мг або 240 мг летермовіра один раз на добу не виявив клінічно значущих аномалій або змін, які могли б бути пов'язані з летермовіром.

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Директор з реєстрації лікарських засобів

Маковей О.О.

(ПІБ)

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	• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	■ Так □ 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 дослідження, що складається з 3 частин, для вивчення (A) безпеки, переносимості та фармакокінетики багаторазових зростаючих пероральних доз і (B) багаторазових внутрішньовенних доз летермовіра, і (C) впливу летермовіра в умовах рівноважної концентрації на фармакокінетику разової пероральної дози дигоксину, чутливого субстрату P-глікопротеїну. Звіт про клінічні випробування Частина C: Дослідження медикаментозної взаємодії між дигоксином і летермовіром
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 28 жовтня 2011р. по 21 січня 2012р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Richmond Pharmacology Ltd, лікарня Кройдон Юніверсіті, крило Торнтон, 530 London Rd, Кройдон, CR7 7YE (клінічне відділення). Richmond Pharmacology Ltd, Лондонський університет Сент Джордж, Cranmer Terrace, Лондон, SW17 0RE (Кардіологічні дисципліни).

9. Кількість досліджуваних	Запланована: двадцять чотири (24) здорових жінки (12 учасниць на кожну послідовність). Фактична: двадцять дві (22) здорові жінки виконали частину С (2 учасниці передчасно припинили участь після періоду лікування 1). Безпеку та фармакокінетику (ФК) аналізували у всіх учасниць (n = 24).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Частина С Основна мета: • Оцінити вплив летермовіра в стані рівноважної концентрації на фармакокінетику дигоксину в плазмі після разового перорального приймання дигоксину. Вторинні цілі: • Оцінити фармакокінетику летермовіра в стані рівноважної концентрації • Оцінити безпеку і переносимість летермовіра при одночасному застосуванні з дигоксином.
11. Дизайн клінічного випробування	Це клінічне випробування було проведено 3 частинами: Частина А Для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразових і багаторазових зростаючих пероральних доз летермовіра. Частина В Для вимірювання фармакокінетики летермовіра після одноразового або багаторазового внутрішньовенного введення очікуваної терапевтичної дози. Частина С Отримати фармакокінетичні (ФК) дані про потенціал спільно введеного летермовіра модулювати фармакокінетику дигоксину, який є чутливим зондом для ABCB1 (також відомого як Р-глікопротеїн [P-gp]). Частина С випробування проводилася з відкритою етикеткою, двома періодами, двома послідовностями, перехресним дизайном з 2 разовими пероральними дозами дигоксину і багаторазовими пероральними дозами 240 мг летермовіра двічі на добу, що вводилися здоровим жінкам. Для цієї частини випробування передбачалося, що в цілому 24 учасниці отримають разову пероральну дозу дигоксину 0,5 мг за 1 період, і летермовір перорально 240 мг два рази на добу одночасно з разовою пероральною дозою 0,5 мг дигоксину в інший період.

	Двадцять дві (22) учасниці завершили випробування відповідно до протоколу, який відповідав вимогам щодо розміру вибірки, заснованим на статистичній потужності 80% для цього дослідження взаємодії між лікарськими засобами.
12. Основні критерії включення	Щоб мати право на включення, кожна учасниця відповідав наступним критеріям. Досліджуваними були жінки будь-якого етнічного походження (мінімум 70% досліджуваних були європеоїдної раси в кожній когорті), у віці від 18 до 45 років включно, мали індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 28 кг/м2 включно, використовували ефективний метод контрацепції, визнаний раціональним на підставі історії хвороби, фізичного огляду, рутинних лабораторних аналізів і скринінгової електрокардіограми (ЕКГ).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат: AIC090027 (летермовір) таблетки 240 мг з жовтою/охристою плівковою оболонкою, з негайним вивільненням. Виробник: Rottendorf Pharma GmbH. Дигоксин (Lanoxin®) таблетки 0,25 мг (2 x 0,25 мг для 0,5 мг). Виробник: Aspen Europe GmbH. Номер серії: Летермовір, таблетки 240 мг (номер серії: 4185001T) Дигоксин, таблетки 0,25 мг (номер серії: B6010L) Тривалість лікування: Кожна учасниця отримувала тільки 240 мг летермовіра протягом 12 днів, з 0,5 мг дигоксину одночасно з летермовіром, і 0,5 мг дигоксину без летермовіра.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика: Первинні змінні: • AUC0-last, AUC0-∞ і Cmax дигоксину з одночасним застосуванням летермовіра і без нього, в плазмі крові і співвідношення експозиції. Вторинні змінні: • AUC0-∞, tmax, λz, t1/2z дигоксину в плазмі крові. • AUCτ,ss, C0h, Css,max, Css,av, Cmin, tmax, CL/F летермовіра в плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки, включаючи стандартні лабораторні дослідження безпеки (гематологія, біохімія, коагуляція і аналіз сечі), основні фізіологічні показники (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і тимпанальна температура), ЕКГ в 12 відведеннях і холтерівської ЕКГ були перераховані і підсумовані з використанням описової

	статистики (середнє значення, стандартне відхилення, мінімальні і максимальні значення). Небажані явища (НЯ) заносилися в таблицю відповідно до основного системно-органного класу (СОК) медичного словника термінів для регулятивної діяльності (MedDRA) і переважного терміну (ПТ).
18. Статистичні методи	Результати реєстрації НЯ, основних фізіологічних показників, ЕКГ в 12 відведеннях, клінічного лабораторного та фізичного обстеження були перераховані по учасницях і проаналізовані за допомогою описової статистики у разі необхідності. Всі виміряні ФК змінні і похідні ФК параметри були перераховані індивідуально і підсумовані за допомогою описової статистики. Було досліджено вплив летермовіра в стані рівноважної концентрації на рівні чутливого субстрату Pgp дигоксину в плазмі крові після разового перорального приймання дигоксину. Цей ефект оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) логарифмічно перетворених AUC0-last і Cmax дигоксину, порівнюючи дигоксин в присутності летермовіра (випробування; T) і без летермовіра (еталон; R), використовуючи WinNonlin (інструмент лінійного моделювання зі змішаними ефектами/біоеквівалентності) . Середні геометричні найменших квадратів (LS) основних параметрів для кожного лікування оцінювалися за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами, контролюючи лікування, період і послідовність як фіксований ефект, і учасницю як випадковий ефект, використовуючи структуру компонентів дисперсії. Інструмент моделювання зі змішаними ефектами WinNonlin застосовує метод Саттертуейта для обчислення ступенів свободи знаменника. 90% довірчий інтервал (ДІ) був побудований навколо різниці між середніми значеннями LS випробування і еталона. Різниця між середніми значеннями LS (точкова оцінка для середнього геометричного відношення випробування/еталон) і 90% довірчими інтервалами була повторно перетворена в вихідну шкалу. 90% ДІ відношень випробування/еталон порівнювали зі стандартними межами біоеквівалентності (80% -125%). Статистично відсутність релевантного ФК впливу летермовіра на ФК дигоксину буде підтверджено, якщо 90% довірчий інтервал відношень випробування/еталон потрапляє в ці межі. Аналіз ЕКГ: Було перераховано індивідуальні значення і розрахована зведена статистика для змінних ЕКГ (QT, QTcB, QTcF, частота серцевих скорочень (HR), RR, PR, QRS) для кожного моменту часу і схеми лікування. Зміна в порівнянні з вихідним рівнем і зведені статистичні дані про зміну в порівнянні з вихідним рівнем для кожних моменту часу і схеми лікування були розраховані для змінних QT/QTc.

<table>
<tr><td>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</td><td>У дослідження були включені двадцять чотири (24) здорових жінки, з яких 19 - представниці європеоїдної раси, 4 негроїдної, і 1 змішаної, у віці від 18 до 42 років, з вагою від 60,6 до 81,1 кг.</td></tr>
<tr><td>20. Результати ефективності</td><td>Результати впливу летермовіра в стані рівноважної концентрації на рівні дигоксину в плазмі крові після разового перорального приймання дигоксину підсумовані в таблиці нижче. Для 5 з 24 учасниць не вдалося точно визначити AUC0-∞ дигоксину.

Отже, середні геометричні відношення (GMR) і ДІ були розраховані тільки для AUC0-last. GMR ([дигоксин + летермовір] / дигоксин) і 90% ДІ для AUC0-last дигоксину становили 87,60 [79,96, 96,21], а для Cmax дигоксину становили 75,00 [63,35, 88,79].

Резюме статистичної оцінки впливу летермовіра на фармакокінетику дигоксину (на основі парних даних ФК):

<table>
<tr><th>Параметр</th><th colspan="2">Геометричне середнє LS [a]</th><th>GMR %</th><th>90% ДІ, %[b]</th><th colspan="2">p-величина</th></tr>
<tr><th></th><th>Разова доза 0,5 мг дигоксину (еталон)</th><th>Разова доза 0,5 мг дигоксину + 240 мг летермовіра двічі на добу (випробування)</th><th></th><th></th><th>Період</th><th>Послідовність</th></tr>
<tr><td>нг/мл</td><td>2,360</td><td>2,145</td><td>75,00</td><td>63,35 - 88,79</td><td>0,5456</td><td>0,9247</td></tr>
<tr><td>AUC0-last, нг*год./мл</td><td>36,21</td><td>31,72</td><td>87,60</td><td>79,96 - 96,21</td><td>0,2337</td><td>0,8013</td></tr>
</table>
[a] n=22 для еталону і випробування
[b] 90% довірчі інтервали для GMR (співвідношення геометричних середніх)

Таблиця вихідних даних 2А: Заключний звіт про клінічну фармакокінетику (CD110044, версія 2.0, 26 листопада 2012 року)

Вторинною фармакологічною метою цього випробування було оцінити ФК летермовіра в стані рівноважної концентрації. Ці ФК результати показали, що для летермовіра в дозі 240 мг два рази на добу рівноважний стан був досягнутий протягом 6 днів приймання.

Фармакокінетичні результати летермовіра після введення летермовіра в дозі 240 мг два рази на добу протягом 6 днів (11 доз) (парні дані ФК):</td></tr>
</table>

	Фармакокінетика летермовіра (середнє ± SD, tmax: медіана [діапазон])	240 мг летермовіра 2 рази на добу (парні дані)
	N	22
	C0h, нг/мл	1948±1049
	Cmin, нг/мл	1683±1033
	Css,max, нг/мл	9844±2716
	Tmax, год.	2,00 (1,50-3,00)
	Css,av, нг/мл	4269±1336
	AUCt,ss, нг*год./мл	51051±16068
	CL/F, л/год.	5,095±1,442
	Таблиця вихідних даних 3: Заключний звіт про клінічну фармакокінетику (CD110044, версія 2.0, 26 листопада 2012 року)	
21. Результати безпеки	Серйозних небажаних явищ (СНЯ) в частині С дослідження не було, як і випадків відміни лікування через небажані явища. У частині С повідомлялося про 27 небажані реакції, що виникають при лікуванні (ВЛНЯ), у 12 (50,0%) учасниць, які отримували лікування летермовіром 240 мг 2 рази на добу + дигоксин 0,5 мг. Все ВЛНЯ були середньої (5) або легкої (22) тяжкості. ВЛНЯ середньої тяжкості включали один епізод нудоти, два епізоди головного болю, один епізод сонливості і один епізод болю в вухах. Найбільш частими ВЛНЯ були головний біль та шлунково-кишкові порушення, включаючи діарею і нудоту. Дев'ятнадцять (19) ВЛНЯ у 9 (37,5%) учасниць були класифіковані як умовно або можливо пов'язані з лікуванням. Найбільш частими ВЛНЯ, пов'язаними тільки з летермовіром, були головний біль і діарея. Шістнадцять (16) ВЛНЯ були зареєстровані у 10 (41,7%) учасниць, які отримували летермовір за схемою 240 мг два рази на добу. Все ВЛНЯ були середньої (2) або легкої (14) тяжкості. ВЛНЯ середньої тяжкості включали один епізод нудоти і один епізод запаморочення. Найбільш частими ВЛНЯ були болі в спині, головний біль і нудота. Чотирнадцять (14) ВЛНЯ у 8 (33,3%) учасниць вважалися умовно або можливо пов'язаними з лікуванням. Дванадцять (12) ВЛНЯ були зареєстровані у 8 (36,4%) учасниць, коли учасниці отримували тільки дозу дигоксину. За винятком одного епізоду блювоти, який був помірним, всі інші ВЛНЯ, повідомлені при схемі лікування тільки дигоксином, були легкої тяжкості. Три учасниці (13,6%) повідомили про три умовно або можливо пов'язані з дигоксином ВЛНЯ, якими були біль в животі, діарея і головний біль.	

	У однієї з учасниць (X) був позитивний результат сироваткового тесту на вагітність через 11 днів після останньої дози летермовіра, на 12-й день послідовності 1 під час фази вимивання. Після обговорення з дослідником і спонсором вона була виключена з дослідження до початку другого періоду лікування. Під час дослідження не було клінічно значущих змін біохімії, гематології, показників коагуляції та аналізу сечі. Було виявлено, що у більшості учасниць були нормальні результати фізичного обстеження, телеметрії, холтерівської ЕКГ, основних фізіологічних показників і параметрів ЕКГ. Значення, що виходять за межі нормального діапазону, не були розцінені дослідником як клінічно значущі, включаючи учасницю (X2), у якої було 6 епізодів АВ-блокади 2 ступеня типу Венкебаха (максимальна тривалість 67 с) на 2-й день (тільки дігоксин) і 30-й день (дігоксин + летермовір), що становить приблизно 1 день після введення дигоксину.
22. Висновок (заключення)	• Супутнє лікування летермовіром зменшувало експозицію дигоксину з відношеннями геометричних середніх AUC0-last і Cmax [90% ДІ] 88% [80%, 96%] і 75% [63%, 89%], відповідно. • Стан рівноважної концентрації був досягнутий протягом 6 днів перорального введення летермовіра 240 мг два рази на добу. • Спільне введення одноразової пероральної дози 0,5 мг дигоксину з пероральним летермовіром в дозі 240 мг два рази на добу в стані рівноважної концентрації було безпечним та добре переносилось здоровими учасницями, які брали участь у цьому дослідженні.

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Директор з реєстрації лікарських засобів Масовей 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	• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Дослідження	▪Так □ Ні Якщо ні, обґрунтуйте
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Летермовір таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фази 2а рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження для підтвердження концепції, з підбором доз, з відкритою етикеткою, для оцінки безпеки, переносимості та противірусної активності AIC-001 протягом 14 днів прийому у пацієнтів з позитивною ЦМВ віремією в умовах превентивної стратегії
6. Фаза клінічного випробування	2а
7. Період проведення клінічного випробування	2 роки: з 10 квітня 2007 року (перший пацієнт, перший візит) по 15 травня 2009 року (останній пацієнт, останній візит)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це було багатоцентрове дослідження, проведене у 10 центрах у Німеччині.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 Фактична: 27
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета цього дослідження полягала в тому, щоб визначити зниження навантаження ДНК цитомегаловірусу людини (ЦМВЛ) після 14-денного лікування для кожного режиму дозування AIC-001, і порівняти результат з контрольною групою спостереження.

	Вторинною метою цього дослідження було оцінити безпеку, фармакокінетику, переносимість та ефективність режимів дозування AIC-001, і порівняти їх з контрольною групою спостереження.
11. Дизайн клінічного випробування	В цілому для цього дослідження було внесено 3 поправки до протоколу. Один пацієнт був включений відповідно до початкового протоколу, а 1 пацієнт - відповідно до поправки 2 до протоколу. Поправку 1 до протоколу не було реалізовано. Більшість пацієнтів (25 з 27) були набрані у дослідження відповідно до поправки 3 до протоколу. Це було рандомізоване, контрольоване, багатоцентрове дослідження з відкритою етикеткою, з 14-денним періодом лікування у 3 паралельних групах пацієнтів з трансплантацією нирок та нирок/підшлункової залози з позитивною віремією ЦМВ. Відповідно до початкового протоколу та Поправки 1 до протоколу, право на зарахування також мали пацієнти з трансплантацією кісткового мозку (аутологічною та алогенною), а в поправці 2 до протоколу на зарахування мали право пацієнти з аутологічною трансплантацією кісткового мозку. Дослідження проводилось у центрах дослідження (клініках з трансплантації), розташованих у Німеччині. Після того, як відповідні пацієнти підписали бланк інформованої згоди, їх випадковим чином розподілили до однієї з 3 груп терапії, використовуючи інтерактивну систему голосового зв'язку (IVRS). Групи терапії: AIC-001 40 мг двічі на добу (BID); AIC-001 80 мг один раз на добу (QD); та спостережний контроль (місцевий стандарт лікування). Під час скринінгу пацієнт включався в дослідження, і реєструвалися всі параметри безпеки (основні фізіологічні показники, і т. Д.). У день 1 були взяті зразки крові для оцінки (вихідної) фармакодинаміки перед терапією (оцінка навантаження ДНК ЦМВ / рівнів pp65 ЦМВ) для всіх зареєстрованих пацієнтів і фармакокінетики (концентрації в плазмі) для всіх пацієнтів, розподілених в групи терапії AIC-001. Крім того, був узятий зразок сечі для виділення ЦМВ. Після цього пацієнти, яким була призначена досліджувана терапія, отримували або 40 мг BID, або 80 мг QD AIC-001 в дні з 1 по 14 включно, в залежності від призначеного їм лікування. У відповідності з початковим протоколом у пацієнтів, віднесених до груп терапії AIC-001, повинні були взяти зразки крові для фармакокінетичної оцінки перед прийманням і через 1-4 години після приймання в Дні 1, 4, 8 і 11, а також вранці в День 15 . Згідно з поправкою 2 до

	протоколу, використовувався більш широкий графік фармакокінетичного відбору проб, і у пацієнтів, віднесених до груп терапії AIC-001, повинні були відбиратися зразки крові для фармакокінетичної оцінки в Дні 1, 4 і 14 в наступні моменти часу: перед введенням, і через 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 8, 12 і 24 години після. Відповідно до поправки 3 до протоколу у пацієнтів, віднесених до груп терапії AIC-001, брали зразок крові для фармакокінетичної оцінки натщесерце перед прийманням в Дні 1, 4, 8 і 11, а також вранці в Дні 15 і 22. Оскільки існувала можливість лікарської взаємодії між AIC-001 і стандартними спільно застосовуваними препаратами для підтримки трансплантата, які також є субстратами цитохрому P450 (CYP) 3A4 (тобто циклоспорин, такролімус і еверолімус), дослідник оцінив рівні спільно застосовуваних ліків перед прийманням в Дні 1, 4, 8 і 11, а також вранці в Дні 15 і 22. Оцінка рівнів імунодепресантів за допомогою валідованого кількісного визначення проводилася в місцевій лабораторії. Мінімальні значення одночасно застосовуваних імунодепресантів і результуюче коригування дози були задокументовані в індивідуальній реєстраційній картці (ІРК). Перед введенням дози в Дні 1, 4, 8 і 11 і вранці в День 15 у всіх пацієнтів брали зразок крові для фармакодинамічної оцінки. Також відстежувалися побічні явища (ПЯ). На 15-й день (або в день дострокового вилучення, якщо це може бути застосовано), був узятий другий зразок сечі для виділення ЦМВ. Після завершення періоду дослідження всі пацієнти пройшли оцінку кінця дослідження на 29 день. Пацієнти, які на 15 день все ще були позитивними на ЦМВ, або мали ознаки і симптоми інфекції ЦМВ або синдрому ЦМВ, були переведені на стандартне лікування ЦМВ відповідно до стандартної клінічної практикою для цього центру.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з позитивним результатом на ЦМВ (в крові, визначеним у місцевій лабораторії), і які підходять для проведення превентивної терапії відповідно до місцевої практики, були допущені до включення. Для включення в це дослідження всі пацієнти повинні були відповідати таким критеріям під час скринінгу: 1. Підписати письмову форму інформованої згоди; 2. Бути здатним та готовим виконувати вимоги протоколу; 3. Бути у віці щонайменше 18 років під час скринінгу; 4. Пацієнти чоловічої статі мають погодитися використовувати прийнятну форму контрацепції, тобто подвійні бар'єрні методи, зі своїм статевим партнером під час участі у дослідженні та протягом 3 місяців після візиту наприкінці дослідження; або

	5. Пацієнтки мають бути в постменопаузі (старші за 50 років, у яких в анамнезі не було менструацій протягом як мінімум 24 місяців) або хірургічно стерилізовані; У початковому протоколі пацієнтки повинні були додатково мати рівень фолікулостимулюючого гормону, що перевищує верхню межу норми для жінок репродуктивного віку. 6. Позитивний аналіз на ЦМВ у крові (тест в місцевій лабораторії) та придатність для превентивної терапії відповідно до місцевої клінічної практики; 7. Реципієнт трансплантата нирки або нирки/підшлункової залози. У початковому протоколі і поправці 2 до протоколу могли бути включені також реципієнти трансплантації кісткового мозку (аутологічної або алогенної в початковому протоколі, і аутологічної - в поправці 2 до протоколу).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб / Сила дії і спосіб застосування / Номер серії AIC-001 — 40 мг BID перорально, таблетки (приймаються як таблетки 20 мг) — BX0284S AIC-001 — 80 мг QD перорально, таблетки (приймаються як таблетки 20 мг) — BX0284S Тривалість лікування: період терапії становив 14 днів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Пацієнти, віднесені до контрольної групи спостереження, не отримували терапію AIC-001, але отримували місцеве стандартне лікування ЦМВ відповідно до звичайної клінічної практики для цього центру. Після включення в дослідження наступні 14 днів місцевого стандартного лікування використовувалися для порівняння з 14-денним періодом терапії AIC-001.
15. Супутня терапія	не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Аналіз проводився як для популяції лікованих згідно з протоколом (PP), так і для популяції всіх включених в дослідження (ITT). Для всіх аналізів останнє зареєстроване значення перед першою дозою досліджуваного препарату використовувалося в якості вихідного, якщо не вказано інше. Первинною кінцевою точкою ефективності було зниження навантаження ДНК ЦМВ (оцінюється за допомогою ПЛР [полімеразної ланцюгової реакції]) від вихідного рівня до Дня 15. Вторинні кінцеві точки ефективності включали: • Зниження навантаження ДНК ЦМВ від вихідного рівня до Днів 4, 8 та 11; • • Зниження рівня pp65 ЦМВ від вихідного рівня до Днів 4, 8, 11 та 15; • Час до кліренсу вірусу (визначається як час від Дня 1 до першої часової точки, коли навантаження ДНК ЦМВ нижче межі виявлення, зі зразками у всіх наступних часових точках нижче межі виявлення);

	• Час до кліренсу вірусу (визначається як час від Дня 1 до першої часової точки, коли рівні pp65 ЦМВ нижче межі виявлення, зі зразками у всіх наступних часових точках нижче межі виявлення); • Відсоток пацієнтів без виявленого вірусного навантаження на 15 день (визначається навантаженням ДНК ЦМВ); •Відсоток пацієнтів без виявленого вірусного навантаження на 15 день (визначається рівнями pp65ЦМВ); •Відсоток пацієнтів, які потребують терапії порятунку, ґрунтуючись на клінічних доказах загальноприйнятих ознак і симптомів ЦМВ-інфекції або ЦМВ-синдрому разом з підвищенням вірусного навантаження з 4 по 8 день (або з 11 дня, згідно кількісній оцінці місцевої лабораторії, і в цьому випадку передбачалося застосувати стандартну місцеву терапію, зазвичай застосовується в центрі). •Фармакокінетика: аналіз проводився на фармакокінетичній популяції. Фармакокінетичними кінцевими точками були мінімальні рівні AIC-001, циклоспорину, такролімусу та еверолімусу в плазмі у пацієнтів. Мінімальні рівні еверолімусу в плазмі не оцінює, оскільки жоден з пацієнтів не приймав супутній еверолімус.
17. Критерії оцінки безпеки	Аналіз проводився на популяції безпеки. Кінцевими точками безпеки були: ПЯ, відсоток пацієнтів, які потребують коригування супутнього прийому імуносупресивних препаратів (наприклад, циклоспорину та такролімусу); і припинення прийому досліджуваного препарату. Оцінка клінічної безпеки, що проводилася під час усіх відвідувань після рандомізації, включала медичні огляди, вимірювання основних фізіологічних показників, результати електрокардіограми, лабораторні аналізи безпеки (гематологія, біохімічний аналіз сироватки і аналіз сечі), попередні і супутні ліки, а також всі зареєстровані ПЯ.
18. Статистичні методи	Дані про навантаження ДНК ЦМВ центральної лабораторії Ульмського університету і відповідне відхилення від вихідних даних (за логарифмічною шкалою) були підсумовані окремо для кожного моменту часу в кожній групі терапії. Залежно від місцевої практики (і, отже, якщо вони були зібрані), дані про навантаження ДНК ЦМВ місцевих лабораторій і відповідне відхилення від вихідних даних (за логарифмічною шкалою) підсумовувати окремо для кожного моменту часу в кожній групі терапії і в кожному центрі. Основна увага приділялася даним центральної лабораторії Ульмського університету.

	В якості додаткового допоміжного аналізу, відхилення від вихідного рівня навантаження ДНК ЦМВ в даних центральної лабораторії Ульмського університету (за логарифмічною шкалою) було проаналізовано з використанням аналізу коваріаційної моделі з повторними вимірами, з моментом часу, терапією і впливом моменту часу на терапію, включеними як фіксовані фактори, вихідним навантаженням ДНК ЦМВ (за логарифмічною шкалою), включеним в якості коваріати, і пацієнтом, включеним в якості випадкового ефекту. Відхилення від вихідних значень порівнювали з нулем (вказуючи на відсутність змін порівняно з вихідним рівнем) для кожного моменту часу в кожній групі терапії (первинне порівняння), а також між кожною дозою AIC-001 та контрольною групою та між режимами дозування для AIC-001 для кожної точки часу (вторинне порівняння). Загальне відхилення від вихідних значень порівнювали між кожною дозою AIC-001 і контрольною групою, а також між режимами дозування AIC-001. Для кожного порівняння були представлені точкова оцінка, відповідний 95% довірчий інтервал і P-величина. Основна перевірена гіпотеза полягала в тому, чи було середнє зниження від вихідного рівня навантаження ДНК ЦМВ для кожної дози AIC-001 рівним нулю. Дані по навантаженню ДНК ЦМВ нижче межі кількісного визначення (LoQ) були включені в аналіз з використанням половини LoQ (за логарифмічною шкалою). Допущення про нормальність і однорідності дисперсії були оцінені шляхом перевірки графіків нормальної вірогідності і графіків залишків. Оскільки у запропонованого підходу немає прямого непараметричного еквівалента, результати слід інтерпретувати з певною обережністю, якщо ці припущення явно не виконуються. Дані центральної лабораторії Ульмського університету і місцевих лабораторій по pp65 ЦМВ і відповідне відхилення від вихідних даних були узагальнені аналогічно даним по навантаженню ДНК ЦМВ, але без використання логарифмічного перетворення. Відхилення pp65 ЦМВ від вихідного рівня аналізувалося таким же чином, як і відхилення навантаження ДНК ЦМВ від вихідного рівня, знову без використання логарифмічного перетворення. Час до кліренсу вірусу порівнювали між групами терапії з використанням лог-рангового тесту. Пацієнти без вірусного кліренсу були включені як цензуровані спостереження. Крім того, графіки Каплан-Мейера були побудовані окремо по групах терапії.

	Відсоток пацієнтів з не виявлюваним вірусним навантаженням (підсумованих за кожною змінною) в кінці дослідження і відсоток пацієнтів, які потребують терапії порятунку, підсумовувалися по групах терапії. Формальний фармакокінетичний аналіз не проводився. Дані про концентрацію AIC-001 в плазмі підсумовували за рівнем дози і моментом часу, а також за рівнем дози, моментом часу і типом супутнього лікарського засобу (наприклад, циклоспорину або такролімусу). Дані про концентрацію в плазмі основного імунодепресанту (циклоспорину і такролімусу) були узагальнені по групах терапії і моментах часу. Мінімальні рівні AIC-001 порівнювали з історичними даними здорових добровольців. Всі інші кінцеві точки ефективності, безпеки та демографії були тільки узагальнені.
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Для включення в це дослідження всі пацієнти повинні були відповідати таким критеріям під час скринінгу: 1. Підписати письмову форму інформованої згоди; 2. Бути здатним та готовим виконувати вимоги протоколу; 3. Бути у віці щонайменше 18 років під час скринінгу; 4. Пацієнти чоловічої статі мають погодитися використовувати прийнятну форму контрацепції, тобто подвійні бар'єрні методи, зі своїм статевим партнером під час участі у дослідженні та протягом 3 місяців після візиту наприкінці дослідження; або 5. Пацієнтки мають бути в постменопаузі (старші за 50 років, у яких в анамнезі не було менструацій протягом як мінімум 24 місяців) або хірургічно стерилізовані; У початковому протоколі пацієнтки повинні були додатково мати рівень фолікулостимулюючого гормону, що перевищує верхню межу норми для жінок репродуктивного віку. 6. Позитивний аналіз на ЦМВ у крові (тест в місцевій лабораторії) та придатність для превентивної терапії відповідно до місцевої клінічної практики; 7. Реципієнт трансплантата нирки або нирки/підшлункової залози. У початковому протоколі і поправці 2 до протоколу могли бути включені також реципієнти трансплантації кісткового мозку (аутологічної або алогенної в початковому протоколі, і аутологічної - в поправці 2 до протоколу).
20. Результати ефективності	Результати ефективності: хоча розмір вибірки був невеликим в цьому експериментальному дослідженні для підтвердження концепції, у жодного пацієнта, який одержував терапію в ході дослідження, не розвинулося захворювання ЦМВ. З 17 пацієнтів, які отримували AIC-001 протягом 14 днів, 13 пацієнтів мали вимірюване вірусне навантаження ЦМВ в плазмі з оцінкою ПЛР в 1-й день, а у 10 з цих 13 пацієнтів

	спостерігалося зниження ЦМВ в плазмі з ПЛР на 15-й день; максимальне зниження ЦМВ в плазмі з ПЛР на 15-й день склало 2,6 log10. Крім того, AIC-001 був використаний для успішного лікування пацієнта, у якого був штам мультирезистентного ЦМВ, стійкий до комерційних препаратів проти ЦМВ ганцикловіру, цидофовіру і фоскарнету. Таким чином, можна зробити висновок, що доказ концепції для AIC-001 було отримано. Ефективність AIC-001 в цьому дослідженні відкритого дизайну була порівнянна з лікуванням спостереження. У контрольній групі спостереження різке відхилення середнього зниження вірусного навантаження у порівнянні з вихідним рівнем спостерігалося на 4-й день, а вірусне навантаження залишалося аналогічним між 4 і 15 днями. У групах терапії AIC-001 вірусне навантаження залишалося однаковим між 1-м і 11 днями, і різке відхилення середнього зміни вірусного навантаження у порівнянні з вихідним рівнем спостерігалося між 11 і 15 днями. На 15-й день спостерігалося статистично значуще відхилення вірусного навантаження у порівнянні з вихідним рівнем як в групах терапії AIC-001, так і в контрольній групі спостереження. Фармакокінетичні результати: терапія з режимом дозування AIC-001 40 мг BID або 80 мг QD приводила до однаково високих рівнів AIC-001 перед дозою. Рівноважні мінімальні рівні були досягнуті на 4-й день. Між 4 і 15 днями значення AIC-001 перед введенням дози в рівноважних умовах варіювалися від 130,97 мкг/л до 1504,41 мкг/л в в групі терапії AIC-00140 мг BID, і від 25,80 мкг/л до 1796,51 мкг/л в групі терапії AIC-001 80 мг QD. Середні значення AIC-001 перед введенням дози були вище у пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки і нирки/підшлункової залози, в обох групах лікування AIC-001, 40 мг BID і 80 мг QD, ніж у здорових суб'єктів в дослідженнях фази 1. Внутрішньо-індивідуальна варіабельність рівнів AIC-001 перед дозою була низькою, що призводило до відносно постійних значень перед дозою протягом всієї тривалості лікування. При одночасному застосуванні з AIC-001 не було потрібно якихось серйозних коригувань доз імунодепресантів.
21. Результати безпеки	В цілому, 14-денна терапія AIC-001 40 мг BID і 80 мг QD переносилася добре. Під час дослідження випадків смерті не було. Всього під час дослідження у 2 пацієнтів були зареєстровані 3 СПЯ, пов'язані з терапією (порушення функції нирок, аневризма артеріовенозної фістули і ниркове лімфоцеле), і жодне з них не вважалося дослідником пов'язаним з досліджуваним препаратом.

	Найбільш часто зазначеними ПЯ у більш ніж 1 пацієнта в будь-якій групі терапії були інфекція сечовивідних шляхів, артеріальна гіпертензія, ринофарингіт і набряк. Про жодне з найбільш часто зазначених ПЯ не повідомлялося більш ніж у 2 пацієнтів в кожній групі терапії, і ні про які інші ПЯ не повідомлялось більш ніж у 1 пацієнта в кожній групі терапії. Більшість зазначених ПЯ вважалися дослідником не пов'язаними з досліджуваним препаратом і помірними по тяжкості. Жодне із зазначених ПЯ не вважалося дослідником важким. Тільки 5 ПЯ, зареєстровані у 3 пацієнтів, вважалися можливо пов'язаними з досліджуваним препаратом: 4 ПЯ у 2 пацієнтів в групі AIC-001 40 мг BID (гастроентерит, ринофарингіт, задишка і підвищення рівня креатиніну в крові), і 1 ПЯ у 1 пацієнта в групі AIC-001 80 мг QD (диспепсія). Для більшості пацієнтів найбільше відхилення від вихідного рівня значень лабораторної гематології та хімічного складу сироватки було в межах норми. Змін основних фізіологічних показників, результатів медичного огляду або ЕКГ у порівнянні з вихідним рівнем, які дослідник вважав би клінічно значущими, не було.
22. Висновок	У цьому пошуковому дослідженні ДНК пероральне введення AIC-001 обмеженому числу пацієнтів ясно продемонструвало успішний результат, що підтверджує концепцію. З 17 пацієнтів, які отримували AIC-001 протягом 14 днів, 13 пацієнтів мали вимірюване вірусне навантаження ЦМВ в плазмі з оцінкою ПЛР на 1-й день, а у 10 з цих 13 пацієнтів спостерігалося зниження ЦМВ в плазмі з ПЛР на 15-й день; максимальне зниження ЦМВ в плазмі з ПЛР на 15-й день склало 2,6 log10. Крім того, AIC-001 був використаний для успішного лікування пацієнта, що мав штам ЦМВ, мультирезистентний до комерційних препаратів проти ЦМВ ганцикловіру, цидофовіру і фоскарнету. У жодного пацієнта, пролікованого в ході дослідження, не розвинулося захворювання ЦМВ. Для всіх груп терапії статистично значуще зниження вірусного навантаження ЦМВ в плазмі з ПЛР спостерігалося між 1 і 15 днями, і не спостерігалося статистично значущої різниці між контрольною групою спостереження і групами терапії AIC-001 на 15 день. Таким чином, можна зробити висновок, що ефективність AIC-001 в цьому дослідженні з відкритим дизайном була порівнянна з лікуванням спостереження.

	У кожній із груп терапія AIC-001 приводила до аналогічної і однаково високої концентрації AIC-001 в плазмі перед введенням дози. Рівноважні мінімальні рівні були досягнуті в День 4. Внутрішньо-індивідуальна варіабельність рівнів AIC-001 перед дозою була низькою, що призводило до відносно постійних значень перед дозою протягом всієї тривалості лікування. У всіх пацієнтів виміряні середні мінімальні рівні при добовій дозі 80 мг AIC-001 були постійно вище, ніж рівень EC90 AIC-001, отриманий в експериментах *in vitro* та скоригований на зв'язування з білками плазми. З цього можна зробити висновок, що розробка подальших досліджень з оптимізації дози з використанням режиму дозування AIC-001 один раз на добу є виправданою. В цілому, AIC-001 при прийомі 40 мг BID і 80 мг QD протягом 14 днів виявився в цілому безпечним і добре переносився в цій популяції пацієнтів з трансплантованими кістковим мозком, нирками і нирками / підшлунковою залозою. Про це свідчить невелика кількість НЯ і клінічно значущих змін лабораторних параметрів, а також відсутність клінічно значущих змін основних фізіологічних показників, результатів медичного огляду та параметрів ЕКГ. У межах невеликого розміру вибірки і тривалості лікування 14 днів результати підтверджують сприятливе співвідношення ризик-користь для AIC-001.

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)

«МСД УКРАЇНА»

(підпис)

Директор з реєстрації лікарських засобів

Маковей О.Ю.

(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	• МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Беллідайн) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
4. Проведені дослідження:	■ Так □ 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 подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження для оцінки безпеки, переносимості та противірусної активності 12-тижневого курсу лікування новим антивірусним препаратом проти ЦМВ людини.
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	З 30 березня 2010 р. (перший пацієнт, перше відвідування) по 17 жовтня 2011 р. (останній пацієнт, останнє відвідування)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Двадцять три (23) центра в Німеччині та Сполучених Штатах Америки (США) брали участь в цьому випробуванні. З 23 центрів 19 зарахували пацієнтів в цьому дослідженні.
9. Кількість досліджуваних	Планувалося зарахувати 132 пацієнта, де кожна група активних доз складалася з 44 пацієнтів, які відповідали вимогам (щоб забезпечити 33 пацієнта з випадковим призначенням 60 мг, 120 мг та 240 мг летермовіра, плюс 11 пацієнтів з випадковим призначенням плацебо). Сто тридцять три (133) пацієнта були рандомізовані (33 пацієнти у групах летермовіра та плацебо 60 та 120 мг/добу та 34 пацієнти у групі летермовіра 240 мг/добу), і всі були включені до популяції повного аналізу (ППА), за винятком 2 пацієнтів із групи летермовіра 120 мг/добу, які не отримували досліджуваних ліків.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета цього дослідження полягала в тому, щоб порівняти безпеку і ефективність трьох різних доз летермовіра з відповідним плацебо. Частота і час початку «неефективності профілактики цитомегаловірусу людини (ЦМВЛ)» для запобігання активній реплікації ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування у серопозитивних до ЦМВЛ реципієнтів алогенних клітин-попередників крові людини (КПКЛ) порівнювали між кожною групою активного препарату в порівнянні з плацебо. Вторинної метою цього дослідження було порівняння трьох різних доз летермовіра і плацебо щодо: • фармакокінетики (ФК) летермовіра в рівноважному стані для встановлення залежності «експозиція-ефект»; • впливу летермовіра на циклоспорин, такролімус, сиролімус та еверолімус, що застосовуються одночасно; • частоти і часу до початку ураження ЦМВЛ органів-мішеней; • частоти і часу до початку тільки системної виявлюваної реплікації ЦМВЛ; • частоти і часу до початку припинення приймання досліджуваного препарату протягом 84-денного періоду лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження визначення оптимальної дози з метою вивчення 3 різних доз летермовіра, що вводяться перорально протягом 84 днів, в порівнянні з плацебо у пацієнтів після трансплантації КПКЛ для запобігання активної реплікації шляхом повторного інфікування або реактивації у серопозитивних до ЦМВЛ пацієнтів. Дев'ятнадцять (19) дослідних центрів (клінік трансплантології), розташованих в Німеччині і США, включили пацієнтів в це дослідження. Реципієнти алогенних КПКЛ, які відповідають критеріям, отримували 1 з 3 доз летермовіра (60 мг, 120 мг або 240 мг) один раз на добу або плацебо 1 раз на добу. Пацієнти були послідовно включені в групи з різними дозами, починаючи з групи з найнижчою дозою. Після чого пацієнти були рандомізовані для отримання летермовіра або плацебо в співвідношенні 3: 1. Для постійної оцінки безпеки груп кожної дози і забезпечення безпечного проведення випробування був створений незалежний комітет з моніторингу безпеки. Цей комітет оцінив всю доступну інформацію про безпеку разом з даними про експозицію досліджуваного лікарського засобу, коли кожні 22 пацієнта були рандомізовані.

	Під час планових щотижневих відвідувань центральна і місцева лабораторії ЦМВЛ тестували зразки крові пацієнтів з метою виявлення активної реплікації ЦМВЛ. Центральна лабораторія ЦМВЛ перевірила наявність дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) ЦМВЛ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в плазмі крові. Місцеві лабораторії проводили оцінки відповідно до своїх стандартів за допомогою ПЛР ДНК ЦМВЛ або тестування на антигенемію pp65. У дослідженні в першу чергу оцінювалася первинна кінцева точка «неефективність профілактики ЦМВЛ» протягом 84-денного періоду лікування в якості запобігання активній реплікації у серопозитивних до ЦМВЛ пацієнтів. «Неефективність профілактики ЦМВЛ» була визначена як: • Якщо у пацієнта розвинулась системна виявлювана реплікація ЦМВЛ, визначена: - Два зразки крові на ЦМВЛ, що дали позитивний результат в місцевій лабораторії, які були отримані в різні послідовні моменти часу (тобто, відсутність негативних зразків в будь-який проміжний момент часу), і які призвели до припинення приймання досліджуваного препарату і початку лікування альтернативним антивірусним препаратом проти ЦМВЛ. - Крім того, 1 зразок крові на ЦМВЛ в будь-який з 2 моментів часу, що дав позитивний результат в місцевій лабораторії, повинен дати позитивний результат в центральній лабораторії. Або • Якщо у пацієнта розвинулося захворювання органів-мішеней, викликане ЦМВЛ, за визначенням Ljungman і ін., «Визначення цитомегаловірусної інфекції та захворювання у реципієнтів трансплантата» (Клінічні інфекційні хвороби 2002; 34: 1094-7).
12. Основні критерії включення	Для включення в це дослідження всі пацієнти повинні були відповідати таким критеріям під час скринінгу: 1. Пацієнти чоловічої або жіночої статі будь-якої етнічної приналежності в віці ≥18 років в день надання інформованої згоди. 2. Серопозитивність на антитіла імуноглобуліну G (IgG) до ЦМВЛ за результатами тестування в місцевій лабораторії протягом 1 року до трансплантації (якщо пацієнт отримував лікування антитілами IgG до ЦМВЛ, тест повинен бути виконаний за ≥ ніж 30 днів після введення антитіл IgG до ЦМВЛ). При повторних аналізах 1 позитивний тест на ЦМВЛ підтверджує, що пацієнт серопозитивний на IgG до ЦМВЛ.

	3. Перша алогенна трансплантація КПКЛ виконана протягом 40 днів до рандомізації по одному з наступних діагнозів: лейкемія, лімфома, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, множинна мієлома, мієлодиспластичне і мієлопроліферативне порушення. 4. Реципієнт аллогенного спорідненого чи не спорідненого донорського кісткового мозку, ідентичного за лейкоцитарним антигеном людини A, B, C, DR, або реципієнт клітин-попередників периферичної крові з використанням типування з високою роздільною здатністю. 5. Докази приживлення трансплантата після трансплантації (абсолютна кількість нейтрофілів залишається ≥ 500/мм3 протягом як мінімум 3 послідовних днів відбору проб, підтверджене як мінімум двома тестами в місцевій лабораторії). 6. Активна реплікація ЦМВЛ, що не виявляється при стандартній оцінці ЦМВЛ в місцевій лабораторії (pp65 або ПЛР на ЦМВЛ) протягом 5 днів до початку досліджуваного лікування. 7. Здатність ковтати таблетки. 8. Пацієнти чоловічої статі, які були хірургічно стерильними (наприклад, після вазектомії) або які погодилися використовувати адекватний метод контрацепції під час участі в випробуванні і протягом як мінімум 2 повних місяців після останнього відвідування випробування і заключного обстеження. Адекватний метод контрацепції визначався як статеве утримання або одинарний бар'єрний метод з їхнім сексуальним партнером. Пацієнти жіночої статі, які були хірургічно стерильними (наприклад, двостороння резекція маткових труб або оваріектомія) або в постменопаузі (яка визначається як в віці > 50 років, або у яких в анамнезі не було менструацій протягом як мінімум 24 місяців). Або Пацієнти жіночої статі дітородного віку, які погодилися використовувати адекватний метод контрацепції під час участі в випробуванні і протягом як мінімум 1 повного місяця після останнього відвідування випробування і заключного обстеження. Адекватний метод контрацепції визначався як статева стриманість, одинарний бар'єрний метод, адекватна гормональна контрацепція (повинна початися не пізніше ніж за 7 днів до скринінгу) або внутрішньоматковий засіб (повинен бути розміщений не менше ніж за 2 місяці до скринінгу). 9. Негативний аналіз крові на бета-хоріонічний гонадотропін людини для жінок. 10. Надання письмової інформованої згоди на участь у цьому випробуванні.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table><tr><th>Досліджуваний препарат</th><th>Доза та спосіб застосування</th><th>Номер серії</th></tr><tr><td rowspan="3">Летермовір</td><td>Пероральні таблетки 60 мг раз на добу (когорта 60 мг)</td><td>4184701Т</td></tr><tr><td>Пероральні таблетки 120 мг раз на добу (когорта 120 мг)</td><td>4184801Т</td></tr><tr><td>Пероральні таблетки 2х120 мг раз на добу (когорта 240 мг)</td><td>430400 IT</td></tr></table> Тривалість лікування: Період лікування становив 12 тижнів (84 дні).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Пацієнти, віднесені до групи плацебо, не отримували лікування летермовіром, але отримували відповідне плацебо, яке приймали перорально 1 раз на добу (номер серії: 4206301Т).
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	Аналізи ефективності були виконані для ППА, з МбПП як вторинною популяцією для додаткового аналізу. Основними кінцевими точками ефективності були: • частота випадків «неефективності профілактики ЦМВЛ» протягом 84-денного періоду лікування; • час до настання «неефективної профілактики ЦМВЛ» протягом 84-денного періоду лікування. Тест рівної ймовірності проводився з попарними точними критеріями Фішера для кожної групи активного лікування в порівнянні з плацебо (альфа = 0,05). Тест рівного часу до початку був проведений за допомогою парних логрангових критеріїв і оцінок Каплана-Мейера для медіанного часу. Пацієнти піддавалися цензурі на дату останнього прийому випробуваного препарату, якщо кінцева точка не була досягнута. Аналізи чутливості первинних кінцевих точок були виконані для множини пацієнтів без порушень протоколу (МбПП). Крім того, були розраховані критерії Кохрана-Мантеля-Гензеля (КМГ) для захворюваності, щоб врахувати вплив країни і коригування дозування імунодепресантів як для ППА, так і для МбПП. Вторинними кінцевими точками ефективності були: • Частота і час до початку тільки ураження ЦМВЛ органів-мішеней протягом 84-денного періоду лікування. • Частота та час до початку системної виявлюваної реплікації ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування. • частота і час до початку припинення приймання досліджуваного препарату протягом 84-денного періоду лікування. Ті ж аналізи, що і для первинних кінцевих точок, були виконані як для ППА, так і для МбПП для вторинних кінцевих точок. Фармакокінетика: Фармакокінетичний аналіз використовував популяційний фармакокінетичний підхід (ПОПФК) із застосуванням режиму рідкісної вибірки. Всі аналізи ФК проводили на фармакокінетичній множині. Вона складалася з усіх пацієнтів, які отримували досліджувані ліки і мали єдину точку концентрація в плазмі-час, включену в аналіз ФК.

	Вторинними кінцевими точками ФК були: • Найнижчі рівні летермовіра. • Проби ФК для летермовіра з документуванням дати та часу на 8 або 15 день, що відповідає стану рівноважної концентрації. • Рівні імунодепресанта циклоспорину, такролімусу, сиролімусу і еверолімусу в крові перед прийманням і коригування їхньої дози. Були представлені наступні параметри, які були отримані з використанням 1-компартментної моделі, яка найкращим чином відповідає критеріям стабільності моделі: кліренс (CL), об'єм розподілу (VD), константа швидкості абсорбції (KA), варіабельність CL між учасниками (BSV-% CV), варіабельність VD між учасниками (BSV-% CV), варіабельність KA між учасниками (BSV-% CV), пропорційна залишкова помилка (% CV), адитивна залишкова помилка (% CV) і максимальна концентрація в плазмі, прогнозована моделлю (Cmax) , рівноважна концентрація в плазмі (Css), мінімальна концентрація в плазмі (Cmin) і площа під кривою при рівноважній концентрації (AUCss). Крім того, вплив коваріат, специфічних для пацієнта; оцінювали вік, масу тіла, індекс маси тіла, кліренс креатиніну за ФК параметрами. Аналогічним чином оцінювалися такі категоріальні коваріати: стать (чоловік / жінка), раса, супутні препарати, якщо є (одночасний прийом циклоспорину, такролімусу, сиролімусу, еверолімусу, ацикловіру, валацикловіру або фамцикловіра). Представлені основні результати ПОПФК, а повна інформація про всі аналізи і параметри ПОПФК представлена в окремому звіті.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека: Всі аналізи безпеки були проведені для множини безпеки (МБ). Вторинними кінцевими точками безпеки були: • Характер, частота, тривалість, тяжкість і причинність небажаних явищ (НЯ). • Лабораторні показники безпеки. • Основні фізіологічні показники (систолічний та діастолічний артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла), стандартна електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях і фізикальне обстеження. Всі параметри безпеки і переносимості (НЯ, відсоток пацієнтів, які потребують коригування одночасного приймання імуносупресивних препаратів [наприклад, циклоспорину та такролімусу], фізичне обстеження, основні фізіологічні показники, результати ЕКГ, лабораторні тести безпеки [гематологія, коагуляція, біохімія і аналіз сечі],

	препарати, що приймалися до дослідження, і супутні препарати) були перераховані по пацієнтах і групах лікування. Дані про безпеку також були зведені в таблицю по групах лікування. Частота «зумовлених аномальних змін» (ЗАЗ) була перевірена на статистичну значущість з використанням точного критерію Фішера (відповідно до первинної кінцевої точки) для перевірки кожної активної дози в порівнянні з плацебо на частоту аномалій.
18. Статистичні методи	Всі статистичні результати були отримані з використанням SAS версії 8.2. ППА була основною популяцією аналізу, і складалася з усіх рандомізованих пацієнтів, які отримували досліджувані ліки принаймні один раз і мали принаймні 1 оцінку ЦМВЛ (або місцевої, або центральної лабораторії) після рандомізації. МбПП являла собою вторинну додаткову аналітичну популяцію, і складалася з підгрупи пацієнтів з ППА без серйозних порушень протоколу. МБ складалася з усіх рандомізованих пацієнтів, які хоча б один раз отримували досліджувані ліки. МБ використовували для аналізу безпеки. • Для первинних кінцевих точок ефективності гіпотеза про рівність частоти випадків між кожним активним лікуванням і плацебо була перевірена з використанням точного критерію Фішера, а час до початку лікування порівнювався між кожною групою активного лікування і плацебо з використанням логрангового критерію (ППА і МбПП). • Для вторинних кінцевих точок ефективності кінцеві точки частоти випадків були проаналізовані з використанням точного критерію Фішера, а час до настання кінцевих точок було проаналізовано за допомогою логрангового критерію (ППА і МбПП). • Як для первинних, так і для вторинних кінцевих точок, попарні порівняння між групами активного лікування проводилися з використанням точного критерію Фішера і логрангового критерію, як і для кожної групи активного лікування і плацебо (ППА і МбПП). • Частота «неефективності профілактики ЦМВЛ» аналізувалася за допомогою критерію КМГ, стратифікованого за ефектом країни і коригування доз імунодепресантів (ППА і МбПП). • Аналізи чутливості: Взаємозв'язок між використаною дозою та отриманою реакцією щодо частоти випадків «неефективності профілактики ЦМВЛ» досліджували за допомогою логістичної регресії, з дозою як постійною змінною (ППА і МбПП). Аналіз був повторений з виключеними учасниками, які не завершили дослідження (ППА).

	• Взаємозв'язок між дозою і відповіддю з точки зору часу до «неефективності профілактики ЦМВЛ» був досліджений за допомогою логрангового критерію для визначення тенденції (ППА). • Передбачені моделлю параметри експозиції при рівноважній концентрації, такі як Css, Cmax, Cmin і площа під кривою залежності концентрація-час протягом інтервалу дозування (AUC (0-τ)) розраховувалися з оцінок параметрів POSTHOC в рамках фінальної програми NONMEM® для коваріантної моделі нелінійного моделювання зі змішаними ефектами (ICON, Hanover MD). Взаємозв'язок між прогнозованою моделлю експозицією летермовіра (при рівноважній концентрації) і первинними кінцевими точками (частота і час до настання «неефективності профілактики ЦМВЛ»), а також кінцевими точками безпеки була оцінена з використанням статистичних моделей.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти чоловічої або жіночої статі будь-якої етнічної приналежності в віці ≥18 років в день надання інформованої згоди.
20. Результати ефективності	Після 84-денного періоду лікування частота випадків неефективності профілактики ЦМВЛ (визначається як всі пацієнти, у яких розвинулася системна виявлювана реплікація ЦМВЛ і / або захворювання ЦМВЛ органів-мішеней, або які припинили лікування до 84-го дня з інших причин [НЯ, смерть, недотримання протоколу, відкликання згоди або інше]), очевидно, знижувалася в групах зі збільшенням дози летермовіра (48,5%, 32,3% і 29,4% пацієнтів в групах 60, 120 і 240 мг/добу, відповідно), і була найвищою в групі плацебо (63,6% пацієнтів). При порівнянні груп активного лікування з плацебо статистично значуще зниження частоти неефективності профілактики ЦМВЛ спостерігалося в групах 120 мг/добу летермовіра (p = 0,014) і 240 мг/добу летермовіра (p = 0,007). Аналіз чутливості в МБПП показав статистично значуще зниження частоти неефективності профілактики ЦМВЛ в групі летермовіра 240 мг/добу (p = 0,019). Аналогічні результати спостерігалися, коли учасники, що не завершили курс лікування з причин, не пов'язаних з профілактикою, були виключені з аналізу (p = 0,046 і p = 0,001 в групах 120 і 240 мг/добу летермовіра відповідно, хоча межа статистично значуща для групи летермовіра 120 мг/добу), а також при контролі для впливу центру (p <0,001 і p <0,001, відповідно) і країни (p = 0,011 і p = 0,005, відповідно).

Аналіз частоти неефективності профілактики ЦМВЛ за 84-денний період лікування (учасники, що не завершили дослідження, відносяться до неефективності лікування; ППА)

	Летермовір 60 мг/доба N = 33	Летермовір 120 мг/доба N =31	Летермовір 240 мг/доба N =34	Плацебо N = 33
Вірусологічна невдача, n (%)				
Так [a]	16 (48,5)	10 (32,3)	10 (29,4)	21 (63,6)
Неефективність профілактики ЦМВЛ	7 (21,2)	6 (19,4)	2 <5,9)	12 (36,4)
Інші припинення участі	9 (27,3)	4 (12,9)	8 (23,5)	9 (27,3)
Ні	17 (51,5)	21 (67,7)	24 (70,6)	12 (36,4)
Відношення шансів (ДІ 95%) [b]	0,538 (0,179, 1,603)	0272 (0,085, 0,857)	0,238 (0,075, 0,739)	
p-величина [c]	0,321	0,014	0,007	

Скорочення: ЦМВЛ = цитомегаловірус людини; ДІ = довірчий інтервал.
[a] Вірусологічна невдача була визначена як всі пацієнти, у яких розвинулася системна виявлювана реплікація ЦМВЛ, розвинулося захворювання органів-мішеней ЦМВЛ або які припинили лікування до 84-го дня з інших причин (НЯ, смерть, недотримання протоколу, відкликання згоди або інші).
[b] Активна доза в порівнянні з плацебо.
[c] Точний критерій Фішера активної дози в порівнянні з плацебо.
Примітка: для аналізу пацієнти, які достроково припинили лікування без явищ, були зараховані в категорію «так».

Пацієнт X з групи, яка приймає 240 мг/добу, мав причину для припинення прийому досліджуваного лікування у вигляді побічного ефекту (ШК-РТПГ); тим не менш, цей пацієнт відповідав критеріям системної виявлюваної реплікації ЦМВЛ до припинення лікування і, отже, був віднесений до істинної вірусологічної невдачі. Пацієнти X1 в групі 240 мг/добу і X2 в групі плацебо припинили приймати досліджувані препарати через початок прийому альтернативних препаратів проти ЦМВЛ; однак вони не відповідали критеріям системної виявлюваної реплікації ЦМВЛ, і тому були зараховані в інші припинення участі.

Аналіз чутливості частоти неефективності профілактики ЦМВЛ в ППА показав статистично значуще зниження цієї частоти між групами летермовіра 240 мг / добу і плацебо з пацієнтами, які не завершили дослідження з інших причин, ніж неефективність профілактики, виключеними з аналізу (5,9% в порівнянні з 36, 4%, відповідно; p = 0,003).

Коли визначення неефективності профілактики ЦМВЛ було змінено на «2 зразки крові позитивні на ЦМВЛ в місцевій лабораторії або центральної лабораторії в будь-який момент часу без проміжного негативного зразка, що призвело до призначення альтернативного антивірусного препарату проти ЦМВЛ протягом 9 днів з моменту відбору останнього зразка, і при застосуванні досліджуваного ліки протягом як мінімум 7 днів до явища позитивної реплікації ЦМВЛ », частота неефективності профілактики ЦМВЛ стала статистично значуще нижче в групі летермовіра 240 мг/добу в порівнянні з плацебо (0% в порівнянні з 33,3%; p = 0,004).

Слід зазначити, що аналіз чутливості частоти неефективності профілактики ЦМВЛ у пацієнтів, які отримували лікування протягом як мінімум 7 днів до явища позитивної реплікації ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування (пацієнти, що не завершили дослідження, виключені, ППА), показав статистично значуща відмінність (p = 0,019) між 60 мг 1 раз на добу і 240 мг 1 раз на добу, хоча дослідження не мало статистичної потужності для цього попарного порівняння між групами активного лікування.

Аналіз часу до початку неефективності профілактики ЦМВЛ показав, що зменшення часу до початку неефективності профілактики ЦМВЛ було статистично значущим для групи летермовіра 240 мг/добу (p = 0,002) в порівнянні з плацебо.

Тому вважалося малоймовірним, що спостережувана відмінність була пов'язана зі збігом випадкової вибірки, і була відкинута нульова гіпотеза про те, що групи летермовіра 240 мг/добу і плацебо мали ідентичні характеристики часу до явища. Результати були підтверджені аналізом чутливості, по-перше, при визначенні невдачі як «2 зразка крові на ЦМВЛ дали позитивний результат в місцевій лабораторії або центральної лабораторії в будь-який момент часу без проміжного негативного зразка, що призвело до призначення альтернативного антивірусного препарату проти ЦМВЛ протягом 9 днів після останнього зразка» (p = 0,003) і, по-друге, при включенні тільки тих пацієнтів, які лікувалися не менше 7 днів до явища позитивної реплікації ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування (p = 0,004). Слід зазначити, що аналіз чутливості часу до початку неефективності профілактики ЦМВЛ для пацієнтів, які отримували лікування протягом не менше 7 днів до явища позитивної реплікації ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування (пацієнти, що не завершили дослідження, виключені, ППА), показав статистично значущу різницю (p = 0,022) між 60 мг 1 раз на добу і 240 мг 1 раз на добу, хоча дослідження не мало статистичної потужності для цього попарного порівняння між групами активного лікування.

Аналіз часу до настання неефективності профілактики ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування (ППА)

	Летермовір 60 мг/доба N = 33	Летермовір 120 мг/доба N = 31	Летермовір 240 мг/доба N=34	Плацебо N = 33
Термін (дні) до настання неефективності профілактики ЦМВЛ, n (%)				
Пацієнти, яких оцінювали	33	31	34	33
Кількість (%) з явищами	7 (21,2)	6 (19,4)	2 (5,9)	12 (36,4)
Кількість (%) підданих цензурі	26 (78,8)	25 (80,6)	32 (94,1)	21 (63,6)
Медіана КМ (95% ДІ)	НО	НО	НО	НО
Мін - Макс	1-85	1-86	1-88	1-85
Мін - Макс (пацієнти з явищами)	1-42	1-15	1-8	1-21
p-величина *	0,148	0,126	0,002	

Скорочення: ДІ = довірчий інтервал; ЦМВЛ = цитомегаловірус людини; КМ = Каплан-Мейер, НО = не піддається обчисленню.

	Примітка: час до настання явища було розраховано з дати рандомізації, тому було можливо, що час до настання явища становив понад 84 днів. [a] Попарне порівняння активної дози з плацебо, логранговий критерій. Щоб відповідати визначенню первинної кінцевої точки ефективності, неефективності профілактики ЦМВЛ, пацієнти повинні були або мати системно виявлювану реплікацію ЦМВЛ, або захворювання органа-мішені, або припинити лікування до 84-го дня з інших причин. Частота і час початку систематично виявлюваної реплікації ЦМВЛ, а також частота припинення приймання досліджуваного препарату відповідали результатами первинного аналізу ефективності; час до припинення приймання досліджуваного препарату був статистично значуще довший в групах летермовіра 120 і 240 мг/добу (p = 0,014 і p = 0,006, відповідно) в порівнянні з плацебо. Не було зареєстровано жодного пацієнта із захворюванням ЦМВЛ тільки органів-мішеней. Один пацієнт мав захворювання ЦМВЛ органів-мішеней, тобто, ЦМВ синдром з системно виявлюваною реплікацією ЦМВЛ, лихоманкою і нейтропенією в групі летермовіра в дозі 120 мг/добу. Аналіз чутливості, що оцінює взаємозв'язок між дозою летермовіра і частотою неефективності профілактики ЦМВЛ протягом 84-денного періоду лікування при стратифікації пацієнтів за тим, чи приймали вони циклоспорин, такролімус або інший імунодепресант, показав, що на результати не вплинуло те, який імунодепресанти застосовувався; КМГ аналіз показав статистично значуще меншу частоту неефективності профілактики ЦМВЛ в групах летермовіра 120 мг/добу (32,3%; p = 0,006) і 240 мг/добу (29,4%; p = 0,005) в порівнянні з плацебо (63,6 %). Обидві первинні кінцеві точки ефективності (частота і час до початку неефективності профілактики ЦМВЛ) як в ППА, так і в МбПП продемонстрували статистично значущу ефективність летермовіра в дозі 240 мг/добу, що підтверджено всіма аналізами чутливості. Статистично значуща ефективність летермовіра в дозі 120 мг/добу також спостерігалася відносно частоти неефективності профілактики ЦМВЛ в ППА, що було підтверджено деякими аналізами чутливості цієї первинної кінцевої точки (наприклад, учасники, що не завершили дослідження, були виключені). Ймовірності для частоти і часу початку неефективності профілактики ЦМВЛ були статистично значимо пов'язані з експозицією летермовіра, хоча ймовірність була приблизно на 10-29% нижче при подвоєнні експозиції летермовіра.

	Фармакокінетичні результати: ФК летермовіра, що застосовується для профілактики реплікації ЦМВЛ у реципієнтів з трансплантованими КПКЛ, з ризиком розвитку реплікації ЦМВЛ і, отже, захворювання, найкраще описується 1-компартментного моделлю з лінійної абсорбцією і елімінацією. Кінцева базова модель являла собою 1-компартментну модель з абсорбцією і елімінацією першого порядку і BSV по кліренсу, об'єму розподілу та відносній біодоступності. Були 2 пропорційні залишкові помилки; 1 для серійних зразків, і 1 - для мінімальних зразків і зразків подальшого спостереження. В під час коваріантного аналізу було виявлено, що циклоспорин значно впливає на кліренс летермовіра, і він був включений в остаточну коваріантну модель. Кліренс летермовіра знизився на 43% при одночасному прийманні летермовіра з циклоспорином. Інші коваріати не виявилися статистично значущими. Після перорального приймання твердої лікарської форми для перорального приймання летермовір всмоктується з часом досягнення максимальної концентрації в плазмі (tmax) близько 1,5 годин незалежно від дози летермовіра. Після Cmax концентрації летермовіра знижуються, очевидно, моноекспоненційно. Аналіз пропорційності дозі фармакокінетичних параметрів летермовіра показав, що середня прогнозована пікова (Cmax) і загальна (AUC (0-T)) експозиція летермовіра збільшувалася пропорційно дозі для доз від 60 до 240 мг (демонструється оцінкою нахилу, близькою до 1). Однак широкий довірчий інтервал для оцінок нахилу через високу BSV цих параметрів не дозволяє зробити остаточні статистичні висновки про пропорційність дозі.
21. Результати безпеки	Всі пацієнти в групі летермовіра 240 мг/добу і групі плацебо, а також більшість пацієнтів в групах летермовіра 60 і 120 мг/добу (31 [93,9%] і 30 [96,8%] пацієнтів, відповідно) повідомили як мінімум про 1 НЯ. Більшість НЯ були викликані лікуванням (всі пацієнти в групах летермовіра 240 мг/добу і плацебо, а також 31 [93,9%] і 29 [93,5%] пацієнтів в групах летермовіра 60 і 120 мг/добу, відповідно). Небажані явища, викликані лікуванням (ВЛНЯ), були зареєстровані у більшості пацієнтів під час дослідження (907 явищ у 95,9% пацієнтів, які отримували летермовір, і 238 явищ у 100% пацієнтів, які отримували плацебо).

	На рівні системно-органного класу найбільш частими ВЛНЯ були шлунково-кишкові розлади (162 явища були зареєстровані у 66,3% пацієнтів, які отримували летермовір, і 52 явища були зареєстровані у 60,6% пацієнтів, які отримували плацебо; в основному діарея, нудота і блювота), а також інфекції та інвазії (91 явище зареєстроване у 59,2% пацієнтів, які отримували летермовір, і 35 явищ - у 75,8% пацієнтів, які отримували плацебо; в основному інфекція ЦМВ). Менша частина з них була визнана дослідником можливо, умовно або визначено пов'язаними з досліджуваним препаратом (58 явищ у 17,3% пацієнтів, які отримували летермовір, і 20 явищ у 33,3% пацієнтів, які отримували плацебо). У всіх групах летермовіра спостерігалося зниження процентної частки пацієнтів із зв'язаними ВЛНЯ з 33,3% в групі 60 мг/добу до 5,9% в групі 240 мг/добу. Більшість зареєстрованих ВЛНЯ були легкими або помірними; 23,5% пацієнтів, які отримували летермовір, і 30,3% пацієнтів, які отримували плацебо, мали важкі ВЛНЯ. Викликані лікуванням НЯ, що призводять до остаточного припинення прийому досліджуваних препаратів, були зареєстровані у більш високого відсотка пацієнтів, які отримували плацебо (57,6%) в порівнянні з летермовіром (25,5%). Найбільш часто реєстрованими ВЛНЯ, що призвели до припинення прийому досліджуваних препаратів, були інфекції та інвазії, про які повідомлялося у 15,2%, 19,4% і 8,8% пацієнтів у групах 60, 120 і 240 мг/добу летермовіра, відповідно, в порівнянні з 39,4% пацієнтів в групі плацебо. Підтверджуючи аналіз ефективності, який продемонстрував значне зниження неефективності профілактики ЦМВЛ в групах з дозою летермовіра 120 і 240 мг в порівнянні з плацебо протягом 84-денного періоду лікування, ВЛНЯ інфекції ЦМВ спостерігались у меншої кількості пацієнтів, які отримували лікування летермовіром, в порівнянні з плацебо (17,3% і 33,3% відповідно). Крім того, в групі плацебо більше пацієнтів припинили приймання досліджуваних препаратів після ВЛНЯ, викликаних ЦМВ інфекцією, ніж в комбінованій групі летермовіра (30,3% і 13,3% пацієнтів, відповідно). У групі плацебо був зареєстрований дещо вищий відсоток пацієнтів з виниклими в зв'язку з лікуванням серйозними НЯ (ВЛСНЯ) (36,4%) в порівнянні з пацієнтами, які отримували летермовір (30,6%).

	Серйозні НЯ, які виникли під час лікування, призвели до остаточного припинення приймання досліджуваних препаратів у 15,2% пацієнтів в групі плацебо в порівнянні з 6,1% пацієнтів, які отримували летермовір. **Огляд НЯ, що виникають під час лікування (МБ)**

	Летермовір 60 мг/доба N=33	Летермовір 120 мг/доба N=31	Летермовір 240 мг/доба N=34	Летермовір Загальне лікування N=98	Плацебо N= 33
Кількість пацієнтів з припаймні 1, n (%)					
ВЛНЯ	31 (93,9)	29 (93,5)	34 (100)	94 (95,9)	33 (100)
ВЛСНЯ	9 (27,3)	12 (38,7)	9 (26,5)	30 (30,6)	12 (36,4)
ВЛНЯ, що призвело до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату	9 (27,3)	9 (29,0)	7 (20,6)	25 (25,5)	19 (57,6)
ВЛСНЯ, що призвело до остаточного припинення прийому досліджуваного препарату	2 (6,1)	2 (6,5)	2 (5,9)	6 (6,1)	5 (15,2)
ВЛНЯ, що призвело до смерті	2 (6,1)	0	1 (2,9)	3(3,1)	1 (3,0)
ВЛС НЯ, що призвело до смерті	2 (6,1)	0	1 (2,9)	3(3,1)	1 (3,0)
Важке ВЛНЯ	8 (24,2)	9 (29,0)	6 (17,6)	23 (23,5)	10 (30,3)
Можливо, умовно або точно пов'язане ВЛНЯ	11 (33,3)	4 (12,9)	2 (5,9)	17 (17,3)	11 (33,3)

Скорочення: ВЛНЯ = небажане явище, викликане лікуванням; ВЛСНЯ = серйозне небажане явище, викликане лікуванням.

Примітка: небажані явища, викликані лікуванням, визначалися як ті небажані явища, які почалися або посилилися під час або після початку прийому досліджуваного препарату і протягом 7 днів після прийому його останньої дози. Відсоткова частка заснована на кількості пацієнтів в кожній групі лікування.

Статистично значущих відмінностей між групами лікування за частотою ЗАЗ в лабораторних параметрах або основних фізіологічних показниках не виявлено.
Результати електрокардіограми вказують на відсутність релевантних електрокардіографічних ефектів, включаючи QT / QTcF, для летермовіра в дозі до 240 мг один раз на добу.
В цілому летермовір безпечний і добре переноситься, не викликає проблем безпеки і має профіль НЯ, який, у всякому разі, можна порівняти з плацебо.

22. Висновок (заключення)	Результати цього дослідження фази 2 підтримують розробку летермовіра в програмі фази 3, щоб додатково продемонструвати потенціал летермовіра в якості профілактики реплікації ЦМВЛ і, отже, захворювання: • Летермовір ефективний в дозах 120 і 240 мг 1 раз на добу, демонструючи статистично значущі результати ефективності з точки зору частоти і часу до настання «неефективності профілактики ЦМВЛ» протягом 84-денного періоду лікування. • Аналіз ППА і МбПП, а також весь аналіз чутливості показав, що летермовір в дозі 240 мг 1 раз на добу має високу і стабільну ефективність.

	• Летермовір безпечний, без будь-яких доказів проблем безпеки в будь-якій групі дозування. • ФК летермовіра, що застосовується для профілактики реплікації ЦМВЛ у реципієнтів з трансплантованими КПКЛ з ризиком розвитку реплікації ЦМВЛ і, отже, захворювання, найкраще описується 1-компартментною моделлю з лінійної абсорбцією і елімінацією. • Після введення твердої пероральної лікарської форми летермовір всмоктується з tmax приблизно 1,5 години, незалежно від дози летермовіра. Після Cmax концентрація летермовіра, очевидно, моноекспоненційно знижується. • Експозиція летермовіра, мабуть, пропорційна дозі в діапазоні доз від 60 до 240 мг 1 раз на добу у пацієнтів з КПКЛ, хоча широкі ДІ не дозволяють зробити остаточних висновків про пропорційність дозі. • Циклоспорин виявив статистично значимий вплив на кліренс летермовіра, при цьому кліренс був на 43% нижче, коли пацієнти одночасно приймали циклоспорин. • На підставі узгоджених даних про ефективність, отриманих у всіх аналізах, і сприятливого загального профілю безпеки, може бути запропонована доза летермовіра 240 мг один раз на добу.

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)

«МСД УКРАЇНА»

(підпис)

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