

Цілями дослідження були оцінити ефекти досліджуваного препарату CD5789 у формі крему на частоту розвитку та морфологію клітин внаслідок щоденного застосування на шкірі мишей лінії CD1 протягом 104 тижнів поспіль.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Дослідження проводили відповідно до такого дизайну:

Група/Лікування	Теоретичний обсяг дози (мл/кг/день)	Концентрація препарату (%)	Рівень дози (мг/кг/день)	Кількість тварин			
				Основне дослідження		Дослідження на сателітних тваринах	
				Самці	Самиці	Самці	Самиці
1. Контроль (вода)	2	0	0	60	60	6	6
2. Плацебо I	2	0	0	60	60	6	6
3. Низька доза	2	0,001	0,02	60	60	15	15
4. Проміжна доза ^(a)	2	0,0025	0,05	60	60	15	15
5. Висока доза ^(a)	2	0,005	0,1	60	60	15	15
6. Плацебо II	2	0	0	60	60	6	6
7. Ультранизька доза ^(a)	2	0,0005 ^(b)	0,01	60	60	15	15

Примітка: Для дотримання рекомендацій FDA, тварини 4 та 5 групи в основному дослідженні були передчасно вбиті на 22-ому тижні без гістологічних досліджень, а 4 та 5 групи сателітних тварин були утилізовані без забору крові.

^(a) Після передчасної евтаназії основних та сателітних тварин в 4 та 5 групи на прохання Спонсора дотримувались вимог FDA рекомендацій та за погодженням з директором дослідження було прийнято рішення додати дві нові групи (групи тварин 6 та 7) у дослідження у період з 24 по 26 жовтня 2012 року.

^(b) За результатами аналізу складу серії 12.01774 для препарату CD5789 0,0005% КРЕМ, фактична концентрація цієї речовини становила 0,00035% замість 0,0005%. На прохання Спонсора, тварини групи 7 отримували цей препарат (перший день лікування 24 жовтня 2012 р.) до 18 грудня 2012 р. (8-й тиждень). Потім тваринам 7 групи наносили CD5789 0,0005% КРЕМ серії 12.02481, концентрація якого становить 0,0005%.

Тварини групи 1 (контроль) отримували лікування точно у такий же спосіб, що і плацебо або тварини в групі застосування досліджуваного препарату, і отримували воду для ін'єкцій шляхом нанесення на шкіру. Тварини групи 2 та 6 (плацебо) отримували плацебо (крем-плацебо CD 5789) шляхом нанесення на шкіру. Через 26 тижнів лікування у сателітних тварин брали зразки крові для токсикокінетичної оцінки. Їм наносили препарат до 26-го тижня у тих же дозах, що і основним досліджуваним тваринам. Після кожного забору крові на 27-ому тижні сателітні тварини піддавали евтаназії без розтину.

Препарат наносили на ділянки шкіри розміром приблизно 2 x 3 см, що відповідає щонайменше 10% загальної площі поверхні тіла від лопатки до поперекової області, з видаленням волосся перед нанесенням і, якщо необхідно, протягом періоду лікування. Місця нанесення не покривали пов'язкою, а матеріали наносили в обсязі 2 мл/кг/добу. Місця нанесення щотижня промивали та сушили приблизно через 6 годин після нанесення.

Перевірку рівня захворюваності/смертності проводили щонайменше двічі на день. Клінічні обстеження проводили щодня. Повне клінічне обстеження виконували один раз кожні 4 тижні до 25-го тижня, а потім один раз на тиждень. Реєстрували детальну інформацію стосовно видимих або відчутних мас. Місцеву стерпність на місцях нанесення обстежували один раз на тиждень до 13-го тижня, а потім щомісяця. Масу тіла окремих тварин реєстрували щотижня до 16-го тижня, а потім один раз кожні 4 тижні до 104/105-го тижня. Споживання їжі вимірювали щотижня для кожної клітки тварин протягом 16 тижнів, а потім протягом одного тижня через кожні 4 тижні до 104/105-го тижня. Перед розтином в усіх тварин основної групи, що вижили, та передчасно вбитих тварин брали одну краплю крові для приготування мазка крові.

Усіх тварин основної групи, які загинули під час дослідження, піддавали аутопсії. Тварин, що вижили, піддавали аутопсії в кінці дослідження (тижні 100

та 105). Зразки тканин фіксували та зберігали під час розтину всіх тварин. Проводили гістопатологічне дослідження відібраних тканин від усіх тварин групи 1 (контроль водою), 2 (плацебо), 3 (низька доза), 6 (плацебо) та 7 (ультранизька доза), яких піддавали евтаназії в кінці дослідження, робили розтин умираючих тварин (або вбитих з етичних міркувань) або тварин, виявлених мертвими, а також всіх макроскопічних порушень, мас та вузлів.

Починаючи з 14-го тижня, у тварин, які отримували препарат CD5789 у формі крему 0,0025% та 0,005%, виникали важкі ураження шкіри. Для дотримання рекомендацій FDA всіх тварин, яким застосовували препарат CD5789 у формі крему 0,0025% та 0,005%, піддавали евтаназії на 22-му тижні без проведення гістопатологічного дослідження, враховуючи, що такі рівні дози не допускалися протягом 104-тижневого дерматологічного дослідження на мишах. Крім того, застосування препарату в двох додаткових групах (нова група плацебо та група застосування ультранизької дози препарату CD5789 в концентрації 0,0005%) розпочалося за тих самих експериментальних умов, описаних вище.

ВИСНОВОК:

Застосування препарату CD5789 у формі крему в концентрації 0,0005% та 0,001%, що відповідає дозам 0,01 та 0,02 мг/кг/день, протягом двох років на шкірі швейцарських мишей лінії CD1 не викликало жодного збільшення частоти первинних або метастатичних новоутворень.

В обох групах лікування відзначалася підвищена частота утворення виразок/кірок та лущення обробленої шкіри. Ці зміни були більш серйозними у самців, що призвело до збільшення кількості тварин, що вмирають, та передчасної евтаназії більшості тварин з етичних міркувань. Ці ураження на обробленій шкірі корелюють з мікроскопічними даними (у вигляді струпа/виразки та гіперплазії/гіперкератозу епідермісу).

В обох концентраціях токсикокінетична оцінка після 26 тижнів лікування показала, що тварини зазнали впливу CD5789. Значення AUC_{0-24год} під час застосування концентрації 0,001% (0,02 мг/кг/добу) становило 8,64 та 10,5 нг.год/мл у самців та самиць, відповідно.

Вищі досліджувані концентрації 0,0025% та 0,005% (0,05 та 0,1 мг/кг/день відповідно) не переносилися. Вони викликали серйозні ураження шкіри на оброблених ділянках з 14-го тижня лікування, що призвело до передчасної евтаназії тварин цих груп.

75. RDS.03.SRE.12846 - CD5789 104-тижневе дослідження пероральної (через зонд) канцерогенності на щурах лінії Вістар.

МЕТА:

Цілями дослідження були оцінити ефекти досліджуваного препарату CD5789 на частоту та морфологію пухлин після щоденного перорального (через зонд) застосування у щурів лінії Віста протягом 104 тижнів поспіль.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Дослідження проводили відповідно до такого дизайну:

Група/Лікування	Обсяг дози (мл/кг/день)	Концентрація дози (мг/мл)		Рівень дози (мг/кг/день)		Кількість тварин			
		Самці	Самиці	Самці	Самиці	Основне дослідження		Сателітні тварини	
						Самці	Самиці	Самці	Самиці
1. Контроль	2	0	0	0	0	60	60	6	6
2. Низька доза	2	0,05	0,025	0,1	0,05	60	60	0	9
3. Проміжна доза	2	0,15	0,05	0,3	0,1	60	60	0	9
4. Висока доза	2	0,375	0,1	0,75	0,2	60	60	9	9

Тваринам групи 1 (контроль) вводили розчинник [0,5% (м/об) карбоксиметилцелюлози (300-600 сантипуаз у 2%) та 0,1% (м/об) Твін 80 у воді для ін'єкцій]. Сателітні тварини були призначені для забору крові для

	<p>токсикокінетичної оцінки на 27-му тижні. Їм застосовували препарат протягом 26 тижнів у тих же дозах, що і основним досліджуваним тваринам. Після останнього забору крові на 27-ому тижні сателітних тварин піддавали евтаназії без розтину</p> <p>Перевірку рівня захворюваності/смертності проводили щонайменше двічі на день. Клінічні обстеження проводили щодня. Повне клінічне обстеження виконували один раз кожні 4 тижні до 25-го тижня, а потім один раз на тиждень. Реєстрували детальну інформацію стосовно видимих або відчутних мас. Масу тіла окремих тварин реєстрували щотижня до 16-го тижня та потім один раз кожні 4 тижні протягом 104 тижнів. Споживання їжі вимірювали щотижня для кожної клітки тварин протягом 16 тижнів, потім протягом одного тижня кожні 4 тижні протягом 104 тижнів.</p> <p>Усіх тварин основної групи, які загинули або були вбиті з етичних міркувань або вмирили під час дослідження, піддавали аутопсії. Тварин, що вижили, піддавали аутопсії в кінці дослідження (тижні 105 та 107). Зразки тканин фіксували та зберігали для всіх тварин. Проводили гістопатологічне дослідження відібраних тканин від усіх тварин контрольної групи та групи застосування високих доз, яких піддавали евтаназії в кінці дослідження, робили розтин умираючих тварин (або вбитих з етичних міркувань) або тварин, виявлених мертвими, а також всіх макроскопічних порушень, мас та вузлів.</p> <p>ВИСНОВОК: У визначених експериментальних умовах дослідження щоденне застосування препарату CD5789 у щурів лінії Вістар в дозі 0,1, 0,3 або 0,75 мг/кг/добу у самців або 0,05, 0,1, 0,2 мг/кг/день у самиць протягом 104 тижнів не викликають будь-якого впливу на частоту та морфологію пухлин. Лікування призвело до дозозалежного дещо нижчого приросту маси тіла від 0,3 мг/кг/добу у самців та від 0,1 мг/кг/день у самиць.</p> <p>Застосування препарату у високій дозі 0,75 мг/кг/добу (самці) та 0,2 мг/кг/день (самиці) викликало непухлинні зміни у шлунку, стегновій/гомільковій кістках та шкірі. У групах застосуванні проміжної дози, самців та самиць, а також у самців групи застосування низьких доз відзначалися лише зміни шкіри. Токсикокінетична оцінка через 26 тижнів лікування показала, що тварини, які отримували препарат CD5789, зазнавали впливу CD5789. Значення AUC_{0-24год} становило 68,4 та 174 нг.год/мл у самців та самиць у високих дозах, відповідно.</p>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>76. RDS.03.SRE.12759 - CD5789 Дослідження токсичності перорального (через зонд) застосування на репродуктивну щурів (Сегмент I).</p> <p>МЕТА: Цілями дослідження були оцінити ефекти препарату CD5789 на функцію статевих залоз, шлюбну поведінку та репродуктивну функцію у щурів лінії Вістар під час введення препарату під час гаметогенезу, спарювання та на ранніх термінах вагітності.</p> <p>МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:</p>

	<p>Досліджуваний препарат, CD5789, вводили перорально через зонд у дозах (самці/самиці) 0,1/0,05, 0,5/0,1 та 0,75/0,2 мг/кг/день 3 групам по 20 самців та 20 самиць щурів лінії Вістар. Самцям препарат вводили протягом чотирьох тижнів, а самицям – протягом двох тижнів перед спарюванням. Потім лікування продовжувалося протягом усього періоду спарювання і аж до розтину у самців або до 7-го дня вагітності включно у самиць. В четвертій групі вводили розчинник (0,5% карбоксиметилцелюлози та 0,1% Твін 80 у воді для ін'єкцій) в тому ж обсязі дози (2 мл/кг).</p> <p>Клінічний стан та масу тіла всіх тварин контролювали протягом усього дослідження. Обсяг споживання їжі вимірювали протягом передшлюбного періоду для самців та самиць та під час виношування плоду для самиць. Самців вбивали приблизно через 8 тижнів лікування (після завершення кесаревого розтину) та передавали на розтин. Яєчка та епідидиміди зважували та проводили автоматичний аналіз сперматозоїдів. Заплідненим самицям проводили кесарів розтин на 13-й день вагітності для дослідження їх вмісту матки. Під час розтину самиць досліджували макроскопічно та реєстрували параметри потомства. Також зважували яєчники самиць. Відібрані репродуктивні органи у самців та самиць фіксували та зберігали у відповідних фіксуючих розчинах під час розтину.</p> <p>ВИСНОВОК: Після перорального застосування (через зонд) препарату CD5789 в дозах 0,1/0,05, 0,5/0,1 або 0,75/0,2 мг/кг/день (самці/самиці) у щурів лінії Вістар не було виявлено впливу лікування на параметри спарювання або фертильності, а також відсутні несприятливі макроскопічні зміни або зміни ваги, пов'язані з репродуктивними органами. Максимальна доза, при якій не виникає видимих небажаних явищ (NOAEL), для функції статевих залоз, шлюбної поведінки та репродуктивної функції у самців становить 0,75 мг/кг/добу. NOAEL для функцій статевих залоз, шлюбної поведінки, репродуктивної функції та ранніх термінів вагітності у самиць становив 0,2 мг/кг/добу.</p>
ембріотоксичність	<p>77. RDS.03.SRE.12516 - Ембріофетальна токсичність препарату CD5789, дослідження визначення діапазону доз, введених перорально (через зонд) у вагітних щурів.</p> <p>МЕТА: Цілями попереднього дослідження було надати інформацію для вибору відповідних рівнів дози для подальшого дослідження ембріофетальної токсичності у щурів під час застосування препарату CD5789.</p> <p>МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ: Препарат CD5789 вводили один раз на день через зонд у дозах 0,03, 0,10, 0,30 та 1,00 мг/кг/добу групам із 6 спарених самиць щурів лінії Спрег-Дуулі з 6 по 17 день вагітності включно. В п'ятій групі з 6 спарених щурів вводили розчинник, 0,5% КМЦ (м/об) з 0,01% (м/м) Твін 80, яка служила контролем. Протягом всього дослідження контролювали клінічний стан, масу тіла та обсяг споживання їжі матерів. Самицям проводили кесарів розтин на 20-й день вагітності. Під час розтину самок зважували, досліджували макроскопічно, зважували нирки та матку. Параметри потомства реєстрували, а всі плоди зважували, встановлювали стать та оглядали на наявність зовнішніх вад. Відібрані органи/тканини матерів зберігали. Було проведено гістологічне обстеження шлунку та нирок у всіх дорослих самиць. Для токсикокінетичної оцінки плазми у 6 сателітних самиць в кожній групі у певні моменти часу на 6-й та 17-й дні вагітності відбирали зразки крові.</p> <p>ВИСНОВОК: Після багаторазового перорального введення значення $AUC_{0-24\text{год}}$ для кожної дози в кінці періоду дозування (GD17) було в 2 – 2,5 рази вище, ніж після першого введення (GD6), що свідчить про певний ступінь накопичення</p>

препарату CD5789. Незважаючи на відсутність смертності, лікування в дозі 1,00 мг/кг/добу було максимальною допустимою дозою через помітне погіршення клінічного стану самиць протягом останнього тижня вагітності з явним зниженням приросту маси тіла матері та обсягу споживання їжі. Мікроскопічні зміни, пов'язані з лікуванням, які, в основному включаючи акантоз/гіперкератоз, також спостерігалися в не залозистій частині шлунку під час застосування такої дози. Ембріофетальна токсичність також була обмежена групою застосування високих доз і включала помітно менший середній розмір живого потомства через велику післяімплантаційну втрату та меншу середню масу плоду, порівняно з контрольною групою. Тератогенний потенціал препарату CD5789 був чітко продемонстрований у 100% наявних плодів у групі застосування високих доз, що представляли синдром множинних вад розвитку. Подібних результатів у групах застосування низьких доз не було, тому вважали, що максимальна токсична доза, при якій не спостерігалось видимих небажаних явищ (NOEL) як для матері, так і для ембріона та плода, дорівнює 0,30 мг/кг/добу. Рекомендується, щоб висока доза в наступному дослідженні внутрішньоутробного розвитку ембріона та плода не перевищувала 1,00 мг/кг/добу, щоб тяжкість реакції матері не посилювалася.

78. RDS.03.SRE.12521 - CD5789 Дослідження токсичності перорального (через зонд) застосування на репродуктивну функцію щурів (Сегмент II).

МЕТА:

Метою основного дослідження було оцінити вплив препарату CD5789 на стан матері, ембріональний та внутрішньоутробний розвиток щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Препарат CD5789 вводили один раз на день через зонд у дозах 0,03, 0,10, 0,30 та 1 мг/кг/добу групам з 25 спарених самиць щурів лінії Спрег-Доулі з 6 по 17 день вагітності включно. В п'ятій групі з 25 спарених самиць вводили аналогічний об'єм (5 мл/кг) плацебо, 0,5% (м/об) КМЦ з 0,01% Твін 80 (м/м) у воді для ін'єкцій, яка служила контролем. Сателітні групи з 6 спарених самок щурів лінії Спрег-Доулі отримували аналогічний режим дозування. Крім того, на 6-й та 17-й день вагітності препарат CD5789 поєднували з радіоактивно міченим препаратом [14C]-CD5789 в дозі 0,06, 0,20, 0,60 та 2,00 мкКі/кг/введення. Зразки крові відбирали у сателітних тварин у певні моменти часу на 6-й та 17-й день вагітності, а плазму готували до біоаналізу неміченого CD5789 методом ВЕРХ з детекцією ЕІР-МС-МС та [14C]-CD5789 з використанням прискорювальної мас-спектрометрії. Протягом всього дослідження контролювали клінічний стан, масу тіла та споживання їжі матері. Самицям проводили кесарів розтин на 20-й день вагітності. Під час розтину тварин досліджували макроскопічно, зважували матку та зважували всіх плодів, проводили статевий огляд та оглядали на наявність зовнішніх вад. Половину плодів оглядали внутрішньо перед обробкою для дослідження скелета. Решту плодів зберігали для фіксованого дослідження вісцерального вмісту за модифікованою методикою Вільсона-Барроу.

ВИСНОВОК:

Як для CD5789, так і для [14C]-CD5789, токсикокінетичні оцінки показали, що системний вплив був пропорційним дозі, демонструючи токсикокінетичну лінійність. Системний вплив був пропорційним рівням дози на 6-й та на 17-й день вагітності, доводячи, що повторне введення препаратів CD5789 не впливало на токсикокінетику. Перенесення препарату CD5789 у період з 6-го по 17-й день; виведення протягом дослідження як на 6-й день, так і на 17-й день вагітності було закінченим. Системного накопичення в діапазоні доз ні на 6-й, ні на 17-й день вагітності не спостерігалось.

Лікування в дозах 0,30 та 1 мг/кг/день з 6-го по 17-й день вагітності було пов'язане з явними наслідками для організму матері (головним чином

дозозалежне зниження середнього приросту маси тіла матері та обсягу споживання їжі). NOEL у матері становив 0,10 мг/кг/добу.

Лікування у дозі 1 мг/кг/добу було пов'язане з високою частотою загибелі ембріона та плоду та зниженням маси плода порівняно з контрольною групою. Також було доведено тератогенний потенціал препарату CD5789 під час застосування в дозі 0,30 та 1 мг/кг/добу з синдромом множинних зовнішніх, вісцеральних та/або скелетних вад. Також з лікуванням було пов'язано збільшення випадків менш серйозних вад та змін скелета в групі застосуванні дози 0,10 мг/кг/добу порівняно з контрольною групою.

Єдиними явними результатами, пов'язаними з лікуванням, у групі застосування дози 0,03 мг/кг/добу були збільшення частоти одностороннього чи двостороннього зачаткового 14-го ребра та неповне окостеніння 6-ї ребра груднини у порівнянні з контрольною групою. Ці незначні зміни, які присутні в хронологічних контрольних даних, вважалися такими, що не мають серйозних фізіологічних наслідків.

Тому NOAEL для ембріональної токсичності вважали дозу 0,03 мг/кг/добу (AUC_{0-24 год} 52,54 та 56,76 нг.год/мл на 6-й та 17-й день вагітності, відповідно). Аналіз плазми проводили без ферментативного гідролізу.

79. RDS.03.SRE.12517 - Ембріофетальна токсичність препарату CD5789, дослідження визначення діапазону доз, введених перорально (через зонд) у вагітних кроликів.

МЕТА:

Метою цього попереднього дослідження було надати інформацію щодо вибору відповідних рівнів дози для подальшого дослідження токсичності внутрішньоутробного ембріона та плоду у кроликів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Препарат CD5789 вводили один раз на день через зонд у дозах 0,01, 0,05, 0,25 та 1,00 мг/кг/добу групам із 6 спарених самок кроликів новозеландської породи з 6-го по 19-й день вагітності включно. В п'ятій групі з 6 спарених кроликів вводили плацебо, 0,5% (м/об) карбоксиметилцелюлози (КМЦ) з 0,01% (м/м) Твін 80), яка і служила контролем. Клінічний стан матері, масу тіла та обсяг споживання їжі контролювали протягом усього дослідження. Самицям проводили кесарів розтин на 29-й день вагітності. Під час аутопсії проводили макроскопічне дослідження самок, а також зважували нирки та матку. Реєстрували параметри потомства, зважували та досліджували плоди на наявність зовнішніх вад. Відібрані органи/тканини матері зберігали. Гістопатологічне дослідження шлунку та нирок проводили для всіх дорослих самок. Для токсикокінетичної оцінки плазми крові у всіх тварин у певні моменти часу на 6-й та 19-й день вагітності відбирали зразки крові.

ВИСНОВОК:

Вплив препарату спостерігався лише у 2-х найвищих дозах (0,25 та 1 мг/кг/добу). Системний вплив препарату CD5789 був низьким та збільшувався пропорційно дозі після одноразового або багаторазового перорального введення. Не було доказів накопичення препарату CD5789 після багаторазового введення. У жодній групі застосування препарату в дозах до 1,00 мг/кг включно не було очевидних доказів токсичності для організму матері або ембріона та плоду. Тому рекомендується досліджувати більш високі дози, щоб спробувати викликати відповідь організму матері на лікування CD5789.

80. RDS.03.SRE.12520 - CD5789 Дослідження токсичності перорального (через зонд) застосування на репродуктивну функцію кроликів (Сегмент II).

МЕТА:

Метою основного дослідження було оцінити вплив препарату CD5789 на внутрішньоутробний розвиток білих кроликів новозеландської породи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Планувалося вводити препарат CD5789 пероральним шляхом (через зонд) один раз на день у дозах 0,5, 5 та 50 мг/кг/день (групи 2, 3 та 4 відповідно) у групах по 22 спарені самиці білих кроликів новозеландської породи з 6-го по 19-й день вагітності включно. Через помітну реакцію організму матері, пов'язану з лікуванням, введення препарату було припинено на 14-й або 15-й день для групи застосування високих доз. Четверта група з 22 спарених кроликів отримувала аналогічний об'єм (5 мл/кг/день) контролю плацебо (0,5% (м/об) карбоксиметилцелюлози в суміші з 0,5% (м/м) Твін 80 у воді для ін'єкцій) та служила контролем (група 1). Сателітні групи по 4 спарені самиці новозеландських білих кроликів отримували аналогічний режим лікування. Крім того, на 6-й та 19-й день вагітності (14 день для групи застосування високих доз) препарат CD5789 поєднували з радіоактивно міченим досліджуваним зразком ([¹⁴C]-CD5789) у радіоактивних дозах 0,5, 5 та 50 мкКі/кг/введення. Зразки крові відбирали у тварин основного дослідження та у сателітних тварин у певні моменти часу на 6-й та 19-й день вагітності (або 14-й день для групи застосування високих доз), а плазму готували до біоаналізу препарату CD5789 методом ВЕРХ з детекцією РХ-МС/МС та біоаналізу [¹⁴C]-CD5789 з використанням прискорювальної мас-спектрометрії. Клінічний стан, масу тіла та обсяг споживання їжі контролювалися протягом усього дослідження. Самицям, що вижили, проводили кесарів розтин на 29-й день вагітності для дослідження вмісту матки, включаючи огляд плаценти, а також реєстрували параметри потомства. Під час розтину самиць досліджували макроскопічно та зважували живі плоди. Потім плоди досліджували на наявність зовнішніх та вісцеральних внутрішніх вад та проводили статеве дослідження. Голови приблизно половини плодів фіксували для внутрішнього вивчення шляхом послідовних розтинів. Випотрошені тушки всіх плодів обробляли для дослідження скелета.

ВИСНОВОК:

І для препарату CD5789 (з гідролізом або без нього), і для препарату [¹⁴C]-CD5789 токсикокінетика показала, що системний вплив був пропорційним дозі, демонструючи токсикокінетичну лінійність. Системний вплив був пропорційним відповідним рівням дози на 6-й та 19-й день (або 14-й день для ¹⁴C в дозі 50 мг/кг) вагітності, що свідчить про те, що повторне введення препарату CD5789 не впливає на токсикокінетику. Перенесення препарату CD5789 у період з 6-го по 19-й день (або 14-й день для ¹⁴C в дозі 50 мг/кг); виведення протягом дослідження як на 6-й день, так і на 19-й день вагітності було закінченим. Системного накопичення в діапазоні доз до 19-го дня вагітності не спостерігалося. Ферментативний гідроліз продемонстрував, що препарат CD5789 є висококон'югованим і що кон'югований метаболіт є основною речовиною, що циркулює у плазмі крові.

Застосування препарату CD5789 у вагітної кролиці в дозі 50 мг/кг/добу було вище максимально допустимої дози з рівнем смертності, помітним впливом на клінічний стан, зміну маси тіла та споживання їжі самками. У групі застосування низьких доз вплив лікування на організм матері не спостерігався. Тому NOEL токсичності для матері становила 5 мг/кг/добу. Лікування в дозі 50 мг/кг/добу було пов'язане з високою частотою ранньої ембріональної смерті; тільки у одній самиці був маленьке потомство (n = 2) життєздатних плодів в кінці вагітності. Обидва плода мали численні дефекти, пов'язані з лікуванням. Крім того, під час застосування препарату CD5789 в дозі 5 мг/кг/добу чітко спостерігався тератогенний потенціал, оскільки 15% плодів мали одну або кілька вад розвитку, переважно зміни скелета в нижньому відділі хребта, порівнянні зі змінами у групі застосування високої дози.

	<p>Відповідно до цих спостережень, менш серйозні результати, в основному, включали вади (скелету та/або зовнішні) хвоста у більш ніж 40% плодів. Єдиним явним висновком, пов'язаним з лікуванням, у групі застосування дози 0,5 мг/кг/добу спостерігалася дещо вища частота плодів із зігнутим хвостом (зазвичай це результат неправильно розташованого хвостового хребця) порівняно з одночасними даними про контроль та історичні дані. Вважали, що окремо ця незначна зміна не має великого фізіологічного значення. Тому NOAEL для ембріофетальної токсичності була встановлена на рівні 0,5 мг/кг/добу. Відповідна плазмова AUC_{0-24год} становила 6,36 та 10,44 нг.год/мл на 6-й та 19-й день вагітності відповідно, якщо аналіз проводили без ферментативного гідролізу та 337,26 та 829,68 нг.год/мл на 6-й та 19-й день вагітності, відповідно, якщо аналіз зразків плазми проводили з використанням ферментативного гідролізу.</p>
<p>пренатальна та постнатальна токсичність</p>	<p>81. RDS.03.SRE.12758 - CD5789 Дослідження пре- та постнатального розвитку при пероральному (через зонд) застосуванні препарату у щурів лінії Вістар (Сегмент III).</p> <p><u>МЕТА:</u> Цілями дослідження були оцінити ефектів досліджуваного препарату CD5789 на внутрішньоутробний та пері- і постнатальний розвиток у щурів лінії Вістар та подальші репродуктивні показники потомства.</p> <p><u>МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:</u> Трьом групам по 25 спарених самиць щурів лінії Вістар щоденно вводили 2 мл/кг/день досліджуваного препарату CD5789 перорально через зонд в дозах 0,01, 0,03 та 0,1 мг/кг/день з 6-го дня вагітності (тобто GD6) до 20-го дня після пологів (тобто PND20). Контрольній групі з 25 щурів вводили 2 мл/кг/добу плацебо [0,5% (м/об) карбоксиметилцелюлози (300-600 сантипуаз у 2 %) та 0,1 % (м/м) Твін 80 у воді для ін'єкцій]. Для токсикокінетичних вимірювань були додані сателітні тварини F0. Клінічний стан, масу тіла та обсяг споживання їжі самицями контролювали під час вагітності та лактації. Самицям дозволили народжувати. Оцінювали життєздатність перед відлученням, під час зростання та розвитку потомства F1. Розміри потомства F1 (включаючи сателітних тварин) були стандартизовані шляхом вибракування у PND4. Параметри потомства, включаючи кількість народжених дитинчат, виживання дитинчат та вагу дитинчат, були зареєстровані до PND21. Для формування покоління F1 з кожного потомства відбирали принаймні одного самця та одну самицю. Самиці та невибрані дитинчата піддавали аутопсії на PND21. Самиці F0 та невибране потомство F1 були передані на макроскопічне дослідження.</p> <p>Групи з 3 або 6 сателітних самиць F0 були відібрані на GD6 (перший день лікування) та на PND20 (останній день лікування) через 1, 2, 4, 8 та 24 години після введення дози для визначення концентрації досліджуваної речовини в плазмі матері. Для визначення концентрації досліджуваного препарату в плазмі плоду на PND4 та PND20 відбирали зразки визначених невибраних дитинчат сателітних тварин з усіх груп. Аналізи проводили з використанням валідованого методу РХ-МС/МС.</p> <p>Відібране потомство F1 залишалося без лікування для моніторингу розвитку після відлучення, проведення поведінкових тестів та спарювання для формування другого покоління. Масу тіла самиць F1 контролювали під час передшлюбного та шлюбного періодів, а також під час вагітності. Вагу тіла самців F1 контролювали від відбору до розтину. Дослідження було припинено розтином самців F1 після кесаревого розтину самиць F1 на 13-й день після спарювання.</p> <p>Проводили макроскопічне дослідження усіх тварин F1. Для самиць визначали статус вагітності, кількість жовтих тіл та кількість та типи імплантації матки.</p> <p><u>ВИСНОВОК:</u></p>

	<p>У жодній групі не було виявлено несприятливого впливу лікування матері на пре- або постнатальний розвиток чи репродуктивну здатність потомства. Тому максимальна доза, при якій не спостерігається видимих небажаних явищ (NOAEL), для самиць F0, а також для внутрішньоутробного та пери- та постнатального розвитку щурів та подальшої репродуктивної здатності потомства становила 0,1 мг/кг/добу (AUC_{0-24год} 90,1 нг.г/мл на 6-й день вагітності та 63,0 нг.год/мл на 20-й день після пологів).</p>																																
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>82. RDS.03.SRE.12984 - CD5789 4-тижневе дослідження визначення діапазону пероральних (через зонд) доз у нестатевозрілих собак породи Бігль.</p> <p>МЕТА: Цілями цього дослідження визначення діапазону токсичних доз було оцінити стерпність препарату CD5789 та зібрати дані щодо впливу після щоденного перорального застосування у нестатевозрілих собак породи Бігль протягом 4 тижнів поспіль (з 21/22-го по 49/50-й день після народження).</p> <p>МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ: В дослідження було включено чотири потомства, кожне з яких було включене в окрему групу. Дослідження проводили відповідно до такого дизайну:</p> <table border="1" data-bbox="507 846 1522 1039"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Група/лікування</th> <th rowspan="2">Рівень дози (мг/кг/день)</th> <th rowspan="2">Об'єм дози (мл/кг/день)</th> <th rowspan="2">Концентрація дози (мг/мл)</th> <th colspan="2">Кількість цуценят</th> </tr> <tr> <th>Самці</th> <th>Самиці</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Контроль</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>2. Низька доза</td> <td>0,01</td> <td>2</td> <td>0,005</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>3 Проміжна доза</td> <td>0,04</td> <td>2</td> <td>0,02</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>4. Висока доза</td> <td>0,16</td> <td>2</td> <td>0,08</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Цуценят групи 1 (контроль) вводили плацебо (0,5% (м/об) карбоксиметилцелюлози та 0,1 % (м/об) Твін 80 у воді для ін'єкцій).</p> <p>Оцінювали такі параметри: рівень захворюваності/смертності, клінічні спостереження, включаючи оцінку поведінки, виміри росту (довжина гомілки та висота в холці під час стояння), статеве дозрівання (вагінальний отвір, міграція ячок до мошонки), офтальмологія, маса тіла, аналіз крові, аналіз згортання крові, клінічний біохімічний аналіз сироватки, концентрації препарату CD5789 у плазмі (з використанням валідованого методу РХ МС/МС з межею кількісного визначення: 0,05 нг/мл).</p> <p>Усіх тварин, що вижили, піддавали евтаназії через 4 тижня та досліджували макроскопічно. Відібрані органи зважували. Гістопатологічну оцінку проводили на окремих тканинах та органах.</p> <p>ВИСНОВОК: Щоденне пероральне застосування препарату CD5789 в дозах до 0,16 мг/кг/добу у нестатевозрілих собак породи Бігль (з 21/22-го дня після народження) протягом 4 тижнів поспіль добре переносилося і не викликало побічних ефектів. Максимальну дозу, при якій не спостерігалось видимих небажаних явищ (NOAEL), було встановлено на рівні 0,16 мг/кг/добу, що відповідає на 4-му тижні значенню C_{max} 51,1 нг/мл у самців та 64,3 нг/мл у самиць та значенню AUC_{0-6 год} 211 нг.год/мл для самців та 255 нг.год/мл для самиць.</p>	Група/лікування	Рівень дози (мг/кг/день)	Об'єм дози (мл/кг/день)	Концентрація дози (мг/мл)	Кількість цуценят		Самці	Самиці	1. Контроль	0	2	0	2	4	2. Низька доза	0,01	2	0,005	3	3	3 Проміжна доза	0,04	2	0,02	3	3	4. Висока доза	0,16	2	0,08	3	3
Група/лікування	Рівень дози (мг/кг/день)					Об'єм дози (мл/кг/день)	Концентрація дози (мг/мл)	Кількість цуценят																									
		Самці	Самиці																														
1. Контроль	0	2	0	2	4																												
2. Низька доза	0,01	2	0,005	3	3																												
3 Проміжна доза	0,04	2	0,02	3	3																												
4. Висока доза	0,16	2	0,08	3	3																												
<p>б) місцева стерпність</p>	<p>Гостре подразнення шкіри</p> <p>83. RDS.03.SRE.12613 - Гостре подразнення шкіри у кроликів.</p> <p>МЕТА: Метою цього дослідження було оцінити здатність препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г у формі гелю викликати подразнення шкіри у білих кроликів новозеландської породи.</p>																																

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Одноразову дозу 0,5 мл нерозведеного плацебо або гелю CD5789 в концентрації 100 мкг/г наносили на суху марлеву пов'язку, яку накладали на скарифіковані та нескаріфіковані ділянки шкіри у 3 кроликів-самців. Препарат CD5789 в дозі 100 мкг/г у формі гелю або плацебо наносили на шкіру на 24 години, використовуючи оклюзійну гіпоалергенну пов'язку. Шкірні реакції спостерігали через 24, 48 та 72 години після застосування препарату CD5789 в дозі 100 мкг/г у формі гелю або його плацебо, а потім на 5, 6, 7 та 8-й день. Середні показники еритеми та набряку зареєстрували для всіх тварин через 24 та 72 години і розраховували для отримання індексу первинного подразнення шкіри (СПІІ).

ВИСНОВОК:

При зовнішньому застосуванні у кроликів препарат CD5789 в дозі 100 мкг/г у формі гелю викликав подразнення.

84. RDS.03.SRE.12735 – Дослідження первинного подразнення шкіри в результаті застосування крему CD5789 0.005% у кроликів (напівоклюзійне нанесення на 24 години).

МЕТА:

Метою цього дослідження було оцінити здатність препарату CD5789 в дозі 50 мкг/г крем А викликати первинне подразнення шкіри.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Досліджувана речовина та крем-плацебо наносили за допомогою місцевої напівоклюзійної пов'язки у кількості 0,5 мл на непошкоджений лівий бік (досліджуваний зразок) або правий бік (плацебо) трьох молодих дорослих білих кроликів новозеландської породи. Тривалість лікування становила двадцять чотири години. Оцінювання шкірних реакцій проводили через 1, 24, 48 та 72 години, а також через 7 та 10 днів після зняття пов'язки.

ВИСНОВОК:

Виходячи з СПІІ, що дорівнює 1,25 та розрахованого відповідно до процедури, яку вимагав заявник, вважається, що препарат CD5789 в концентрації 50 мкг/г крем А викликає легке подразнення шкіри кролика.

Повторюване подразнення шкіри

13 тижневе дослідження (див. Розділ 2) Токсичність повторних доз) та у мініпігів до 9 місяців (див. Розділ 2) Токсичність повторних доз). Препарат CD5789 в інших формах досліджували протягом 13 тижнів у дерматологічних дослідженнях на мишах, щурах та мініпігах (див. Розділ 7), Додаткові дослідження токсичності/ Інше). Отже, специфічні дослідження повторного подразнення шкіри не проводилися, оскільки було виявлено, що препарат CD5789 викликає дозозалежне подразнення шкіри у всіх видів, що відповідає фармакологічному класу сполуки, причому мініпіги є найбільш чутливим видом.

Скринінгові дослідження проводили під час розробки препарату CD5789 у мініпігів із застосуванням досліджуваних сполук та еталонних ретиноїдів на невеликих ділянках шкіри (приблизно 2,8 см²) протягом 4 тижнів, що називаються дослідженнями «мінізон». Ці дослідження не дають ніякої додаткової інформації про безпеку препарату CD5789 у формі крему. Отже, вони лише зазначені далі. Було проведено шість досліджень: **RDS.03.SRE.8614, RDS.03.SRE.8625, RDS.03.SRE.8636, RDS.03.SRE.8679, RDS.03.SRE.8691 та RDS.03.SRE.8718.**

85. RDS.03.SRE.8614 - 4-тижневе пошукове дослідження на мініпігах породи Геттінген: Оцінка стерпності обраних ретиноїдів на шкірі при нанесенні на мінізони з подальшим 3-тижневим періодом відновлення.

86. RDS.03.SRE.8625 – 4-тижневе дослідження стерпності препаратів CD0271/CD1579 та CD5789 на шкірі мініпігів породи Геттінген® з

подальшим 2-тижневим періодом відновлення, обираючи між різними формами препарату.

87. RDS.03.SRE.8636 - 4-тижневе дослідження стерпності препарату CD5789 на шкірі мініпігів породи Геттінген®, обираючи між різними формами препарату.
88. RDS.03.SRE.8679 - 4-тижневе дослідження стерпності препарату CD5789 на шкірі мініпігів породи Геттінген®, обираючи між різними формами препарату.
89. RDS.03.SRE.8691 - 4-тижневе дослідження стерпності препарату CD5789 на шкірі (мінізони) мініпігів породи Геттінген®, обираючи між різними формами препарату.
90. RDS.03.SRE.8718 – Вибір між різними формами препарату CD5789 на мініпігах породи Геттінген®. Попередня фаза тривалістю 3 тижні з подальшим дослідженням стерпності на шкірі (мінізони).

Подразнення очей

91. RDS.03.SRE.12994 – Дослідження первинного подразнення очей, викликаного препаратом CD5789 крем, на кроликах.

МЕТА:

Метою цього дослідження було оцінити здатність препарату CD5789 крем в концентрації 25 мкг/г, 50 мкг/г та плацебо викликати подразнення очей у самиць японських білих кроликів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Крем CD5789 в концентрації 25 мкг/г, 50 мкг/г та крем-плацебо наносили на ліве око 3 самиць білих японських кроликів в обсязі 0,1 мл/око. Праве око служило контролем для кожної тварини. Для кожного виду лікування в одній групі після нанесення очі не промивали, а в іншій групі промивали очі через 30 секунд після нанесення за допомогою 100 мл води для ін'єкцій. У групі промивання очей праве око промивали за тією ж процедурою, що і оброблене ліве око. Очні реакції спостерігалися приблизно через 1 годину, 24, 48 та 72 години після нанесення.

ВИСНОВОК:

Крем CD5789 в концентрації 50 мкг/г не викликав подразнення при нанесенні на око кроликів.

92. RDS.03.SRE.12614 – Гостре подразнення очей у кроликів.

МЕТА:

Метою цього дослідження було оцінити здатність препарату CD5789 гель в концентрації 100 мкг/г викликати подразнення очей у новозеландських білих кроликів

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Після першого застосування CD5789 100 мкг/г, гель, у самців новозеландського білого кролика виявлено не сильне подразнення; потім CD5789 100 мкг/г гель оцінювали одночасно у 2 інших тварин. Очні реакції спостерігалися приблизно через 1 годину, 24, 48 та 72 години після застосування, а потім на 5-й та 8-й день. Зафіксовані реакції подразнення використовували для обчислення максимального індексу подразнення очей.

ВИСНОВОК:

Препарат CD5789 100 мкг/г у формі гелю викликав подразнення у кроликів при нанесенні на око.

93. RDS.03.SRE.12987 – Дослідження первинного подразнення очей, викликаного препаратом CD5789 HE1 крем на кроликах.

МЕТА:

Метою цього дослідження було оцінити здатність препарату CD5789 HE1 крем викликати подразнення очей у білих японських кроликів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Препарат CD5789 в концентрації 100 мкг/г, 200 мкг/г та 400 мкг/г, HE1 крем, та HE1 крем-плацебо наносили по 0,1 мл/око на очі 3 тваринам/група. Праве око служило контролем для кожної тварини. Для кожного виду лікування в одній групі після нанесення очі не промивали, а в іншій групі промивали очі через 30 секунд за допомогою 100 мл води для ін'єкцій. У групі промивання очей праве око промивали згідно з тією ж процедурою, що і оброблене ліве око. Очні реакції спостерігалися приблизно через 1 годину, 24, 48 та 72 години після нанесення.

ВИСНОВОК:

Препарат CD5789, HE1 крем, в концентрації до 400 мкг/г викликав мінімальне подразнення при нанесенні на очі кроликів.

Сенсибілізація шкіри

94. RDS.03.SRE.12995 – Дослідження сенсибілізації шкіри, викликаной препаратом CD5789 у формі крему та морських свинках (проба Бюлера).

МЕТА:

Метою цього дослідження було оцінити здатність препарату CD5789 у формі крему викликати сенсибілізацію шкіри в пробі Бюлера.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Дослідження включало чотири групи самиць білих морських свинок породи Хартлі: групу сенсибілізації досліджуваного засобу (10 тварин), групу сенсибілізації основи (10 тварин), групу позитивного контролю (5 тварин) та групу негативного контролю (5 тварин). Індукцію виконували 9 разів кремом CD5789 в концентрації 50 мкг/г або основою (0 мкг/г) для основної групи сенсибілізації шляхом нанесення на шкіру кожні 2 або 3 дні загальною тривалістю 19 днів. Потім тваринам наносили досліджуваний засіб в низькій концентрації (25 мкг/г) або основу (0 мкг/г) після 2-тижневого періоду відпочинку. Для групи позитивного контролю індукцію сенсибілізації у тварин виконували 9 разів за допомогою 1-хлор-2,4-динітробензолу (DNCB) в концентрації 1%, а потім наносили DNCB у концентрації 0,25% або плацебо (етанол). Для групи негативного контролю індукцію сенсибілізації у тварин виконували лише пластиром, а потім наносили досліджуваний засіб в низькій концентрації (25 мкг/г), основу (0 мкг/г), розчин DNCB 0,25% або етанол. Шкірні реакції спостерігали через 24 та 48 годин після видалення провокаційної проби, що викликає сенсибілізацію шкіри.

ВИСНОВОК:

Ані крем CD5789 в концентрації 50 мкг/г, ані його основа не викликали сенсибілізації шкіри в умовах цього дослідження.

95. RDS.03.SRE.8601 – Оцінка контактної гіперчутливості препарату CD5789 в аналізі реакції регіонарних лімфатичних вузлів миші.

МЕТА:

Метою цього дослідження було оцінити здатність препарату CD5789 у формі гелю викликати сенсибілізацію в аналізі реакції регіонарних лімфатичних вузлів миші (LLNA).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Гель CD5789 використовували у дозі 300 мкг/г (у нерозведеному вигляді) або розведеному у 2 та 4 рази у гелі-плацебо. Контрольним групам наносили або 25% гексилкоричним альдегідом в розчиннику [ацетон/оливкова олія (4:1, об/об)], що

вважається позитивним контролем, або тільки розчинником [ацетон/оливкова олія (4:1, об/об)], що вважається негативним контролем.

Протягом 3 днів поспіль 25 мкл розчинник, лікарського засобу плацебо, лікарського засобу, лікарського засобу, розведеного у плацебо, або розчин позитивного контролю місцево наносили на тильну сторону обох вух кожної миші. Після 2-денного відпочинку тваринам вводили внутрішньовенно (через хвостову вену) 20 мкКі 3 [H]-метилтимідину у 250 мкл ФСБ. Через п'ять (5) годин після ін'єкції тварин піддавали евтаназії, а лімфатичні вузли, що дренивали вушну раковину, видаляли та об'єднували для кожної тварин окремо. Готували суспензію клітин та вимірювали включення 3[H]-метилтимідину до ДНК розділених лімфоцитів за допомогою \square -сцинтиляції, що розраховується як розпад за хвилину протягом 10 хвилин. Результати порівнювали з результатами групи негативного контролю, в якій застосовували лише розчинник [(ацетон/оливкова олія, 4:1 об/об)].

ВИСНОВОК:

Гель-плацебо CD5789 не викликав сенсibiliзації. Гель CD5789 в концентрації 75, 150 та 300 мкг/г є сенсibiliзуючим агентом, оскільки значення SI для трьох досліджуваних концентрацій було вище 3.

96. RDS.03.SRE.12983 – Дослідження сенсibiliзації шкіри, викликаной препаратом CD5789 HE1 крем у морських свинок (Проба Бюлера).

МЕТА:

Метою цього дослідження було оцінити здатність препарату CD5789 крем HE1 викликати сенсibiliзацію шкіри в тесті Бюлера.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Дослідження включало чотири групи самиць білих морських свинок породи Хартлі: групу сенсibiliзації досліджуваного засобу (10 тварин), групу сенсibiliзації основи (10 тварин), групу позитивного контролю (5 тварин) та групу негативного контролю (5 тварин). Індукцію виконували 9 разів HE1 кремом CD5789 в концентрації 400 мкг/г або 9 разів основою (0 мкг/г) для групи сенсibiliзації основи шляхом нанесення на шкіру кожні 2 або 3 дні загальною тривалістю 19 днів. Потім тваринам наносили досліджуваний засіб в низькій концентрації (100 мкг/г) або основу (0 мкг/г) після 2-тижневого періоду відпочинку. Для групи позитивного контролю індукцію сенсibiliзації у тварин виконували 9 разів за допомогою 1-хлор-2,4-динітробензолу (DNCB) в концентрації 1%, а потім наносили DNCB у концентрації 0,25% або плацебо (етанол). Для групи негативного контролю індукцію сенсibiliзації у тварин виконували лише пластиром, а потім наносили досліджуваний засіб в низькій концентрації (100 мкг/г), основу (0 мкг/г), розчин DNCB 0,25% або етанол. Шкірні реакції спостерігали через 24 та 48 годин після видалення провокаційної проби, що викликає сенсibiliзацію шкіри.

ВИСНОВОК:

Ані HE1 крем CD5789, ані його основа не викликали сенсibiliзації шкіри в умовах цього дослідження.

Фотоподразнення та фотосенсibiliзація

97. RDS.03.SRE.12615 – Фотоподразнення та фотосенсibiliзація при нанесенні на шкіру морських свинок.

МЕТА:

Метою цього дослідження було оцінити здатність препарату CD5789, 100 мкг/г гель, викликати фотоподразнення та фотосенсibiliзацію у морських свинок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Двадцять п'ять (25) морських свинок породи Хартлі Сr1 були розділені на 3 групи лікування.

Дизайн дослідження був таким:

Група	Кількість тварин	Фаза індукції (4 нанесення – 1-й – 4-й дні)		Провокаційна проба (22-й день)		
		Передня частина лівого боку	Передня частина правого боку	Задня частина лівого боку	Задня частина правого боку	Оцінювання
1	10	CD5789 100 мкг/г гель	Відсутня	CD5789 100 мкг/г гель	Відсутня	1, 4, 24 48 годин
2	10	CD5789 100 мкг/г гель + УФ	Плацебо + УУФV	CD5789 100 мкг/г гель + УФ	Плацебо + УУФV	
3	5	Плацебо +УФ	УФ	CD5789 100 мкг/г гель + УФ	УФ	

Здатність препарату CD5789 викликати фотоподразнення оцінювали після першої обробки та/або опромінення, проведених на 1-й день у тварин всіх 3 груп.

Здатність препарату CD5789 викликати фотоподразнення оцінювали на 22-й день після провокаційної фази шляхом місцевого нанесення та опромінення УФА + УФВ або без нього на задню частину правого та лівого боків тварини.

Для кожного типу застосування на шкіру наносили препарат CD5789 100 мкг/г у формі гелю або плацебо об'ємом 0,1 мл. Дози опромінення УФА та УФВ не викликали еритеми. Шкірні реакції оцінювали на місцях обробки.

ВИСНОВОК:

Місцеві застосування препарату CD5789 100 мкг/г у формі гелю або його плацебо з наступним УФ-опроміненням не викликали у морської свинки жодних фотоподразнювальних реакцій. Фотосенсибілізуюча дія досліджуваного препарату спостерігалася з більшою частотою, ніж під час застосування плацебо (80% тварин порівняно з 40% відповідно). Однак через подразнення, що спостерігається в індукційний період, на основі результатів не можливо зробити чіткого висновка.

7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	<p>Дерматологічні дослідження інших лікарських форми препарату CD5789</p> <p>98. RDS.03.SRE.8695 – 4-тижневе дослідження місцевої стерпності (нанесення на шкіру) препарату CD5789 на мишах лінії CD1.</p> <p>МЕТА:</p>

Метою дослідження було оцінити місцеву стерпність препарату CD5789 у формі гелю (Клусель гель) та крему А у мишей лінії CD1.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Препарат CD5789 у формі гелі (Клусель гель) та крему А в концентрації 100 мкг/г, наносили по 2 мл/кг/день, що відповідає добовій дозі 0,2 мг/кг, наносили 8 мишам лінії CD1/стать/група протягом 4 тижнів. Вода для ін'єкцій (абсолютний контроль), гель-плацебо та крем А-плацебо застосовували за тих самих умов і вони служили негативним контролем. Наприкінці періоду дозування були проведені патологоанатомічні дослідження та мікроскопічні дослідження виділених тканин.

ВИСНОВОК:

Препарат CD5789 при нанесенні на шкіру у формі гелю або крему А в концентрації 0,01% погано переносився у мишей лінії CD1. Шкіра була ідентифікована як єдиний орган-мішень у обох статей, усі зміни пов'язані з фармакологічною активністю досліджуваного засобу.

99. RDS.03.SRE.8789 – 4-тижневе дослідження місцевої стерпності (нанесення на шкіру) CD5789 на мишах лінії CD-1.

МЕТА:

Цілями цього дослідження було оцінити місцеву стерпність препарату CD5789 у формі HE1 крему у мишей лінії CD1 при багаторазовому щоденному застосуванні на шкірі протягом 4 тижнів поспіль та порівняти його з групою препарату CD5789 у формі крему. Результати зосереджені на групі крему CD5789.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Препарат CD5789 у формі HE1 крему в концентрації 50, 100 та 200 мкг/г та крему в концентрації 100 мкг/г наносили в дозі 2 мл/кг/день протягом 4 тижнів на шкіру 6 мишей лінії CD1/стать/група, що відповідає рівням дози CD5789 0,1, 0,2 та 0,4 мг/кг/день у формі HE1 та 0,2 мг/кг/день у формі крему. Препарат наносили не покриваючи на 6 годин, після чого місця нанесення промивали теплою водою.

ВИСНОВОК:

Крем CD5789, який наносили в дозі 0,2 мг/кг/день викликав еритему та набряк, який був більш вираженим у самців, ніж у самиць.

100. RDS.03.SRE.8813 – 13-тижневе дослідження токсичності застосування крему CD5789 на шкірі мишей лінії CD1.

МЕТА:

Цілями цього дослідження були оцінити місцеву стерпність та системну токсичність препарату CD5789 у формі HE1 крему у мишей лінії CD1 протягом 13 тижнів поспіль, та порівняти його з групою крему CD5789.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Самцям та самицям мишей лінії CD1 (12/група/стать, віком приблизно 9 тижнів) місцево наносили препарат CD5789 крему HE1 у дозах 0,02, 0,1, 0,2 мг/кг/день в кількості 2 мл/кг/ день. В якості препарату-порівняння використовували крем CD5789 в дозі 0,2 мг/кг/день. В контрольній групі застосовували плацебо препарату CD5789 у формі HE1 крему в тих же умовах. Лікарську форму наносили приблизно на 10% загальної площі поверхні тіла. Місця застосування не покривали і промивали раз на тиждень. Дизайн дослідження узагальнено у Таблиці 20.

Таблиця 20. Дизайн 13-тижневого дослідження токсичності застосування на шкірі мишей лінії CD1

Група/Лікування	Концентрація	Об'єм дози	Доза лікарської	Кількість	Кількість
-----------------	--------------	------------	-----------------	-----------	-----------

	лікарської речовини в препараті (%(м/м))	препарату (мл/кг/день)	речовини (мг/кг/день)	застосованого препарату (мг/см ²)*	тварин однієї статі
1/ крем HE1 плацебо	0	2	0	12	12 (P) 6 (S)
2/CD5789 0,001% крем HE1	0,001	2	0.02	12	12(P) 12 (S)
3/ CD5789 0,005% крем HE1	0,005	2	0.1	12	12(P) 12 (S)
4/ CD5789 0,01% крем HE1	0,01	2	0.2	12	12 (P) 12(S)
5/ CD5789 0,01% крем	0,01	2	0.2	12	12(P) 12 (S)

P: основні тварини основних груп; S: сателітні тварини для оцінки ТК

*оцінка на основі 10% поверхні тіла = приблизно 5 см², розрахована на масу тіла тварин 0,03 кг

Спостереження та вимірювання включали щоденні перевірки смертності, клінічні спостереження, шкірні реакції та щотижневе споживання їжі, а також щотижневу реєстрацію маси тіла. В кінці періоду лікування проводили загальний аналіз крові та біохімічний аналіз сироватки крові. Протягом останнього тижня лікування у сателітних тварин відбирали зразки крові та шкіри (біопсія шкіри в місцях застосування) для визначення концентрацій препарату CD5789. Концентрації визначали методом РХ-МС/МС (МКВ = 0,1 нг/мл, валідований метод для плазми та МКВ = 0,125 нг/мл, невалідований метод для шкіри). Наприкінці періоду лікування для всіх основних тварин було проведено патологоанатомічне дослідження із реєстрацією маси органів. Усі необхідні органи/тканини основних тварин в групі застосування високих доз, контрольної групи та групи застосування препарату порівнювали досліджували мікроскопічно, і відповідно до критеріїв плану дослідження для тварин, у яких застосовували середні та низькі дози досліджували обмежений перелік органів/тканин.

ВИСНОВОК:

В дозі 0,2 мг/кг/день препарат CD5789 у формі HE1 крему викликав дещо менш виражену шкірну реакцію, ніж крем CD5789, що корелює з концентраціями CD5789, що спостерігаються в усій шкірі: крем CD5789 забезпечує в 4-5 разів більше CD5789, ніж крем HE1 у всій шкірі самців і самиць, відповідно. Вплив макроскопічних, мікроскопічних та клінічних патологій на ці дві групи був приблизно схожим.

101. RDS.03.SRE.8598 - CD5789 3-тижневе дослідження визначенні діапазону токсичних доз у щурів лінії Вістар.

МЕТА:

Метою цього дослідження визначення діапазону доз було визначення найвищої дози препаратів у формі гелю, які будуть використовуватися в подальшому 4-тижневому дослідженні шкіряної токсичності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Групам з 2 самців та 2 самиць щурів лінії Вістар один раз на день місцево застосовували протягом 3 тижнів поспіль. Протягом періоду лікування місця нанесення покривали неоклюзійною пов'язкою, щоб уникнути перорального прийому досліджуваних препаратів. Концентрації препарату CD5789 10, 100 і 300 мкг/г досліджували під час застосування доз 1 мл/кг/добу або 2 мл/кг/добу. Такий дизайн дозволив оцінити 6 різних рівнів дози (від 0,01 до 0,6 мг/кг/добу). Плацебо застосовували у дозі 2 мл/кг/добу за тих самих умов експерименту. Смертність перевіряли принаймні двічі на день. Щодня стан тварин

контролювали на наявність клінічних ознак, проводили детальне медичне обстеження, зважували тварин та щотижня розраховували обсяг споживання їжі. Оцінку шкірних реакцій на місці лікування проводили щодня приблизно через 6 годин після лікування.

ВИСНОВОК:

Для гелю CD5789 в концентрації 100 мкг/г, використовуючи об'єм дозування 1 мл/кг (що відповідає 0,1 мг/кг/добу застосованої лікарської речовини) було визначено максимально допустиму дозу.

102. RDS.03.SRE.8595 - CD5789 4-тижневе дослідження місцевої (нанесення на шкіру) токсичності на щурах лінії Вістар.

МЕТА:

Метою цього дослідження було оцінити місцеву та системну токсичність препарату CD5789 у формі гелю у щурів лінії Вістар протягом 4 тижнів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Групи лікування склалися з 10 самців та 10 самиць кожна. Тварини, у яких застосовували гель CD5789, отримували місцеві дози 0,01, 0,02 та 0,1 мг/кг, контрольні тварини отримували плацебо-гель. Стан тварин регулярно контролювали на наявність клінічних ознак, масу тіла та обсяг споживання їжі. Наприкінці 4-тижневого періоду лікування виконували аналізи крові, аналіз крові на згортання та біохімічні дослідження сироватки крові, проведено аналіз сечі, всіх тварин піддавали евтаназії та аутопсії. Відібрані органи зважували та досліджували гістопатологічно. Шкіру (оброблену та необроблену), шлунок, нирки та кістки (грудину та стегнову кістку) також досліджували у групах із проміжними дозами.

Крім того, сателітних тварин (по 6 кожної статі у групах лікування та по 3 кожної статі у контрольній групі) використовували для оцінки концентрації препарату у плазмі та токсикокінетичних параметрів на 1-й та 21-й день (НМКВ: 0,25 нг/мл)

ВИСНОВОК:

Усі дози препарату CD5789 у формі гелю викликали залежні від дози шкірні ознаки подразнення та/або набряку у всіх тварин, яким вводили препарат. Жодних системних небажаних ефектів не спостерігалось під час застосування дози 0,1 мг/кг/добу, яка еквівалентна препарату CD5789, 100 мкг/г у формі гелю, і застосованої приблизно на 10% загальної площі поверхні об'ємом 1 мл/кг. Системний вплив вихідної сполуки при такому найвищому рівні дози ($AUC_{0-24 \text{ год}}$ на 21-й день) становив 19,28 нг.год/мл та 59,91 нг.год/мл у самців та самиць, відповідно

103. RDS.03.SRE.8667 – 4-тижневе дослідження токсичності місцевого (нанесення на шкіру) препарату CD5789 у формі гелю у мініпігів породи Геттінген.

МЕТА:

Цілями дослідження були оцінити місцеву стерпність та системну токсичність препарату CD5789 у формі гелю у мініпігів породи Геттінген®, а також оцінити токсикокінетичні параметри.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

В групах з 4-х самців та 4-х самиць мініпігів породи Геттінген□ місцево застосовували препарат CD5789 у формі гелю у дозі 0,001%, 0,005% або 0,01% (що відповідає 10, 50 або 100 мкг/г) при об'ємі дозування 2 мл/кг протягом щонайменше 4 тижнів поспіль. Відповідні дози становили 0,02 мг/кг, 0,1 мг/кг/добу та 0,2 мг/кг/день, відповідно. В контрольній групі застосовували плацебо-гель CD5789, використовуючи ту ж процедуру введення. Лікарську форму розподілили по двом місцях нанесення для досягнення загального відсотка обробленої поверхні тіла приблизно 10%. Оброблені ділянки накривали на 6 годин (або 24 години у вихідні та святкові дні). Після періоду експозиції

(неоклюзійна пов'язка) оцінювали місцеву стерпність на місцях нанесення та промивали місця нанесення. Перевірку рівня захворюваності/смертності проводили щонайменше двічі на день. Клінічні спостереження проводили принаймні один раз на день. Оцінювали обсяг споживання їжі щодня, а індивідуальну масу тіла реєстрували раз на тиждень. Обстеження серцево-судинної системи та офтальмологічні обстеження проводили перед дозуванням та на 4-му тижні. Клінічні патологічні дослідження проводили під час попереднього дозування та тижня 4. У всіх тварин брали проби для токсикокінетичної оцінки у перший день лікування та через 14 та 28 днів лікування. Наприкінці періоду лікування (29-го та 31-го дня) було проведено розтин, обстеження ваги органів та мікроскопічне дослідження окремих тканин.

ВИСНОВОК:

Системної токсичності не виявлено. Місцеве застосування препарату CD5789 у формі гелю в концентрації 0,001% переносилося протягом 4 тижнів. У концентрації 0,005% та 0,01% на місцях лікування виникали побічні шкірні реакції, а саме еритеми, які в деяких випадках асоціювалися з набряком, що призводило до переривання лікування з етичних міркувань. Асоційовані мікроскопічні дані включали акантоз, гіперкератоз з мультифокальним паракератозом, наявність кірок, шкірні запальні інфільтрати, іноді пов'язані з набряком. У найбільш тяжких випадках під час застосування обох рівнів дози спостерігали наявність виразок.

104. RDS.03.SRE.8672 - CD5789 Крем А: 4-тижневе дослідження токсичності місцевого (нанесення на шкіру) застосування у мініпігів породи Геттінген.

МЕТА:

Цілями дослідження були оцінити місцеву стерпність та системну токсичність препарату CD5789 крем А у мініпігів породи Геттінген®, а також оцінити токсикокінетичні параметри.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Групам з 4-х самців та 4-х самиць мініпігів породи Геттінген® місцево наносили препарат CD5789 крем А 0,001% або 0,005% (що відповідає концентраціям 10 та 50 мкг/г) в дозі 2 мл/кг протягом 4 тижнів поспіль. Відповідні дози становили 0,02 мг/кг/добу та 0,1 мг/кг/день, відповідно. В контрольній групі застосовували крем-плацебо CD5789, використовуючи ту ж процедуру нанесення. Лікарську форму розподіляли по двох місцях нанесення для досягнення загального відсотка обробленої поверхні тіла приблизно у 10%. Оброблені зони накривали пов'язкою на 6 годин (або 24 години у вихідні та святкові дні). Після періоду експозиції (неоклюзійна пов'язка) на місцях застосування оцінювали місцеву стерпність та промивали місця нанесення. Перевірку рівня захворюваності/смертності проводили щонайменше двічі на день. Клінічні спостереження проводили принаймні один раз на день. Обсяг споживання їжі оцінювали щодня, а індивідуальну масу тіла реєстрували один раз на тиждень. Офтальмологічні обстеження та обстеження серцево-судинної системи, а також клінічні патологічні дослідження проводили до застосування препарату та на 4-му тижні. У всіх тварин відбирали зразки для токсикокінетичної оцінки в перший день лікування та через 28 днів лікування. Межа кількісного визначення для біоаналітичного методу становила 0,05 нг/мл. Наприкінці періоду застосування, принаймні через 29 днів лікування, проводили обстеження, реєстрували вагу органів та досліджували вибрані тканини мікроскопічно.

ВИСНОВОК:

Щоденне застосування препарату CD5789 крем А в концентрації 0,001% та 0,005% не викликало системних ефектів. На місцях нанесення препарат в обох концентраціях викликав дозозалежні шкірні ефекти, що переважно включали еритему та/або набряк та призводили до припинення лікування у кількох тварин.

Через кілька днів періоду вимивання, як правило, спостерігалось відновлення стану, що дозволило відновити лікування. Відповідні мікроскопічні дані відповідали місцевому подразненню та склалися переважно з акантозу, гіперкератозу, запальних інфільтратів у дермі та паракератозу з залежністю доза-ефект. У однієї тварини, яка отримувала плацебо, також спостерігалось місцеве подразнення.

105. RDS.03.SRE.8734 - 4-тижневе дослідження токсичності застосування на шкірі у мініпігів породи Геттінген - РХ - МС/МС визначення препарату CD5789 в зразках плазми.

МЕТА:

Цілями дослідження були оцінити місцеву стерпність, системну токсичність та плазмові концентрації препарату CD5789 у формі HE1 крему у мініпігів породи Геттінген®.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Групам з 3-х мініпігів породи Геттінген®/стать наносили на шкіру протягом 4 тижні поспіль препарат CD5789 у формі крему HE1 в концентрації 0 (плацебо), 0,01%, 0,02% та 0,04%, що застосовується в об'ємі 0,25 мл/кг/день та відповідає дозі 0,025, 0,05 або 0,1 мг препарату CD5789/кг/день. Препарат наносили на два різних місця нанесення для досягнення загального відсотка обробленої поверхні тіла приблизно у 10%. Місця нанесення покривали пов'язкою (неоклюзійна) на 6 годин (або 24 години протягом неробочих днів), після чого місця нанесення промивали теплою водою. Шкірні реакції в місцях застосування оцінювали через 24 години після кожного введення. Рівень захворюваності та смертності перевіряли принаймні двічі на день. Маса тіла реєстрували щотижня, а обсяг споживання їжі оцінювали щодня. Клінічні патологічні дослідження (ЗАК, аналіз згортання крові та біохімічний аналіз сироватки крові) проводили до початку лікування та протягом 5-го тижня. Від усіх тварин відбирали зразки для токсикокінетичної оцінки через 29 днів лікування на зразках крові, відібраних через 0,5, 1, 2, 4, 8 та 24 години після останнього застосування. Для визначення препарату CD5789 у зразках плазми (МКВ = 0,05 нг/мл) використовували валідований метод РХ-МС/МС. Наприкінці періоду лікування проводили патологоанатомічне дослідження, реєстрували вагу органів та досліджували вибрані тканини, включаючи ретиноїд-специфічні органи-мішені, мікроскопічно.

ВИСНОВОК:

Препарат CD5789 під час застосування у формі крему HE1 був виявлений у зразках плазми 12 із 18 тварин з більшим рівнем експозиції при найвищій концентрації. Концентрації в плазмі залишалися в діапазоні від 0,0505 до 0,329 нг/мл. Єдиним дозозалежним спостереженням, пов'язаним із лікуванням, було подразнення шкіри, пов'язане переважно з розвитком акантозу, гіперкератозу, спонгіозу із зображеннями екзоцитозу та запальних інфільтратів шкіри або без них.

106. RDS.03.SRE.12801 - CD5789 Крем А: 13-тижневе дослідження токсичності місцевого (нанесення на шкіру) застосування у мініпігів породи Геттінген.

МЕТА:

Цілями дослідження були оцінити місцеву стерпність та системну токсичність препарату CD5789 крем А у мініпігів породи Геттінген і визначити системний вплив.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Препарат CD5789 у формі крему А в концентрації 10 мкг/г, 25 мкг/г або 50 мкг/г, застосовували в обсязі 1 мл/кг/день у мініпігів, що відповідають рівню дози 0,01, 0,025 або 0,05 мг/кг/добу. Препарати наносили на вистріжені ділянки (спину та боки тулуба), що складають 10 % всієї площі тіла, і залишали їх на шкірі за

допомогою неоклюзійної пов'язки на 6 годин. Потім оброблену ділянку промивали теплою водою. Оцінювали такі критерії: рівень захворюваності/смертності, клінічні спостереження, місцева стерпність, зір, маса тіла, обсяг споживання їжі, обстеження серцево-судинної системи, ЗАК, аналіз крові на згортання, клінічний біохімічний аналіз сироватки крові, аналіз сечі, концентрації препарату CD5789 у плазмі крові (валідований метод РХ-МС/МС, МКВ: 0,05 нг/мл). В кінці періоду лікування всіх тварин піддавали аутопсії та обстежували на наявність макроскопічних уражень. Відібрані органи зважували. Проводили гістопатологічну оцінку окремих тканин та органів.

ВИСНОВОК:

Після місцевого застосування препарату CD5789 крем А у дозі до 50 мкг/г (0,005%) та обсязі 1 мл/кг/добу протягом 13 тижнів системних ефектів не спостерігалось у порівнянні з дуже низьким вимірюваним системним впливом препарату CD5789. Єдиним помітним ефектом, який залежав від дози, була легка або помірна еритема в місцях нанесення.

107. RDS.03.SRE.102318 - CD5789 крем HE1 - 13- тижневе дослідження токсичності місцевого (нанесення на шкіру) застосування у мініпігів породи Геттінген.

МЕТА:

Цілями дослідження були визначити місцеву стерпність та системну токсичність препарату CD5789 у формі крему HE1 у мініпігів породи Геттінген, а також визначити концентрації препарату CD5789 в зразках плазми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Препарат CD5789 у формі крему HE1 у дозі 0,005 %, 0,01 % та 0,02 % застосовували щодня в кількості 0,25 мл/кг/добу (що відповідає 12,5 мкг/кг/день, 25 мкг/кг/добу та 50 мкг/кг/добу препарату CD5789, відповідно) шляхом нанесення на шкірі у 4 мініпігів породи Геттінген/стать/група протягом 13 тижнів поспіль. Тваринам місцево наносили досліджуваний засіб приблизно на 6 годин в день приблизно на 10 % всієї поверхні тіла. Тваринам групи 1 (контроль) наносили плацебо (плацебо-крем CD5789). Оцінювали такі параметри: рівень захворюваності/смертності, клінічні спостереження, місцева стерпність, зір, маса тіла, обсяг споживання їжі, обстеження серцево-судинної системи, ЗАК, аналіз крові на згортання, клінічний біохімічний аналіз сироватки крові, аналіз сечі, концентрації препарату CD5789 у плазмі крові в кінці лікування (з використанням валідованого методу РХ-МС/МС з межею кількісного визначення: 0,05 нг/мл). В кінці періоду лікування всіх тварин піддавали аутопсії та обстежували на наявність макроскопічних уражень. Відібрані органи зважували. Проводили гістопатологічну оцінку окремих тканин та органів

ВИСНОВОК:

Після щоденного місцевого застосування препарату CD5789 крем HE1 в концентрації 0,005 %, 0,01 % та 0,02 %, усі концентрації CD5789 у плазмі були нижче межі кількісного визначення. Лікування переносилося добре і не викликало системного ефекту. На всіх місцях застосування у всіх групах виникали лише незначні місцеві реакції, які в основному склалися з дуже незначної та/або чітко вираженої еритеми з відповідними мінімальними гістологічними даними, які не виявляли чіткої залежності від дози та відповідали очікуваним місцевим реакціям після місцевого застосування агоніста рецептора ретиноевої кислоти.

Дослідження перорального застосування препарату CD5789

108. RDS.03.SRE.8665 - CD5789: 4-тижневе дослідження токсичності перорального (через зонд) застосування у мишей лінії CD1.

МЕТА:

Цілями дослідження було визначити системну токсичність препарату CD5789 у мишей лінії CD1 при багаторазовому пероральному застосуванні, а також визначити концентрації препарату CD5789 у зразках плазми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ:

Мишам щоденно вводили пероральні дози 0,1, 0,5, 1 або 5 мг/кг/добу препарату CD5789, тоді як контрольним тваринам вводили лише плацебо (КМЦ 0,5%/Твін 80 в концентрації 0,1% у воді) протягом щонайменше 4 тижнів поспіль.

Спостереження були такими: рівень захворюваності/смертності, клінічні ознаки, маса тіла та обсяг споживання їжі. Усіх тварин піддавали аутопсії. Відібрані органи зважували, і для мікроскопічного дослідження фіксували обмежений перелік органів та тканин.

Зразки крові додаткових тварин -супутників були відібрані на 25 день для доказу опромінення.

ВИСНОВОК:

Самці та самиці мишей лінії CD1, які перорально отримували дози 0,1, 0,5, 1 та 5 мг/кг/день препарату CD5789 протягом чотирьох тижнів поспіль, зазнали впливу досліджуваного засобу. У гістопатологічному дослідженні було визначено шкіру, шлунок та кістки як органи-мішені.

5. ВИСНОВКИ ЩОДО ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Заявник приходить до висновку, що отримані доклінічні дані належним чином демонструють фармакологічну активність, фармакокінетику та безпечний профіль препарату CD5789 та препарату CD5789 50 мкг/г крем в запропонованих клінічних умовах застосування для місцевого лікування звичайних вугрів. Що стосується інших ретиноїдів, препарат CD5789 викликав синдром гіпервітамінозу-А після достатнього системного впливу. При пероральному введенні тератогенність у кроликів являла собою найбільш чутливу кінцеву точку для оцінки доклінічної безпеки препарату CD5789 з запасом безпеки 98 з точки зору системного впливу у порівнянні з суб'єктом, який зазнав найбільшого впливу в умовах максимального клінічного застосування у людини (дослідження RD.06.SRE.18337). Препарат CD5789 не є генотоксичним та канцерогенним. Після тривалого застосування на шкірі крему CD5789 у мініпігів спостерігалось дуже низький рівень системного впливу або такий рівень системного впливу, який неможливо визначити, а системні ефекти відсутні, окрім очікуваних та тимчасових місцевих реакцій на шкірі. Препарат CD5789 50 мкг/г крем не викликав подразнення після одноразового введення у кроликів та не виявляв здатності викликати сенсibilізацію шкіри у морських свинок.

На заключення слід зазначити, що дослідження безпеки, проведені з використанням препарату CD5789 у формі крему та його діючої речовини, підтверджують передбачуване клінічне застосування.

Заявник (Власник
реєстраційного
посвідчення)



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)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА ЗІ Мондесір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-06-SRE-40229E – Оцінка стерпності препарату CD5789 на шкірі під час застосування з перекисом бензоїлу (ВРО) у здорових добровольців
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 28 травня 2014 року Дата закінчення дослідження: 13 жовтня 2014 року
8. Країни, де проводилося	Франція

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	<p>Всього було обстежено 253 суб'єкти, а 240 суб'єктів були рандомізовані та включені в це дослідження. Із 240 суб'єктів, які взяли участь у дослідженні, 226 суб'єктів (94,2%) завершили дослідження.</p> <p>Популяцію безпеки визначали як суб'єктів, які були рандомізовані та яким вводили досліджуваний лікарський засіб принаймні один раз. Популяція безпеки включала 240 суб'єктів (по 30 суб'єктів у кожній групі лікування).</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Метою дослідження було оцінити стерпність крему CD5789 на шкірі у поєднанні з перекису бензоїлу (ВРО) у формі гелю під час нанесення на шкіру обличчя один раз на день протягом 3 тижнів. Досліджувані препарати включали 5 поєднань 3 різних концентрацій крему CD5789 (25, 50 або 100 мкг/г) з гелем Кутакніл (пероксид бензоїлу (ВРО) 2,5% або 5%) та наступні 3 препарати-порівняння: Епідую гель, Зорак 0,1% гель та Дифферин 0,1% гель плюс 2,5% пероксиду бензоїлу у формі гелю).</p> <p>Дослідження було розроблене для:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Вибору дози для подальшої розробки комбінації - Порівняння профілів безпеки кожної комбінації з гелем Епідую - Порівняння профілів безпеки кожної комбінації із гелем Зорак 0,1% <p>Крім того, для вирішення питання про можливі наслідки розрідження лікарських поєднань порівняно з комбінаціями лікарських засобів комбінований засіб Епідую, гель порівнювали з поєднанням препарату Дифферин 0,1% гель та пероксиду бензоїлу 2,5% гель та поєднанням препарату CD5789 100 мкг/г крем та пероксиду бензоїлу 5% у формі гелю.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентрове, рандомізоване дослідження у паралельних групах із засліпленням дослідників, яке проводилося у Франції за участю здорових суб'єктів.</p> <p>Дослідження складалося з періоду скринінгу, який тривав максимум 4 тижні (один або два візити) та періоду застосування лікарського засобу тривалістю 3 тижні, протягом якого суб'єкт з понеділка по суботу приходив до центру один раз на день. У неділю суб'єкт застосовував препарат вдома.</p> <p>Вісім (8) груп були рандомізовані для отримання одного або двох досліджуваних препаратів, які наносили на область обличчя. Суб'єкти отримали загалом 500 мкл досліджуваного препарату для нанесення на кожну половину обличчя однакової кількості (250 мкл на кожну половину обличчя).</p> <p>Під час 22-денного дослідження препарат застосовували один раз на день, включаючи вихідні, і оцінювали один раз на день, з понеділка по суботу. Кожному суб'єкту, в цілому, препарат наносили 21 раз (з 1 -го по 21 -й день) та до початку застосування було зроблено 18 оцінок (з 2 -го по 22 -й день).</p>

<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові суб'єкти були чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 40 років включно (скринінговий візит).</p> <p>За шкалою Фіцпатріка суб'єкти мали I – III фототип шкіри (скринінговий візит).</p> <p>Жінки дітородного віку, які погодилися протягом усього періоду дослідження використовувати високоефективні та схвалені методи контрацепції. Високоефективний метод контрацепції визначався як:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. двостороннє перев'язування труб або перетин; 2. комбіновані оральні контрацептиви (естрогени та прогестерон), пластир, імплантовані або ін'єкційні контрацептиви зі стабільною дозою щонайменше за 1 місяць до початку дослідження; 3. внутрішньоматкова спіраль (ВМС), вставлена принаймні за 1 місяць до вихідного візиту. <p>Суб'єкт жіночої статі дітородного віку повинна мати негативний результат тесту на вагітність в сечі на початку дослідження (скринінг та вихідні візити).</p> <p>Жінки недітородного потенціалу: постменопауза (наприклад: відсутність менструальної кровотечі протягом щонайменше 1 року без будь-яких інших медичних причин), гістеректомія або двостороння оваріектомія (скринінговий візит).</p>																																																																								
<p>13. Досліджувані лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Таблиця 1. Лікарська форма досліджуваного лікарського засобу</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Препарат порівняння</th> <th>Препарат порівняння</th> <th>Препарат порівняння</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Торгове найменування або еквівалент</td> <td colspan="3">НЗ</td> <td>Кутакніл 2,5%</td> <td>Кутакніл 5%</td> <td>Зорак 0,1%</td> <td>Епідуро</td> <td>Дифферин</td> </tr> <tr> <td>Найменування лікарського засобу</td> <td colspan="3">Трифаротен</td> <td colspan="2">Пероксид бензоїлу</td> <td>Тазаротен</td> <td>Адапален + Пероксид бензоїлу</td> <td>Адапален</td> </tr> <tr> <td>Внутрішній код</td> <td colspan="3">CD5789</td> <td>CD 1579</td> <td>CD1579</td> <td>НЗ</td> <td>CD0271 /CD1579</td> <td>CD0271</td> </tr> <tr> <td>Лікарська форма</td> <td colspan="3">Крем</td> <td colspan="5">Гель</td> </tr> <tr> <td>Номер складу</td> <td>0219.0118</td> <td>0219.0102</td> <td>0219.0073</td> <td>20</td> <td>21</td> <td>НЗ</td> <td>324</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>Концентрація</td> <td>0,0025%</td> <td>0,0050%</td> <td>0,01%</td> <td>2,5%</td> <td>5%</td> <td>0,1%</td> <td>0,1% (Адапален) 2,5% (ВРО)</td> <td>0,1%</td> </tr> <tr> <td>Упаковка (тип та розмір)</td> <td colspan="3">30 г Ламінована туба</td> <td colspan="2">40 г Туба з ПЕВЦ</td> <td>60 г Ламінована туба</td> <td>30 г Туба з ПЕВЦ</td> <td>30 г Туба з ПЕВЦ</td> </tr> </tbody> </table>		Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Препарат порівняння	Препарат порівняння	Торгове найменування або еквівалент	НЗ			Кутакніл 2,5%	Кутакніл 5%	Зорак 0,1%	Епідуро	Дифферин	Найменування лікарського засобу	Трифаротен			Пероксид бензоїлу		Тазаротен	Адапален + Пероксид бензоїлу	Адапален	Внутрішній код	CD5789			CD 1579	CD1579	НЗ	CD0271 /CD1579	CD0271	Лікарська форма	Крем			Гель					Номер складу	0219.0118	0219.0102	0219.0073	20	21	НЗ	324	НЗ	Концентрація	0,0025%	0,0050%	0,01%	2,5%	5%	0,1%	0,1% (Адапален) 2,5% (ВРО)	0,1%	Упаковка (тип та розмір)	30 г Ламінована туба			40 г Туба з ПЕВЦ		60 г Ламінована туба	30 г Туба з ПЕВЦ	30 г Туба з ПЕВЦ
	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Препарат порівняння	Препарат порівняння																																																																	
Торгове найменування або еквівалент	НЗ			Кутакніл 2,5%	Кутакніл 5%	Зорак 0,1%	Епідуро	Дифферин																																																																	
Найменування лікарського засобу	Трифаротен			Пероксид бензоїлу		Тазаротен	Адапален + Пероксид бензоїлу	Адапален																																																																	
Внутрішній код	CD5789			CD 1579	CD1579	НЗ	CD0271 /CD1579	CD0271																																																																	
Лікарська форма	Крем			Гель																																																																					
Номер складу	0219.0118	0219.0102	0219.0073	20	21	НЗ	324	НЗ																																																																	
Концентрація	0,0025%	0,0050%	0,01%	2,5%	5%	0,1%	0,1% (Адапален) 2,5% (ВРО)	0,1%																																																																	
Упаковка (тип та розмір)	30 г Ламінована туба			40 г Туба з ПЕВЦ		60 г Ламінована туба	30 г Туба з ПЕВЦ	30 г Туба з ПЕВЦ																																																																	

Умови зберігання	Зберігати при температурі не вище 25°C - Не заморожувати та не охолоджувати	Зберігати при температурі не вище 25°C	Зберігати при температурі не вище 30°C	Зберігати при температурі не вище 25°C	Зберігати при температурі не вище 25°C
Доза (загальна добова доза)	500 мкл				
Шлях введення	Місцевий				
Режим дозування	Один раз на день сім днів на тиждень				
Тривалість застосування	3 тижні				
Розташування зони нанесення	Обличчя				

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Таблиця 1. Лікарська форма досліджуваного лікарського засобу								
		Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Препарат порівняння	Препарат порівняння	Препарат порівняння
	Торгове найменування або еквівалент	НЗ			Кутакніл 2,5%	Кутакніл 5%	Зорак 0,1%	Епідуро	Дифферин
	Найменування лікарського засобу	Трифаротен			Пероксид бензоїлу		Тазаротен	Адапален + Пероксид бензоїлу	Адапален
	Внутрішній код	CD5789			CD 1579	CD1579	НЗ	CD0271 /CD1 579	CD0271
	Лікарська форма	Крем			Гель				
	Номер складу	0219.0118	0219.0102	0219.0073	20	21	НЗ	324	НЗ
	Концентрація	0,0025%	0,0050%	0,01%	2,5%	5%	0,1%	0,1% (Адапален) 2.5% (ВРО)	0,1%
	Упаковка (тип та розмір)	30 г Ламінована туба			40 г Туба з ПЕВЦ		60 г Ламінована туба	30 г Туба з ПЕВЦ	30 г Туба з ПЕВЦ
	Умови зберігання	Зберігати при температурі не вище 25°C - Не			Зберігати при температурі не		Зберігати при	Зберігати при	Зберігати при

	ня	заморожувати та не охолоджувати	вище 25°C	температурі не вище 30°C	температурі не вище 25°C	температурі не вище 25°C-Не заморожувати
	Доза (загальна добова доза)	500 мкл				
	Шлях введення	Місцевий				
	Режим дозування	Один раз на день сім днів на тиждень				
	Тривалість застосування	3 тижні				
	Розташування зони нанесення	Обличчя				
15. Супутня терапія	Не застосовується					
16. Критерії оцінки ефективності	Вимірювання ефективності – Не застосовується. Кінцеві точки ефективності – Не застосовується.					
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали у такий спосіб: <ul style="list-style-type: none"> - Місцева стерпність (еритем, лущення, сухість, свербіж та відчуття печіння), - Небажані явища, - Медичний огляд під час скринінгу. 					
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> - Первинна кінцева точка ефективності: Не застосовується - Вторинні кінцеві точки ефективності: Не застосовується 					
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	До дослідження було включено двісті сорок (240) суб'єктів у віці від 18 до 40 років. Середній вік суб'єктів становив 29,53±6,11 років. Суб'єкти дослідження були європеїдної раси (240 суб'єктів [100%]) і досить рівномірно розподілені на 111 суб'єктів жіночої статі (46,3%) та 129 суб'єктів чоловічої статі (53,8%). Більшість суб'єктів дослідження мали III фототип шкіри (222 суб'єкти [92,5%]).					
20. Результати ефективності	Не застосовується					
21. Результати безпеки	Всього під час дослідження було зареєстровано 108 небажаних явищ у 36,7% (88) суб'єктів. Найбільш поширені НЯ були в системно-органному класі (СОК) «Порушення з боку нервової системи». Із 108 зареєстрованих небажаних явищ 18 (у 16 суб'єктів) дослідник оцінив як					

	<p>пов'язані з досліджуваними препаратами: 17 виникали на шкірі (подразнення шкіри та відчуття печіння шкіри), а 1 - головний біль. Більшість супутніх небажаних явищ спостерігалися у суб'єктів групи застосування препарату CD5789 100 мкг/г + 5% ВРО (7 НЯ у 6 суб'єктів), а решта 11 супутніх НЯ спостерігалися у 10 суб'єктів: 3 суб'єкти у групі застосування препарату CD5789 50 мкг/г + ВРО 2,5% (3 АЕ), 2 суб'єкти у групах застосування препарату Зорак 0,1% та Дифферину 0,1% + ВРО 2,5% (по 2 НЯ в кожній) та у 1 суб'єкта у групі застосування препарату CD5789 25 мкг/г + ВРО 2,5%, препарату CD5789 25 мкг/г + ВРО 5% та Епідуро (1, 1 та 2 НЯ відповідно). У групі застосування препарату CD5789 50 мкг/г + ВРО 5% жодних супутніх небажаних явищ не було.</p> <p>Повідомлялося, що із 16 суб'єктів із супутніми НЯ в цілому 11 суб'єктів (4,6%) мали подібні НЯОІ (11) із подразненням шкіри. Було повідомлено про 2 типи НЯОІ щодо подразнення шкіри:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Шість (6) суб'єктів з подразненням шкіри, типовими для подразнювальних реакцій, очікуваних під час застосування місцевих ретиноїдів, і 4 з цих 6 суб'єктів були частиною групи застосування CD5789 100 мкг/г + 5%ВРО. - У п'яти (5) суб'єктів спостерігалось подразнення шкіри негайного типу. Суб'єктів розподіляли порівну у 5 різних групах лікування, і терапією в 4 з цих 5 груп лікування було поєднання препарату CD 5789 та ВРО. Такі реакції подразнення шкіри негайного типу не були типовими для подразнювальних реакцій, описаних для ретиноїдів відповідно до хронології (вони почалися в перші дні після нанесення та незабаром після нанесення, і були періодичними та повністю зворотними протягом наступних годин) та семіології (дослідник вважав, що вони виглядають як неімунологічна кропив'янка). <p>В цілому у 12 суб'єктів (5,0%) спостерігалися 12 НЯ, які призвели до припинення лікування. Усі ці НЯ були шкірними та мали відношення до досліджуваного препарату, за винятком 1 випадку себорейного дерматиту, який відбувся у групі лікування Епідуро.</p> <p>Припинення лікування через НЯ було спричинено або типовим подразненням шкіри, викликаним ретиноїдами, або подразненням шкіри негайного типу. Типове подразнення шкіри, викликане ретиноїдами, частіше спостерігалось у групі застосування препарату CD5789 100 мкг/г + 5% ВРО (4 з 6 суб'єктів), ніж у інших групах лікування.</p> <p>П'ять (5) інших випадків припинення участі в дослідженні були обумовлені подразненням шкіри негайного типу та розподілені у різних групах: 1 (3,3%) суб'єкт у групі застосування препарату CD5789 100 мкг/г + ВРО 5%, препарату CD5789 25 мкг/г + ВРО 5%, препарату CD5789 50 мкг/г + ВРО 2,5%, препарату Дифферин 0,1% + ВРО 2,5% та препарату CD5789 25 мкг/г + ВРО 2,5%, і жоден з суб'єктів у групах застосування препаратів Зорак, Епідуро та CD5789 50 мкг/г + 5% ВРО.</p> <p>Під час дослідження випадки смерті або СНЯ не зареєстровані.</p>
22. Висновок (заключення)	На закінчення слід зазначити , що комбінації препарату CD5789 100 мкг/г + ВРО 5% та препарату Зорак 0,1% викликали подразнення

найбільшого ступеня. Епідуо був найкращим досліджуваним препаратом. Усі інші досліджувані препарати CD5789 (25 мкг/г або 50 мкг/г) + ВРО (2,5% або 5%) мали профіль стерпності у діапазоні між показниками для препарату Епідуо та препарату Зорак 0,1%.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

(ПІБ)

МЕДИКА
ПРОМОУШНЗ АГ
Ідентифікаційний
код 26609679

Резцова Л.В.



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)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-06-SRE-40187E – Пошукове дослідження ефекту препарату CD5789 на патофізіологію рубців від акне у суб'єктів, схильних до утворення рубців, та суб'єктів, не схильних до утворення рубців.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 19 листопада 2012 р. Дата завершення дослідження: 22 липня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	На участь в дослідженні мали право 28 пацієнтів (20 суб'єктів з вуграми та 8 здорових суб'єктів без вугрів в анамнезі). З 28 суб'єктів,

	<p>1 суб'єкт з вуграми не пройшов скринінг через невідповідність критеріям включення/виключення. Всього 27 пацієнтів були включені до популяції всіх рандомізованих пацієнтів, що мають намір отримувати лікування (ІТТ) та до популяції для аналізу безпеки. Через значне відхилення від протоколу 1 суб'єкт, схильний до утворення рубців, було виключено з популяції суб'єктів, що відповідають вимогам протоколу (PP).</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинна мета: дослідити залучення на транскриптомному та протеомному рівнях маркерів, що беруть участь у передачі сигналів імунітету під час утворення рубців після акне.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити зміни, індуковані новим терапевтичним засобом (CD5789), у шляху та маркерах, обраних раніше; - Визначити кореляцію між підтипами <i>P. acnes</i> та утворенням чи не утворенням рубців.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було пошукове, контрольоване, нерандомізоване, відкрите, проспективне, одноцентрове дослідження, в якому брали участь 19 суб'єктів із помірними запальними вуграми на спині (10 схильних до утворення рубців [тобто з ≥ 20 рубців розміром $\geq 1,5$ мм] та 9 не схильних до утворення рубців [тобто з ≤ 3 рубців розміром $\geq 1,5$ мм]) та 8 здорових суб'єктів, які ніколи не мали вугрів. Це дослідження включало такі періоди:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Для суб'єктів з вуграми: період скринінгу (День -15 до Дня -1), період перед лікуванням (День -3 до Дня -1), період лікування (День 0 до Дня 27) та візит подальшого спостереження (10 днів $[\pm 3$ дні] після останнього застосування препарату, 37-й день); - Для здорових суб'єктів: період скринінгу (День -15 до Дня -1), день 0 та візит подальшого спостереження (День 11). <p>Протягом періоду скринінгу було визначено 2 різні зони на спині суб'єктів з вуграми та здорових суб'єктів. Крім того, під час скринінгу дослідник:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Проводив медичний огляд та перевіряв життєво важливі показники; - Відбирав зразки крові для вірусологічного дослідження, ЗАК та біохімічного аналізу крові; - Проводив аналіз сечі на вагітність; - Проводим аналіз сечі. <p>Візити для здорових добровольців</p> <p>У <u>0-й день</u> було зроблено 2 біопсії здорової шкіри з кожного боку спини суб'єкта. Для закриття ран накладали шов. Біопсії (експлантати) негайно занурювали у формол (для гістологічного та імуногістохімічного аналізів) та пізніше у буфер для рибонуклеїнової кислоти (РНК) на 16 годин за температури 4°C, перш ніж заморожувати їх за температури -80°C (для транскриптомного аналізу).</p>

На 11-й день (візит подальшого спостереження) шви з ділянок відбору біопсії видаляли та оцінювали безпеку. Дослідник:

- Знімав шви біопсій;
- Опитував суб'єктів щодо виникнення небажаних явищ (НЯ) та будь-яких змін супутньої терапії;
- Проводив медичний огляди та перевіряв показники життєво важливих функцій.

Візити для суб'єктів з вуграми

Протягом періоду до початку лікування (День -3 до Дня -1) було виявлено щонайменше 2 папули (по 1 на кожній ділянці спини), щоб забезпечити можливість вибору на 0-й день двох папул, що існують протягом 48 годин.

Протягом 4-тижневого періоду лікування препарат наносили (унікаючи ділянок біопсії) у дослідницькому центрі, один раз на день, 5 днів на тиждень (кожен день, крім суботи та неділі), за винятком останнього дня (27-й день), коли лікарський препарат не застосовували. Всього було виконано 19 нанесень.

На 0-й день перед нанесенням досліджуваного препарату було зроблено 4 біопсії на 2 ділянках, визначених на спині суб'єкта: 2 біопсії запальних папул (тобто ураженої шкіри) та 2, очевидно, нормальної шкіри без вугрів (тобто неураженої шкіри). Для закриття ран накладали шов. Загоєння ран після біопсії контролювалося щодня під час візиту до дослідницького центру до видалення швів на 11-й день.

На 0-й день перед застосуванням досліджуваного препарату відбирали бактеріологічні проби для визначення штамів *P. acnes* на 4 різних запальних папуло-пустульозних ураженнях.

З 4-го по 6-й день було позначено щонайменше 4 папули, щоб на 7-й або 8-й день відібрати чотири 48-годинні папули (по 2 на кожен ділянку спини).

На 11-й день знімали шов біопсій, зроблених на 0-й день.

На 27-й день виконували 4 біопсії з 4-х загоєних запальних папул, які вже були ідентифіковані на 7-й або 8-й день: 2 біопсії «загоєних папул, які обробляли препаратом CD5789 крем 0,005%», і 2 «загоєних папул, які наносили плацебо CD5789 крем. Для закриття ран накладали шов.

Усі зразки біопсії (експлантати, отримані на 0-й та 27-й день) негайно занурювали у формол (для гістологічного та імуногістохімічного аналізів) та пізніше у буфер РНК на 16 годин за температури 4°C, перш ніж заморожувати їх за температури -80°C (для транскриптоічного аналізу).

Всього було проведено 8 біопсій (перфоратор діаметром 3 мм) для кожного суб'єкта з вуграми.

Для суб'єктів з вуграми були зроблені стандартизовані цифрові фотографії:

- З усієї спини на -3-й, -2-й, -1-й, 0-й, 4-й, 5-й, 6-й, 7-й, 8-й, 15-й, 22-й та 27-й день;

	- 3 цільових папул на 0-й, 7-й, 8-й, 15-й, 22-й та 27-й день.
12. Основні критерії включення	Досліджувана популяція складалася з суб'єктів жіночої чи чоловічої статі з помірними запальними вуграми (тобто з оцінкою «Echelle de cotation des lésions d'acné» [ECLA] від 2 до 4 для всієї спини, принаймні одну ділянку оцінювали як 2 і з максимальною кількістю вузликів 3). Суб'єкти з вуграми були схильні до утворення рубців (тобто з ≥ 20 рубців розміром $\geq 1,5$ мм на спині) або несхильні до утворення рубців (тобто з ≤ 3 рубцями $\geq 1,5$ мм на спині), і повинні були мати принаймні дві 48-годинні папули під час початку дослідження (0-й день). Здорові жінки чи чоловіки без акне в анамнезі були включені до контрольної групи.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CD5789, крем, місцеве застосування, дозування: 0,005%
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат порівняння: крем, місцеве застосування, дозування: не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні та вторинні кінцеві точки</p> <p>Різниця в експресії біомаркерів імунітету шкіру, яку оцінювали на транскриптомному та протеомному рівнях між суб'єктами, схильними до утворення рубців, та суб'єктами, несхильними до утворення рубців. Були проведені масштабні та направлені транскриптомні аналізи для порівняння експресії матричної РНК (мРНК) у суб'єктів, схильних до утворення рубців, та суб'єктів, не схильних до утворення рубців. Масштабні аналізи проводилися за технологією Affymetrix. Сфокусовані аналізи проводили для вивчення генної експресії маркерів, що використовуються в протеомному аналізі (див. далі), за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції зворотної транскрипції (кРЧ-ПЛР). На протеомному рівні проводили імуногістохімічний аналіз для оцінки експресії таких маркерів: інтерлейкіну (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, фактора некрозу пухлини альфа (ФНПα), матрична металопротеїназа (ММП)-1, -9, -3, -13, тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМПП)-1, -2, toll-подібний рецептор (TLR)2, TLR4, рецептор, активований проліфератором пероксисом (PPAR), фактор росту фібробластів (ФРФ), трансформуючий фактор росту бета (ТФРβ), інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР1), людський бета-дефензин-2 (hBD2), Smad 3/4, протонкоген SKI (cSKI), білок-активатор 1 (AP1; субодиниця cJUN).</p> <p>Модуляції, індуковані новим терапевтичним засобом (CD5789 крему 0,005%) на цих самих маркерах як на транскриптомному, так і на</p>

	<p>протеомному рівнях після 27 днів місцевого застосування на запальних папулах у пацієнтів, схильних та не схильних до утворення рубців.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> - НЯ, що реєструються під час кожного візиту; - Місцева стерпність для суб'єктів з вуграми, зареєстрована під час кожного візиту протягом періоду лікування та через 10 днів \pm (3 дні) після останнього застосування препарату (тобто візит подальшого спостереження, 37-й день); - Медичний огляд та параметри життєво важливих показників, зареєстровані під час скринінгу, на 0-й день для всіх суб'єктів, на 11-й день лише для здорових суб'єктів, а також на 27-й день та через 10 днів (\pm 3 дні) після останнього застосування препарату (тобто візит подальшого спостереження, 37 день) тільки для осіб з вуграми; - Лабораторні дослідження з безпеки, зареєстровані під час скринінгу для всіх суб'єктів і на 27-й день тільки для суб'єктів з вуграми.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Транскриптомний аналіз включав такі види зразків біопсії:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Здорова шкіра; <p>У суб'єктів, схильних до утворення рубців, та у суб'єктів, не схильних до утворення рубців:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Неушкоджена шкіра; - Папула, утворена за 48 годин; - «Загоєні папули», які обробляли плацебо CD5789 крем на 27-й день; - «Загоєні папули», які обробляли препаратом CD5789 крем 0,005% на 27-й день. <p>Нижче наведено основні порівняння транскриптомних аналізів:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Неушкоджена шкіра у суб'єктів, не схильних до утворення рубців, та у суб'єктів, схильних до утворення рубців, у порівнянні зі здоровою шкірою у здорових суб'єктів; - Папула віком до 48 годин порівняно з неушкодженою шкірою у суб'єктів, схильних до утворення рубців та не схильних до утворення рубців; - Порівняння папул віком до 48 годин між суб'єктами, схильними до утворення рубців, та суб'єктами не схильними до утворення рубців; - Папула з області спини, на яку наносили плацебо CD5789 крем на 27-й день, порівняно з папулою віком менше 48 годин у суб'єктів, схильних до утворення рубців та не схильних до утворення рубців; - Папула з області спини, на яку наносили плацебо CD5789 крем на 27-й день, порівняно з неушкодженою шкірою у суб'єктів, схильних до утворення рубців; - Папула з області спини, на яку наносили препарат CD5789 крем 0,005% на 27-й день, порівняно з папулою з ділянки спини, на яку наносили плацебо CD5789 крем на день 27-й день, у

	<p>суб'єктів, схильних до утворення рубців, та суб'єктів, не схильних до рубців.</p> <p>Для міжгрупового аналізу використовували модель дисперсійного аналізу (ANOVA), потім виконували критерій множинного порівняння Т'юкі для оцінки значущості порівняння для всіх наборів зондів. Отримані в результаті значення р були скориговані для перевірки множинності шляхом контролю рівня хибнопозитивних результатів (FDR), використовуючи поправку Бенджаміні-Хокберга. Для порівняння між суб'єктів до моделі ANOVA був включений суб'єктний ефект в якості випадкового.</p> <p>Для оцінки значущості контрастів та виявлення найбільш дискримінованих маркерів на глобальній основі виконували незалежний аналіз. Цей аналіз (не негативне матричне розкладання [NMF]) проводили, але через відсутність інформативних даних, дані не включені в цей звіт.</p> <p>Демографічні та вихідні дані та дані з безпеки узагальнювали дескриптивними методами. Небажані явища були складені в таблиці частот за методом лікування, системно-органним класом (SOC) та переважним терміном (ПТ).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усі пацієнти були європейцями із середнім значенням \pm стандартне відхилення (СВ) $26,48 \pm 4,55$ років. В цілому більшість суб'єктів були чоловіками (17 [62,96%]), зокрема всі суб'єкти, схильні до утворення рубців, були чоловіками. На скринінгу середній зріст та вага \pmСВ становили $174,0 \pm 7,73$ см та $69,68 \pm 14,06$ кг відповідно, без істотних відмінностей між суб'єктами з вуграми та здоровими суб'єктами.</p> <p>Сімейний анамнез утворення рубців, оцінка ECLA (загальний діапазон від 1 до 2) та кількість вузликів (загальний діапазон від 0 до 2) були подібними у суб'єктів, схильних до утворення рубців, та у суб'єктів, не схильних до утворення рубців.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Масштабний транскриптомний аналіз</u></p> <p>Транскриптомний аналіз, проведений для дослідження молекулярних механізмів, що призводять до утворення рубців, показав, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> - У неушкодженій шкіри суб'єктів, схильних до утворення рубців, та суб'єктів, не схильних до утворення рубців, порівняно зі звичайною шкірою здорових суб'єктів спостерігалось субклінічне запалення, гіперпроліферативні зміни епідермісу та висока активність сальних залоз. Вони були більш вираженими у суб'єктів, схильних до утворення рубців, ніж у суб'єктів, не схильних до утворення рубців; - В 48-годинних папулах суб'єктів, схильних до утворення рубців, та суб'єктів, не схильних до утворення рубців, порівняно з неушкодженою шкірою, спостерігалась індукція як вроджених, так і адаптивних імунних реакцій. Аналіз специфічних маркерів показав, що макрофаги, як правило, є більш численними та/або активованими у суб'єктів, не схильних до утворення рубців, тоді як кількість Т-клітин, як видається, є більшою у суб'єктів, схильних до утворення рубців;

- У суб'єктів, не схильних до утворення рубців, профілі експресії генів «загоєних папул» та неушкодженої шкіри були подібними, що вказує на усунення запалення. І навпаки, у суб'єктів, схильних до утворення рубців, профіль експресії генів «загоєних папул» порівняно з профілем неушкодженої шкіри вказував на запальну реакцію. Це говорить про те, що запальний процес у суб'єктів, схильних до утворення рубців, триває довше, ніж у суб'єктів, не схильних до утворення рубців.

У суб'єктів, схильних до утворення рубців, профіль експресії генів «загоєних папул» у порівнянні з неушкодженою шкірою вказував на зниження маркерів метаболізму ліпідів (специфічних для сальної залози), а також на сильну ознаку ремоделювання шкіри, що могло б бути пов'язано з руйнуванням (принаймні частковим) волосисто-сальної одиниці та пошкодження шкіри.

В цілому ці результати вказують на те, що у суб'єктів, схильних до утворення рубців, рубцювання може бути наслідком пошкодження, викликаного постійним запаленням, що виникає в сальному фолікулі, призводячи до його руйнування. Імовірно, відновлення зруйнованої ділянки з ремоделюванням грануляційної тканини не здатне відновити початковий обсяг тканини, що призводить до утворення атрофічних рубців.

Транскриптомний аналіз, проведений для дослідження можливого терапевтичного впливу препарату CD5789 на молекулярні механізми, що призводять до утворення рубців, показав, що:

- Виходячи з ієрархічної кластеризації, препарат CD5789 крем 0,005% не впливав на запальні ураження, які продовжували спостерігатися у суб'єктів, схильних до утворення рубців;
- Аналіз набору генів, спеціально модульованих препаратом CD5789 крем 0,005%, показав загальну біологічну реакцію між двома популяціями суб'єктів з вуграми, хоча препарат CD5789 крем 0,005% чинив більш виражений вплив на популяцію суб'єктів, не схильних до утворення рубців (більша кількість модульованих генів і вищий рівень модуляції);
- Аналіз змінених процесів виявив очікувані ефекти ретиноїдів, а саме антикератинізуючий та проліферативний ефект, що призводить до прискореної циркуляції клітин епідермісу та модифікації бар'єру епідермальної проникності в обох популяціях суб'єктів з вуграми. З іншого боку, активація меланогенезу була відзначена лише в популяції, суб'єктів, не схильних до утворення рубців;
- Це масштабне профілювання експресії генів не дозволило нам спостерігати вплив препарату CD5789 крем 0,005% на процеси рубцювання шкіри внаслідок вугрів.

Протеомний та сфокусований транскриптомний аналізи

Ці аналізи виконувала Фіона Яссон у межах своєї докторської дисертації під керівництвом професора Бриджитт Дрино (CHU, Нант, Франція).

Клінічна оцінка загоєння папул

	В кінці періоду лікування, специфічні ефекти препарату CD5789 з точки зору загоєння папул порівняно з його плацебо не виявлено.
21. Результати безпеки	<p>Суб'єкти з вуграми:</p> <p>На спині, на яку наносили препарат CD5789 крем 0,005%, еритему та свербіж реєстрували з однаковою частотою у суб'єктів, схильних до утворення рубців (у 6 [60%] та 7 [70%] суб'єктів, відповідно) та у суб'єктів, не схильних до утворення рубців (у 8 [88,9%] та 7 [77,8%] суб'єктів, відповідно). Усі суб'єкти з вуграми в області спини, на яку наносили CD5789 крем 0,005%, не мали жодних або принаймні помірних ознак еритеми та свербожу, за винятком 1 (5,26%) суб'єкта, не схильного до утворення рубців, у якого на 22-й, 25-й та 26-й день спостерігалися ознаки тяжкої еритеми. Ознаки еритеми та свербожу спостерігалися протягом перших 11 днів лікування. В цілому, у всіх суб'єктів з вуграми ознаки еритеми та свербожу під час дослідження погіршувалися, досягаючи плато та зникаючи через 10 днів (± 3 дні) після останнього застосування препарату (за винятком ознак свербожу, які зберігалися у 1 суб'єкта, не схильного до утворення рубців). Варто відзначити, що середні показники еритеми та свербожу були загалом нижчими у суб'єктів, схильних до утворення рубців (у межах від 0,10 до 1,10 та від 0,10 до 0,60, відповідно), ніж у суб'єктів, не схильних до утворення рубців (у межах від 0,11 до 1,56 та від 0,11 до 1,0, відповідно) . Ознаки печіння/поколювання були щонайменше легкими, спостерігалися епізодично (у 2 [20%] суб'єктів, схильних до утворення рубців ,та у 1 [11,1%] суб'єкта, схильного до утворення рубців) і були відсутні у всіх суб'єктів через 10 днів (± 3 дні) після останнього нанесення препарату.</p> <p>На ділянці спини, на яку наносили плацебо CD5789 крем, ознаки еритеми та свербожу були, щонайбільше, легкими і спостерігалися епізодично (еритема: у 2 [20%] суб'єктів, схильних до утворення рубців, та у 2 [22,2%] суб'єктів, не схильних до утворення рубців; свербіж: у 3 [30%] суб'єктів, схильних до утворення рубців, та у 2 [22,2%] суб'єктів, не схильних до утворення рубців). Як у суб'єктів, схильних до утворення рубців, так і у суб'єктів, не схильних до утворення рубців, ознаки поколювання/печіння при застосуванні плацебо CD5789 крем не спостерігалися, а ознаки набряку не спостерігалися ані при застосуванні препарату CD5789 крем 0.005%, ані плацебо CD5789 крем у будь-який момент часу.</p> <p>В цілому за період лікування у 11 (57,89%) суб'єктів з акне було зареєстровано 16 небажаних явищ. Протягом цього дослідження не повідомлялося про серйозні НЯ (СНЯ), НЯ, що призводять до припинення дослідження, або про НЯ, що становлять особливий інтерес.</p> <p>Усі НЯ були легкими (14 [87,5%]) або помірними (2 [12,5%]) за ступенем тяжкості і зникали до кінця дослідження, за винятком 1 (6,25%) випадку назофарингіту у 1 (5,26%) суб'єкта, схильного до утворення рубців, який не зникав.</p> <p>З 16 небажаних явищ 8 (50%) були дерматологічними та були зареєстровані у 7 (36,84%) суб'єктів з акне: 1/8 (12,5%) випадок гіперпігментації шкіри та 7/8 (87,5%) випадків свербожу (у 7 [36,84%]</p>

	<p>суб'єктів). Свербіж був найпоширенішим дерматологічним НЯ. Усі НЯ свербожу були пов'язані з досліджуваним препаратом та процедурою протоколу (тобто біопсією), які зникали до кінця дослідження і були легкими, за винятком 1/8 (12,5%) випадку, який був помірним у 1 (5,26%) суб'єкта, несхильного до утворення рубців. НЯ гіперпігментації шкіри не було пов'язане з досліджуваним лікуванням.</p> <p>Усі недерматологічні небажані явища, про які повідомлялося під час дослідження, не мали відношення до досліджуваного лікування.</p> <p>Загалом, частота дерматологічних НЯ була такою: 3/8 (37,5%) НЯ у 3 (30%) суб'єктів, схильних до утворення рубців, порівняно з 5/8 (62,5%) НЯ у 4 (44,44%) суб'єктів, не схильних до утворення рубців. Про недерматологічні НЯ у суб'єктів, схильних до утворення рубців (4/8 [50%] НЕ у 4 [40%] суб'єктів), та суб'єктів, не схильних до утворення рубців (4/8 [50%] у 3 [33,33%] суб'єктів) повідомлялося з однаковою частотою.</p> <p>До початку лікування у 3 (15,79%) суб'єктів з вуграми (4 [80%]) у 2 [22,22%] суб'єктів, не схильних до утворення рубців, було зареєстровано загалом 5 небажаних явищ та 1 НЯ [20%] у 1 [10%] суб'єкта, схильного до утворення рубців). До початку періоду лікування головний біль був НЯ, про яке повідомлялося найчастіше (1 випадок у 1 [10%] суб'єкта, схильного до утворення рубців, і 3 випадки у 2 [22,22%] суб'єктів, не схильних до утворення рубців).</p> <p><u>Здорові суб'єкти:</u></p> <p>Всього було зареєстровано 8 небажаних явищ у 5 (62,5%) здорових суб'єктів. Головний біль та назофарингіт були найпоширенішими НЯ у здорових суб'єктів (обидва у 2 [25%] суб'єктів).</p> <p>Загалом, клінічно значущих відхилень від норми у результатах аналізу сечі, ЗАК та біохімічного аналізу крові не було.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>На закінчення слід зазначити, що суб'єкти, схильні до утворення рубців, як правило, мають довготривалий профіль запального гена. Тривале та тяжке запалення, що спостерігається у суб'єкти, схильні до утворення рубців, може призвести до руйнування структури сальних залоз, що, ймовірно, слідує за неефективним ремоделюванням грануляційної тканини і, зрештою, до утворення атрофічного рубця. Помітних специфічних ефектів препарату CD5789 крем 0,005% у порівнянні з плацебо CD5789 крем щодо модуляції експресії генів та якості загоєння не спостерігалось.</p> <p>В цілому за період лікування у 11 (57,89%) суб'єктів з вуграми було зареєстровано 16 небажаних явищ. Протягом цього дослідження не повідомлялося про будь -які СНЯ або НЯ, що призводять до припинення лікування. З 16 небажаних явищ 8 (50%) були дерматологічними, а 8 (50%)-недерматологічними. Свербіж був дерматологічним НЯ, про який повідомляли найчастіше. Усі НЯ свербожу були пов'язані з лікуванням, зникали до кінця дослідження та були легкими за ступенем тяжкості, за винятком одного випадку, який був помірного ступеня тяжкості. Всі недерматологічні НЯ, про</p>

які повідомлялося протягом дослідження, не мали відношення до досліджуваного лікування.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) <i>Л.В. Перечева</i></p> <p>«ДЕЛТА» МЕДИКАЛ ПРОМОУШНЗ АГ</p> <p>(ПІВ) Ідентифікаційний код 26609879</p>
--	---



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)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА ЗІ Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-06-SRE-18237 – Фармакокінетичне дослідження препарату CD5789 після нанесення на шкіру у формі крему в концентрації 50 мкг/г або 100 мкг/г в умовах максимального використання у суб'єктів віком від 9 до 17 років з вульгарними вуграми
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого суб'єкта: 01 листопада 2012 р. Дата завершення дослідження: 18 липня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки (США)
9. Кількість досліджуваних	Необхідно було, щоб приблизно 72 суб'єкти пройшли скринінг для рандомізації /включення цільових 36 суб'єктів (по 18 в кожній групі), щоб 32 суб'єкти закінчили дослідження (принаймні 16 в кожній групі). У спробі досягти справедливого балансу між віковими групами та статтю було заплановано включити в дослідження щонайменше 4 суб'єктів у віці від 9 до 11 років та приблизно 10 дівчат.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна мета</p> <p>Оцінити системний вплив CD5789 в умовах максимального застосування у суб'єктів віком від 9 до 17 років з вульгарними вуграми при застосуванні препарату CD5789 50 мкг/г крем або 100 мкг/г крем один раз на день протягом 29 днів.</p> <p>Вторинна мета</p> <p>Оцінити безпеку та стерпність препарату CD5789 50 мкг/г крем та 100 мкг/г крем.</p>																								
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження, що включало 2 паралельні групи:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Група 1: препарат CD5789 50 мкг/г крем застосовували один раз на день - Група 2: препарат CD5789 100 мкг/г крем застосовували один раз на день. 																								
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Чоловіки або жінки віком від 9 до 17 років включно. - Якщо у віці від 9 до 11 років (до 12-го дня народження) Глобальна оцінка дослідника (IGA) на обличчі суб'єкт становила щонайменше 3. - У віці від 12 до 17 років суб'єкт мав IGA 4 на обличчі плюс щонайменше 25 запальних уражень та принаймні 40 незапальних уражень на обличчі. - Суб'єкти жіночої статі під час скринінгового візиту мали негативний результат аналізу сироватки крові та сечі (UPT) на вагітність та негативний UPT під час вихідного/першого візиту. - Жінки дітородного віку, або жінки, які перебувають у премархіальному періоді, повинні були погодитися на використання вискоєфективних та схвалених бар'єрних методів контрацепції протягом усього періоду дослідження та протягом щонайменше 1 місяця після останнього застосування препарату. - Індекс маси тіла (ІМТ) під час скринінгового візиту знаходився в межах визначеного діапазону. 																								
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>CD5789 крем, місцеве застосування, дозування: 50 або 100 мкг/г</p> <p>Лікарські форми досліджуваного лікарського засобу</p> <table border="1" data-bbox="507 1637 1468 2029"> <thead> <tr> <th></th> <th>Досліджуваний препарат</th> <th>Досліджуваний препарат</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Торгове найменування або еквівалент (якщо застосовується)</td> <td>Не застосовується</td> <td>Не застосовується</td> </tr> <tr> <td>Найменування лікарської речовини (МНН)</td> <td>Не застосовується</td> <td>Не застосовується</td> </tr> <tr> <td>Внутрішній код (якщо застосовується)</td> <td>CD5789</td> <td>CD5789</td> </tr> <tr> <td>Лікарська форма</td> <td>Крем</td> <td>Крем</td> </tr> <tr> <td>Дозування</td> <td>50 мкг/г</td> <td>100 мкг/г</td> </tr> <tr> <td>Номер рецептури</td> <td>0219.0102</td> <td>0219.0073</td> </tr> <tr> <td>Упаковка (тип та розмір)</td> <td>Флакони Мегапласт 50мл</td> <td>Флакони Мегапласт 50 мл</td> </tr> </tbody> </table>		Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат	Торгове найменування або еквівалент (якщо застосовується)	Не застосовується	Не застосовується	Найменування лікарської речовини (МНН)	Не застосовується	Не застосовується	Внутрішній код (якщо застосовується)	CD5789	CD5789	Лікарська форма	Крем	Крем	Дозування	50 мкг/г	100 мкг/г	Номер рецептури	0219.0102	0219.0073	Упаковка (тип та розмір)	Флакони Мегапласт 50мл	Флакони Мегапласт 50 мл
	Досліджуваний препарат	Досліджуваний препарат																							
Торгове найменування або еквівалент (якщо застосовується)	Не застосовується	Не застосовується																							
Найменування лікарської речовини (МНН)	Не застосовується	Не застосовується																							
Внутрішній код (якщо застосовується)	CD5789	CD5789																							
Лікарська форма	Крем	Крем																							
Дозування	50 мкг/г	100 мкг/г																							
Номер рецептури	0219.0102	0219.0073																							
Упаковка (тип та розмір)	Флакони Мегапласт 50мл	Флакони Мегапласт 50 мл																							

	Умови зберігання	Зберігати за температури не вище 25°C - Не заморожувати та не охолоджувати	Зберігати за температури не вище 25°C - Не заморожувати та не охолоджувати
	Доза (загальна добова доза)	1,1 – 2 г залежно від маси тіла	1,1 – 2 г залежно від маси тіла
	Режим дозування		
	Шлях введення	Місцевий	Місцевий
	Частота	Один раз на день вранці	Один раз на день вранці
	Тривалість застосування	29 днів	29 днів
	Розташування зони нанесення	Обличчя, плечі, верхня частина спини, верхня частина груді (окрім шиї)	Обличчя, плечі, верхня частина спини, верхня частина груді (окрім шиї)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується		
15. Супутня терапія	Не застосовується		
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Це не було дослідження ефективності. Однак під час скринінгового візиту були проведені виміри ефективності (IGA та кількість уражень) з метою переконатися, що суб'єкти мають необхідний ступінь тяжкості вугрів, а також в інші моменти часу (вихідний рівень/день 1, день 15 та день 29/ДП), щоб встановити чи впливає статус захворювання на ФК профілі.</p> <p>Під час візиту вихідного рівня/День 1, День 15 та День 29/Дострокове припинення (ДП) оцінювали такі змінні ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Глобальна оцінка дослідника, починаючи від вихідного рівня до 29-го дня (метод заміни відсутніх даних останнім значенням [LOCF]). - Загальна кількість уражень, починаючи від вихідного рівня до 29-го дня (LOCF). - Кількість запальних уражень, починаючи від вихідного рівня до 29-го дня (LOCF). - Число незапальних уражень, починаючи від вихідного рівня до 29-го дня (LOCF). <p>Загальна кількість ушкоджень – це сума показників запальних та незапальних уражень.</p>		
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Моніторинг небажаних явищ (НЯ) під час кожного візиту, включаючи небажані явища, що становлять особливий інтерес (НЯОІ). Дані про НЯ збирали з моменту підписання інформованої згоди (тобто під час скринінгового візиту). - Лабораторні дослідження – Рутинний ЗАК та біохімічний аналіз крові під час скринінгу та на 29-й день /ДП. - Загальний медичний огляд (МО) під час візиту скринінгу, вихідного рівня рівень/ 1-й день та візиту на 29-й день /ДП. - Життєво важливі показники під час візиту скринінгу, вихідного рівня рівень/ 1-й день та візиту на 29-й день /ДП. 		

	<ul style="list-style-type: none"> - Електрокардіограма (ЕКГ), проведена під час візиту скринінгу, вихідного рівня рівень/ 1-й день та візиту на 29-й день /ДП. - Оцінки місцевої стерпності: еритема, лущення, сухість, поколювання/печіння. Ознаки та симптоми місцевої стерпності оцінювали на обличчі за шкалою від 0 до 3 під час кожного візиту до дослідницького центру від вихідного рівня/1-й день до 31-го дня. 																		
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Дисперсійний аналіз (ANOVA) ln-трансформованих параметрів ФК (C_{trough}, AUC_{0-24h}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, та C_{max}) за допомогою SAS Proc GLM за умови, що зразки, які перевищували МКВ, та оцінки ФК параметри спостерігалися у достатньої кількості суб'єктів. Модель ANOVA може містити лікування як фіксований ефект, і за необхідності передбачає середні значення, розраховані методом найменших квадратів (LSM), відмінності між LSM лікування, стандартну помилку, пов'язану з цими відмінностями, та 90% довірчі інтервали (ДІ) для різниці між лікуванням LSM (альфа = 0,1).</p> <p>Співвідношення геометричних LSM були розраховані як показник різниці між терапевтичними LSM з аналізу ln-трансформованих параметрів ФК.</p> <p>90% ДІ для співвідношень отримували шляхом експонування ДІ, отриманих для різниці між терапевтичним LSM з аналізу ln-трансформованих параметрів ФК. ДІ виражали у відсотках відносно препарату порівняння (100 мкг/г).</p> <p>Крім того, для кожного суб'єкта виконували порівняння ln-трансформованих параметрів ФК (C_{trough}, AUC_{0-24h}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, та C_{max}) за допомогою парного t-критерію та SAS Proc TTEST. Порівняння проводили для 15-го дня з 1-м днем, для 29-го дня з 1-м днем та для 29-го дня з 15-м днем і були узагальнені описово.</p>																		
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Детальна інформація про демографічні дані та вихідні характеристики захворювання наведені у Таблиці 1.</p> <p>Із 81 суб'єкта, що пройшли скринінг, загалом 35 суб'єктів у віці від 9 до 17 років були рандомізовані у 2 групи лікування (18 суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 50 мкг/г крем та 17 суб'єктів у групі застосування препарату CD5789 100 мкг/г крем) з 3 центрів у США. Два суб'єкти (суб'єкт № 8076-029, який отримував лікування препаратом CD5789 50 мкг/г крем та суб'єкт № 8139-026, який отримував лікування препаратом CD5789 100 мкг/г крем) відкликали згоду і передчасно припинили участь в дослідженні на 7-й та 11-й день відповідно (через 6 та 10 днів лікування відповідно). Тому для цих 2 суб'єктів були доступні лише параметри ФК, отримані на 1-й та 2-й дні.</p> <p>Таблиця 1. Демографічні дані</p> <table border="1" data-bbox="496 1848 1471 2065"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>CD5789 50 мкг/г крем (N=18)</th> <th>CD5789 100 мкг/г крем (N=17)</th> <th>ВСЬОГО (N=35)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Вік в роках</td> <td>n</td> <td>18</td> <td>17</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>14,9</td> <td>14,8</td> <td>14,8</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>211</td> <td>1,79</td> <td>1,93</td> </tr> </tbody> </table>			CD5789 50 мкг/г крем (N=18)	CD5789 100 мкг/г крем (N=17)	ВСЬОГО (N=35)	Вік в роках	n	18	17	35	Середнє значення	14,9	14,8	14,8	СВ	211	1,79	1,93
		CD5789 50 мкг/г крем (N=18)	CD5789 100 мкг/г крем (N=17)	ВСЬОГО (N=35)															
Вік в роках	n	18	17	35															
	Середнє значення	14,9	14,8	14,8															
	СВ	211	1,79	1,93															

		Медіана	15,5	15,0	15,0	
		Мін, Макс	10,17	12,17	10,17	
Вікова група		9-11 років	2 (11,1%)	0	2 (5,7%)	
		12 -17 років	16 (88,9%)	17 (100,0%)	33 (94,3%)	
Стать		Чоловіки	12 (66,7%)	13 (76,5%)	25 (71,4%)	
		Жінки	6 (33,3%)	4 (23,5%)	10 (28,6%)	
Раса		Європейці	14 (77,8%)	14 (82,4%)	28 (80,0%)	
		Чорношкірі або Афро-американці	3 (16,7%)	2 (11,8%)	5 (14,3%)	
		Азіати	0	0	0	
		Американські індійці або представник корінного населення Аляски	0	0	0	
		Інше	1 (5,6%)	1 (5,9%)	2 (5,7%)	
	Етнічна приналежність		Іспанського або латино-американського походження	4 (22,2%)	3 (17,6%)	7 (20,0%)
			Неіспанського або латино-американського походження	14 (77,8%)	14 (82,4%)	28 (80,0%)
Оцінка IGA на вихідному рівні		3=Помірна	2 (11,1%)	0	2 (5,7%)	
		4=Тяжка	16 (88,9%)	17 (100,0%)	33 (94,3%)	
Загальна кількість уражень на вихідному рівні		n	16	17	33	
		Середнє значення	88,7	104,1	96,6	
		СВ	14,32	20,42	19,12	
		Медіана	86,5	105,0	96,0	
		Мін, Макс	64,115	71,143	64,143	
Кількість запальних уражень на вихідному рівні		n	16	17	33	
		Середнє значення	35,6	38,9	37,3	
		СВ	6,95	0,56	9,02	
		Медіана	35,0	34,0	35,0	
		Мін, Макс	26,52	27,58	26,58	
Кількість незапальних уражень на вихідному рівні		n	16	17	33	
		Середнє значення	53,1	65,1	59,3	
		СВ	12,14	18,92	16,88	
		Медіана	48,0	63,0	61,0	
		Мін, Макс	35,77	38,114	35,114	

20. Результати
ефективності

Шкала глобальної оцінки дослідника

Загальна середня оцінка IGA для більшості пацієнтів в обох групах лікування покращилася на 15-й день (3,7) та 29-й день/ДП (3,0) порівняно з вихідним рівнем (3,9). На 29-й день/ДП; загалом 8 суб'єктів повідомили про оцінку IGA 2 (легка) (5 суб'єктів, які отримували препарат CD5789 100 мкг/г крем та 3 суб'єкти, які отримували препарат CD5789 50 мкг/г крем) та один суб'єкт (суб'єкт №о 8139-012), який отримував лікування препаратом CD5789 50 мкг/г крем, повідомив оцінку IGA 1 (майже відсутні).

Загальна кількість уражень

	<p>Під час дослідження у більшості суб'єктів загальна середня загальна кількість уражень знизилася на 15-й день (70,6 ураження) та 29-й день (51,8 ураження) порівняно з вихідним рівнем (96,6 ураження) в обох групах лікування. Дані LOCF за 29-й день були подібними до даних 29-го дня/ДП.</p> <p><i>Запальні ураження</i></p> <p>Під час дослідження у більшості суб'єктів загальна середня кількість запальних уражень (кількість папул, пустул та вузликових уражень) зменшилася на 15-й день (27,5 ураження) та 29-й день/ДП (17,5 ураження) порівняно з вихідним рівнем (37,3) ураження в обох групах лікування. Дані LOCF за 29-й день були подібними до даних 29-го дня/ДП.</p> <p><i>Незапальні ураження</i></p> <p>Під час дослідження у більшості суб'єктів загальна середня кількість незапальних уражень (відкритих комедонів та закритих комедонів) було зменшено на 15-й день (43,1 ураження) та 29-й день/ДП (34,3 ураження) порівняно з вихідним рівнем (59,3 уражень) в обох групах лікування. Дані LOCF за 29-й день були подібними до даних 29-го дня/ДП.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Безпеку оцінювали, враховуючи небажані явища та оцінюючи місцеву стерпність, а також результати стандартних лабораторних досліджень, медичного огляду та оцінки життєво важливих показників.</p> <p>- Небажані явища</p> <p>В цілому у 8 суб'єктів (22,9%) спостерігалися 13 побічних ефектів, що виникли внаслідок лікування (НЯВЛ). П'ять з 13 явищ були легкими і не були пов'язані з досліджуваним препаратом, а 8 явищ оцінювали як помірні, 2 явища були не пов'язаними НЯВЛ та 6 явищ були пов'язаними НЯВЛ.</p> <p>У чотирьох суб'єктів (4; 11,4%; один суб'єкт у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г та 3 суб'єкти у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г) зареєстровано 6 НЯВЛ, пов'язаних з досліджуваним препаратом. Усі 6 пов'язаних НЯВЛ класифікували за СОК «Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини»: відшарування шкіри (3 випадки), еритема (2 випадки) та подразнення шкіри. Усі пов'язані НЯВЛ мали помірну інтенсивність.</p> <p>Всі НЯВЛ зареєстровані у віковій групі від 12 до 17 років: 5 суб'єктів, які отримували CD5789 100 мкг/г крем та 3 суб'єкти, які отримували препарат CD5789 50 мкг/г крем. У чоловіків зареєстровано більшу кількість НЯВЛ, ніж у жінок. У чоловіків пов'язані НЯВЛ були зареєстровані у одного суб'єкта в кожній з груп лікування, а пов'язані НЯВЛ у суб'єктів жіночої статі - у 2 суб'єктів жіночої статі лише у групі застосування препарату CD5789 100 мкг/г крем. Огляд НЯВЛ детально описаний у Таблиці 3.</p> <p>Ні в кого з суб'єктів не зареєстровано серйозних НЯВЛ, НЯ, що становлять особливий інтерес, або НЯВЛ, що призвело б до припинення участі в дослідженні. Не було жодних серйозних</p>

небажаних явищ та випадків смерті. У цьому дослідженні не повідомлялося про вагітність.

Таблиця 3. Огляд НЯ (Популяція для аналізу безпеки)

Категорія НЯ	CD5789 50 мкг/г крем (N=18)		CD5789 100 мкг/г крем (N=17)		ВСЬОГО N=35)	
	n (%)	Е	n (%)	Е	n (%)	Е
Будь-які НЯВЛ	3 (16,7)	4	5 (29,4)	9	8 (22,9)	13
Непов'язані НЯВЛ	2 (11,1)	2	2 (11,8)	5	4 (11,4)	7
Пов'язані НЯВЛ	1 (5,6)	2	3 (17,6)	4	4 (11,4)	6
НЯВЛ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0	0	0	0
Серйозні НЯВЛ	0	0	0	0	0	0
НЯВЛ, що представляють особливий інтерес	0	0	0	0	0	0
Легкі НЯВЛ	1 (5,6)	1	2 (11,8)	4	3 (8,6)	5
Помірні НЯВЛ						
Непов'язані	1 (5,6)	1	1 (5,9)	1	2 (5,7)	2
Пов'язані	1 (5,6)	2	3 (17,6)	4	4 (11,4)	6
Тяжкі НЯВЛ	0	0	0	0	0	0

Відшарування шкіри (2 суб'єкти, які отримували препарат CD5789 100 мкг/г крему та один суб'єкт, який отримував препарат CD5789 50 мкг/г крем), еритема (по одному суб'єкту в кожній з груп лікування) та подразнення шкіри (один суб'єкт, який отримував препарат CD5789 100 мкг/г крем) були найпоширенішими НЯВЛ, пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом, про які повідомлялося після застосування крему CD5789. Інші НЯВЛ у дослідженні частіше повідомлялися суб'єктами, які отримували препарат CD5789 100 мкг/г крем. Детальніше про НЯВЛ подано в Таблиці 4.

Таблиця 4. Резюме небажаних явищ, що виникли внаслідок лікування за переважним терміном (Популяція для аналізу безпеки)

Категорія НЯ	CD5789 50 мкг/г крем (N=18)		CD5789 100 мкг/г крем (N=17)		ВСЬОГО N=(35)	
	n (%)	Е	n (%)	Е	n (%)	Е
Будь-які НЯВЛ	3 (16,7)	4	5 (29,4)	9	8 (22,9)	13
Відшарування шкіри	1 (5,6)	1	2 (11,8)	2	3 (8,6)	3
Еритема	1 (5,6)	1	1 (5,9)	1	2 (5,7)	2
Кашель	0	0	1 (5,9)	1	1 (2,9)	1
Подовження ST сегменту на ЕКГ	1 (5,6)	1	0	0	1 (2,9)	1
Головний біль	1 (5,6)	1	0	0	1 (2,9)	1
Назофарингіт	0	0	1 (5,9)	1	1 (2,9)	1
Тошнота	0	0	1 (5,9)	1	1 (2,9)	1
Біль у носоглотці	0	0	1 (5,9)	1	1 (2,9)	1
Фарингіт	0	0	1 (5,9)	1	1 (2,9)	1
Подразнення шкіри	0	0	1 (5,9)	1	1 (2,9)	1

- Місцева стерпність

Місцеву стерпність (еритема, лущення, сухість і поколювання/печіння) оцінювали на обличчі за допомогою 4-бальної шкали (за шкалою від 0 до 3) від вихідного рівня/ 1-го дня до 31-го дня. Зміни обробленої зони допускали у випадку подразнення шкіри.

	<p>Середні показники місцевої стерпності у більшості пацієнтів були 1 (легка) та 2 (помірна), і були вищими у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 100 мкг/г крем у порівнянні з суб'єктами, які отримували препарат CD5789 50 мкг/г крем протягом усього дослідження.</p> <p>Найгірші оцінки місцевої стерпності після початку дослідження для еритеми, лущення, сухості та поколювання/печіння у більшості суб'єктів були помірними. Однак повідомлялося про ряд помірних оцінок цих параметрів (2 та 6 для еритеми, 7 та 9 для лущення, 2 та 6 для сухості та 4 та 2 для поколювання/печіння у групах застосування препарату CD5789 в концентрації 50 мкг/г та 100 мкг/г, відповідно). Ці явища були більш поширеними у групі застосування вищих доз (за винятком оцінки поколювання/печіння), і додатково було зареєстровано два випадки сильного лущення у групі застосування препарату CD5789 в концентрації 100 мкг/г. Всього 8 суб'єктів, які отримали препарат CD5789 100 мкг/г крем, потребували зміни дози через подразнення шкіри. Середня тривалість застосування зміненої дози у цих 8 пацієнтів становила 5,5 днів, коливаючись від 2 до 15 днів.</p> <p style="text-align: center;">- Лабораторні дослідження, медичний огляд, життєво важливі показники та електрокардіограма (ЕКГ)</p> <p>У жодного з суб'єктів не повідомлялося про клінічно значущі значення ЗАК та біохімічного аналізу крові. Починаючи з візиту скринінгу і до візиту закінчення лікування не було значних змін в результатах медичного огляду, життєво важливих показників та ЕКГ (крім НЯВЛ з подовженням ST сегменту).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Багаторазове місцеве застосування препарату CD5789 крем протягом 4 тижнів у підлітків з вуграми в умовах максимального використання призвело до дуже низького системного впливу у пацієнтів, які отримували CD5789 50 мкг/г крем.</p> <p>У групі застосування препарату в концентрації 50 мкг/г у суб'єкта, який зазнав найвищого впливу, C_{max} становив 9 мкг/мл та AUC_{0-24 год} 106 мкг.год/мл на 29-й день/ДП (жінка, 14 років з ІМТ 20 кг/м² та масою тіла 57 кг). У групі застосування препарату в концентрації 100 мкг/г у суб'єкта, який зазнав найбільшого впливу, на 29-й день/ДП C_{max} становив 52 мкг/мл та AUC_{0-24 год} 547 мкг.год/мл (чоловік, віком 15 років з ІМТ 20 кг/м² та масою тіла 53 кг).</p> <p>Час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) був дуже відтворюваним (близько 4 годин) і передбачав фазу швидкого поглинання (T_{max}: від 2 до 6 годин). Відсутність накопичення відповідала відсутності кількісних вимірювань C_{trough} та короткого термінального періоду напіввиведення (3 години, обчислені у 2 суб'єктів). Крім того, після двох тижнів лікування досягалися рівноважний стан, що підтверджується статистичним аналізом лише для групи застосування препарату CD5789 100 мкг/г, оскільки в групі застосування CD5789 50 мкг/г кількісні дані були обмежені.</p> <p>Це ФК дослідження проводилося за умов максимального використання, включаючи участь суб'єктів з захворюванням найвищого ступеня тяжкості (IGA 3 та 4). Крім того, згідно з оцінкою тяжкості акне на 1-й, 15-й та 29-й день, незважаючи на відносне</p>

покращення стану вугрів, системні концентрації препарату CD5789 залишалися стабільними після двох тижнів лікування, що свідчить про те, що рівноважний стан досягався незалежно від ступенів тяжкості акне. Тоді чіткого впливу тяжкості стану на системному рівні не спостерігалось.

Оцінка метаболізму показала, що жодні циркулюючі метаболіти не піддаються кількісній оцінці у суб'єктів з акне, які отримували лікування за умов максимального застосування препарату CD5789 50 мкг/г крем. Один окремий метаболіт (CD06530) був кількісно визначений приблизно у третини суб'єктів дитячого віку, які отримували найвищу концентрацію (100 мкг/г крему). Однак системні рівні CD06530 залишаються дуже низькими, причому у суб'єкта, який зазнав найбільшого впливу, Стах становить 19 мкг/мл та AUC_{0-24год} 366 мкг.год/мл.

Загалом 8 суб'єктів повідомили про 13 НЯВЛ. З них у 4 суб'єктів спостерігалися 6 пов'язаних НЯВЛ: відшарування шкіри, еритема та подразнення шкіри. Усі НЯВЛ були зареєстровані у віковій групі від 12 до 17 років у суб'єктів, які отримували препарат CD5789 100 мкг/г крем.

Ні в кого з суб'єктів не зареєстровані серйозні НЯВЛ, НЯ, що становлять особливий інтерес, або НЯВЛ, що призвело б до припинення участі в дослідженні. Не було жодних серйозних небажаних явищ та випадків смерті. У цьому дослідженні не повідомлялося про вагітність.

Найгірші оцінки місцевої стерпності після початку дослідження для еритеми, лущення, сухості та поколювання/печіння у більшості суб'єктів були помірними. Всього 8 суб'єктів, які отримали препарат CD5789 100 мкг/г крем, потребували зміни дози через подразнення шкіри.

Місцеве застосування двох концентрацій крему було безпечним, без появи небажаних явищ, що призвели б до припинення дослідження, незважаючи на максимальну експозицію.

На заключення слід сказати, що

- Системний вплив спостерігався у суб'єктів, які застосовували препарат CD5789 крем для місцевого застосування в обох концентраціях 50 мкг/г та 100 мкг/г.
- При застосуванні дози 50 мкг/г кількісне визначення концентрації у плазмі крові було можливе лише у 3 із 18 суб'єктів лише на 29-й день/ДП, тоді як при застосуванні дози 100 мкг/г; 13 та 16 суб'єктів із 17 суб'єктів мали кількісну оцінку концентрації на 15-й та 29-й день.
- Кількісне визначення циркулюючого метаболіту не у суб'єктів з акне, які отримували максимальне лікування препаратом CD5789 50 мкг/г крем, не проводили.
- При застосуванні дози 100 мкг/г концентрація у плазмі зростала із застосованою дозою, а рівноважний стан досягався через 2 тижні лікування. Приблизно у третини дітей був кількісно визначений один окремий метаболіт (CD06530).

	<p>- Застосування препарату CD5789 крем у найвищій концентрації (100 мкг/г) у умовах максимального використання є безпечним, а результати показують низький системний вплив у відповідній педіатричній популяції.</p>
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис) <i>Л.В. Пернова</i></p> <p>(ПІБ) «ДЕЛЬТА МЕДІКЕЛ ПРОМОУШНЗ АГ»</p> <p>Ідентифікаційний код 26609879</p>
--	---



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)	АКЛІФ крем 0,005%
2. Заявник	Галдерма СА
3. Виробник	ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА 31 Мондезір 74540 АЛЬБІ-СЮР-ШЕРАН, Франція
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні Якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	RD-06-SRE-18214 - Пошукове дослідження для оцінки безпеки та ефективності різних лікарських форм та концентрацій препарату CD5789 у суб'єктів з вульгарними вуграми
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1 Дослідження клінічної фармакології
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку скринінгу: 11 квітня 2011 р. Дата закінчення дослідження: 20 червня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	У дослідження необхідно було рандомізувати приблизно 60 суб'єктів, щоб забезпечити для оцінки в кінці дослідження відповідно до протоколу по 17 суб'єктів в групі.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність препарату CD5789 у різних лікарських формах та концентраціях (гель 50 мкг/г порівняно з кремом В в концентрації 25 мкг/г або 50 мкг/г) у суб'єктів із помірними або тяжкими вульгарними вуграми після 4 тижнів застосування один раз на день, 5 днів на тиждень
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Пошукове, багатоцентрове, рандомізоване, із засліпленням дослідника, плацебо-контрольоване внутрішньоіндивідуальне порівняльне (правого та лівого боків) дослідження у 3 паралельних групах:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Група 1: препарат CD5789 крем В 25 мкг/г в порівнянні з плацебо: суб'єктам наносили 500 мкл препарату CD5789 крем В 25 мкг/г на одну половину обличчя, на іншу половину обличчя наносили 500 мкл плацебо крем. • Група 2: препарат CD5789 крем В 50 мкг/г порівняно з плацебо: суб'єктам наносили 500 мкл препарату CD5789 крем В 50 мкг/г на одну половину обличчя, на іншу половину обличчя наносили 500 мкл плацебо крем. • Група 3: препарат CD5789 гель 50 мкг/г в порівнянні з плацебо: суб'єктам наносили 500 мкл препарату CD5789 гель 50 мкг/г на одну половину обличчя, на іншу половину обличчя наносили 500 мкл плацебо гель
12. Основні критерії включення	<p>Основні критерії включення</p> <ul style="list-style-type: none"> - Суб'єкти чоловічої чи жіночої статі віком від 18 до 35 років із: <ul style="list-style-type: none"> ○ Помірні та тяжкі вульгарні вугри на обличчі (щонайменше 20 запальних уражень та 30 незапальних уражень, за винятком носа) (скринінг та вихідний рівень); ○ Ступінь тяжкості 3 або 4 відповідно до глобальної оцінки дослідника (IGA) (скринінг та вихідний рівень); ○ I-IV фототип шкіри за шкалою Фітцпатріка (скринінг).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Крем В:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD5789, крем, місцеве застосування, дозування: 50 мкг/г - CD5789, крем, місцеве застосування, дозування: 25 мкг/г <p>Гель:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD5789, гель, місцеве застосування, дозування: 50 мкг/г
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> - Препарат плацебо: крем В, місцеве застосування, дозування: Не застосовується - Препарат плацебо: CD5789 гель, місцеве застосування, дозування: Не застосовується
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Вимірювання ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Кількість уражень: кількість запальних уражень (папули, пустули), кількість незапальних уражень (відкриті та закриті)

	<p>комедони), кількість інших уражень акне (вузлики); загальна кількість уражень буде розраховуватися як сума запальних уражень, незапальних уражень та вузликів.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Перевага дослідника та суб'єкта щодо ефективності під час заключного візиту (29-й день). - Фотографічне оцінювання <p>Критерії ефективності</p> <ul style="list-style-type: none"> - Первинні критерії ефективності <ul style="list-style-type: none"> ○ Загальна кількість уражень акне та відсоток їх зменшення в кінці дослідження (клінічно оцінених). - Вторинні критерії ефективності <ul style="list-style-type: none"> ○ Клінічна оцінка <ul style="list-style-type: none"> ▪ Кількість запальних, незапальних уражень та загальна кількість уражень акне, а також відсоток їх зменшення під час кожного візиту на кожній половині обличчя. ▪ Перевага дослідника та суб'єкта щодо ефективності в кінці лікування <ul style="list-style-type: none"> - Фотографічне оцінювання - Кількість запальних уражень під час кожного візиту - Зменшення кількості запальних уражень в кінці лікування - Кількість уражень комедонами під час кожного візиту - Зменшення кількості уражень комедонами в кінці лікування - Кількісне визначення <i>Propionibacterium acnes</i> методом аналізу фотографії у відбитому флуоресцентному випромінюванні. <p>Інше</p> <ul style="list-style-type: none"> - Прийнятність косметичних засобів.
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Небажані явища реєстрували під час кожного візиту після скринінгового візиту; - Місцеву стерпність оцінювали на кожній половині обличчя за допомогою 4-бальної шкали реакції шкіри під час кожного візиту від вихідного рівня (1-й день) до заключного візиту (29-й день); - Медичний огляд та показники життєво важливих функцій під час скринінгу, візиту вихідного рівня (1-й день) та заключного візиту (29-й день); - Лабораторні дослідження для оцінки безпеки проводили під час скринінгу та заключного візиту (29-й день).
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Оцінки місцевої стерпності були узагальнені з використанням середніх значень з плином часу та найгіршої відповіді під час візитів.</p> <p>Небажані явища, загальний медичний огляд, життєво важливі показники, лабораторні аналізи та анкети щодо косметичної прийнятності були узагальнені методами описової статистики. Дані</p>

ефективності аналізували під час кожного візиту для популяції за протоколом та для кінцевої відповіді у популяції ІТТ (з використанням останнього спостереження з перенесеним відсутніх даних протягом періоду лікування). Кількість уражень (запальних, незапальних та загальна), а також відсоткове зменшення кількості уражень описувалося дескриптивними методами відповідно до візиту та отриманого лікування. Двосторонні відмінності між методами лікування узагальнювали та аналізували за візитами з використанням рангового критерію Уїлкоксона. Вподобання дослідника та суб'єкта аналізували за допомогою рангового критерію. Кількісне визначення *P. acnes* після трансформації Ln та їх зміни від вихідного рівня були проаналізовані за допомогою парного критерію Стюдента

Усі випробування були двосторонніми, а для оголошення значущості був обраний 5% рівень ймовірності

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

У восьми (8) американських центрах було проведено скринінг 89 суб'єктів (від 6 до 25 суб'єктів в одному центрі). Серед них 59 були рандомізовані: 18 у групі застосування препарату CD5789 крем В 25 мкг/г у порівнянні з плацебо, 21 у групі застосування препарату CD5789 крем В 50 мкг/г порівняно з плацебо та 20 у групі застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г у порівнянні з плацебо.

П'ять суб'єктів (1 у групі порівняння препарату CD5789 крем В 25 мкг/г та плацебо, 3 в групі порівняння препарату CD5789 крем В 50 мкг/г та плацебо та 1 у групі порівняння препарату CD5789 гель 50 мкг/г та плацебо) були виключені з популяції РР через відхилення протоколу.

Три (3, по одному у кожній групі) з 59 рандомізованих суб'єктів припинили дослідження передчасно: один на запит суб'єкта у групі порівняння препарату CD5789 крем В 25 мкг/г та плацебо, один на запит суб'єкта у групі порівняння CD5789 крем В 50 мкг/г та плацебо та один через не пов'язане небажане явище у групі порівняння препарату CD5789 гель 50 мкг/г та плацебо.

Більшість рандомізованих суб'єктів були європейцями (93,2%), і 61,0% - жінками. Середній вік становив 23,1 року (діапазон 18-35).

Таблиця 1. Демографічні дані

		Рандомізовано				
		Пройшли скринінг	CD5789 25мкг/г крем В порівняно з плацебо	CD5789 50мкг/г крем В порівняно з плацебо	CD5789 50мкг/г гель порівняно з плацебо	Всі
Стать	N	89	18	21	20	59
	Чоловіки	30 (33,7%)	10 (55,6%)	5 (23,8%)	8 (40,0%)	23 (39,0%)
	Жінки	59 (66,3%)	8(44,4%)	16 (76,2%)	12(60 0%)	36 (61 0%)
Раса	N	89	18	21	20	59
	Європейці	80 (89,9%)	16(88 9%)	20 (95,2%)	19(95,0%)	55 (93 2%)
	Чорношкірі або Афро-американці	5 (56%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0 (0 0%)	1 (17%)
	Азіати	2 (2,2%)	2(11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2

						(3,4%)
	Інше	2 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5 0%)	1 (17%)
Вік (років)	N	89	18	21	20	59
	Середнє значення	23,2	22,1	23,5	23,5	231
	СВ	4,6	5,4	3,9	4,4	4,5
	Медіана	22,0	20,0	23,0	24,0	220
	(Мін. - Макс)	(18,35)	(18,35)	(18,33)	(18,31)	(18,35)
Фототип	N	75	18	21	20	59
	I	6 (8,0%)	0 (0,0%)	3(14,3%)	1 (5,0%)	4 (6,8%)
	II	29 (38,7%)	9(50,0%)	8(38,1%)	6 (30,0%)	23 (39 0%)
	III	26 (34,7%)	4(22,2%)	7 (33,3%)	10(50 0%)	21 (35 6%)
	IV	12(16,0%)	5(27,8%)	3(14,3%)	3(15,0%)	11 (18,6%)
Етнічна приналежність	N	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0 0%)	0 (0 0%)
	Іспанського або латино-американського походження	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Неіспанського або латино-американського походження	89	18	21	20	59

20.
Результати ефективності

- Первинні критерії ефективності

Наприкінці лікування (29-й день) в усіх групах спостерігалася статистично значуща різниця ($p < 0,05$) між активним препаратом та препаратом-плацебо на користь активного препарату стосовно загальної кількості уражень та відсотка зменшення. Різниця між активним препаратом та плацебо з точки зору середнього відсоткового зниження становила 21,1% на користь препарату CD5789 крем В 50 мкг/г. Статистично значуща різниця була підтверджена в популяції ІТТ.

Таблиця 3. Загальна кількість уражень

		CD5789 25мкг/г крем В порівняно з плацебо			CD5789 50мкг/г крем В порівняно з плацебо			CD5789 50 мкг/г гель порівняно з плацебо		
Загальна кількість уражень		Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V
		День 01 (ІТТ)	N	18	18	18	21	21	21	20
Середнє значення	38,8		36,8	1,9	41,4	41,2	0,2	34,6	35,2	-0,6
СВ	12,2		0,6	7,3	15,1	14,3	8,8	11,6	9,8	5,0
Медіана	35,0		34,0	1,0	37,0	36,0	0,0	30,5	32,0	-1,0
(Мін - Макс)	(25,63)		(26,61)	(-9,14)	(25,73)	(26,73)	(-12,21)	(25,65)	(24,60)	(-12,9)
P-значення*	-		-	0,478	-	-	0,862	-	-	0,650
Кінцева точка	Середнє значення	18	18	18	21	21	21	20	20	20

(ІТТ)	СВ	15,7	21,6	-5,9	18,6	25,9	-7,2	18,1	21,7	-3,6
	Медіана	7,6	11,3	8,5	10,0	13,2	8,4	10,7	8,7	6,1
	(Мін - Макс)	15,0	22,0	-5,5	18,0	25,0	-7,0	15,0	21,5	4,5
	Р-значення*	(6,32)	(6,45)	(-20,14)	(6,51)	(10,65)	(-21,6)	(0,39)	(4,37)	(-17,11)
	Середнє значення	-	-	0,010	-	-	<0,001	-	-	0,014
День 01 (РР)	Середнє значення	17	17	17	18	18	18	19	19	19
	СВ	39,1	37,5	1,6	42,9	42,3	0,6	35,1	35,7	-0,7
	Медіана	12,5	0,6	7,4	15,7	15,0	9,2	11,7	9,7	5,1
	(Мін - Макс)	35,0	37,0	1,0	39,0	37,5	-0,5	31,0	32,0	-1,0
	Р-значення*	(25,63)	(26,61)	(-9,14)	(25,73)	(26,73)	(-12,21)	(25,65)	(27,60)	(-12,9)
	Середнє значення	-	-	0,634	-	-	0,991	-	-	0,571
День 29 (РР)	Середнє значення	17	17	17	18	18	18	19	19	19
	СВ	16,2	22,2	-6,1	18,5	27,1	-3,6	19,1	22,6	-3,5
	Медіана	7,5	11,3	8,7	10,7	13,9	8,2	10,1	7,8	6,2
	(Мін - Макс)	15,0	22,0	-6,0	17,0	25,0	-8,0	15,0	22,0	-5,0
	Р-значення*	(6,32)	(6,45)	(-20,14)	(6,51)	(10,65)	(-21,5)	(8,39)	(10,37)	(-17,11)
	Середнє значення	-	-	0,013	-	-	<0,001	-	-	0,021

* р - значення за допомогою двостороннього рангового критерію Уїлкоксона
 А - V, активний препарат - плацебо

Таблиця 4. Відсоткове зменшення загальної кількості уражень

		CD5789 25мкг/г крем В порівняно з плацебо			CD5789 50мкг/г крем В порівняно з плацебо			CD5789 50 мкг/г гель порівняно з плацебо		
Відсоткове зменшення загальної кількості уражень		Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V	Активний препарат	Плацебо	A-V
		Кінцева точка (ІТТ)	N	18	18	18	21	21	21	20
Середнє значення	58,7		42,1	16,6	53,6	37,4	16,2	49,1	37,2	11,9
СВ	16,5		24,5	24,4	18,1	21,4	21,4	22,8	23,9	15,1
Медіана	57,1		37,1	18,3	53,6	38,5	15,5	48,5	38,5	12,4
(Мін - Макс)	(28,1, 89,3)		(-3,6, 81,0)	(-27,3, 51,8)	(14,8, 90,2)	(-25,0, 64,7)	(-19,8, 55,1)	(6,5, 100,0)	(-16,1, 83,3)	(-16,5, 46,1)
Р-значення*				0,012			0,003			0,002
День 29 (РР)	Середнє значення	17	17	17	18	18	18	19	19	19

СВ	57,5	41,0	16,6	56,3	36,2	20,1	46,4	34,8	11,6
Медіана	16,2	24,7	25,2	16,6	22,7	20,2	20,0	21,9	15,5
(Мін - Макс)	57,1	34,7	18,7	54,4	38,0	21,1	48,1	36,2	12,3
Р-значення*	(28,1, 89,3)	(-3,6, 81,0)	(-27,3, 51,8)	(25,0, 90,2)	(25,0, 64,7)	(-10,7, 55,1)	(6,5, 73,2)	(-16,1, 80,0)	(-16,5, 46,1)
Середнє значення			0,017			0,001			0,004

* р -значення за допомогою двостороннього рангового критерію Уїлкоксона
А - V, активний препарат - плацебо

- Вторинні критерії ефективності
 - o Запальні ураження

Статистично значуща різниця ($p < 0,05$) на користь препарату CD5789 крем В 50 мкг/г спостерігалася у кількості запальних уражень на 22-й та 29-й день. Суттєвої різниці в порівнянні з плацебо не спостерігалася.

Відсоткове зниження було статистично достовірно вищим під час застосування препарату CD5789 50 мкг/г у формі крему В та гелю на 29-й день порівняно з плацебо, яке досягло значущості для препарату CD5789 50 мкг/г крем В на 22-й день 22 ($p = 0,051$).

- o Незапальні ураження

Статистично значуща різниця між активним препаратом та плацебо спостерігалася вже на 8-й день під час застосування препарату CD5789 крем В 25 мкг/г і на 15-й під час застосування препарату CD5789 крем В 50 мкг/г на користь активного препарату, і зберігалася до 29-го дня. Результати відсоткового зменшення з 1-го дня є паралельними цим результатам.

- o Загальна кількість уражень

Статистично значуща різниця на користь препарату CD5789 крем В 50 мкг/г порівняно з плацебо спостерігалася на 22-й день. Усі групи лікування показали значну різницю в кінці лікування. Результати відсоткового зменшення від 1-го дня є паралельними результатам, отриманим зі значною різницею на 15-й день та протягом усього періоду дослідження.

- o Перевага суб'єкта та дослідника

Дослідник більше надавав перевагу препарату CD5789 крем В 50 мкг/г, ніж плацебо у 61,1% пацієнтів ($p < 0,05$; популяція РР). Це корелює з перевагою суб'єкта (77,8%; $p < 0,05$; популяція РР).

- o Прийнятність косметичних засобів

В цілому 52,4% суб'єктів вважали препарат CD5789 крем В 50 мкг/г кращим за плацебо (28,6%); однак ця різниця не була статистично значущою.

Ці результати контрастують з результатами запитання «Який продукт забезпечив краще відчуття на шкірі?»; статистично значуща різниця на користь плацебо ($p < 0,05$) спостерігалася для препарату CD5789 крем В 50 мкг/г та 25 мкг/г.

	Іншої статистично значущої різниці між будь-якими активними препаратами та плацебо не спостерігалось.																																																																																																																																	
21. Результати безпеки	<p>Двоє суб'єктів у кожній групі пропустили нанесення препарату через подразнення на половині, яку обробляли активним препаратом. Перший випадок стався на 12-й день та на 19-й день в групі застосування препарату CD5789 крем В 25 мкг/г, на 9-й день та на 25-й день в групі застосування препарату CD5789 крем В 50 мкг/г, та на 11-й і 12-й день в групі застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г.</p> <p>Два суб'єкти в групі застосування CD5789 крем В 25 мкг/г пропустили одне з 20 застосування через подразнення. У групі застосування препарату CD5789 крем В 50 мкг/г один суб'єкт пропустив 2 застосування, а інший - 4, а в групі застосування препарату CD5789 гель 50 мкг/г один суб'єкт пропустив одне застосування, а інший пропустив 2 нанесення.</p> <p>Середня кількість нанесень коливалася від 17,9 (група застосування CD5789 крему В 50 мкг/г) до 18,9 (група застосування препарату CD5789 крем В 25 мкг/г). Теоретична кількість нанесень, які необхідно було отримати, становила 20.</p> <p>- CD5789 крем В 25 мкг/г порівняно з плацебо</p> <p>Всього у 7 суб'єктів зареєстровано 9 НЯ. Серед них 6 НЯ були пов'язані з лікуванням (4 з активним препаратом: свербіж, відчуття печіння на шкіри, гіпопигментація шкіри та подразнення шкіри та 2 з плацебо: свербіж); всі були дерматологічними НЯ, і жодне з них не була тяжким. Ані про НЯОІ, ні про тяжкі чи серйозні НЯ не повідомлялося, і жодна з них не призвела до припинення лікування.</p> <p>Таблиця 5. Огляд небажаних явищ: CD5789 крем В 25 мкг/г порівняно з плацебо</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">CD5789 крем В 25мкг/г (N=18)</th> <th colspan="3">Плацебо (N=18)</th> <th colspan="3">Всього (N=18)</th> </tr> <tr> <th>п яви щ</th> <th>п суб'єктів *</th> <th>% суб'єктів в</th> <th>п яви щ</th> <th>п суб'єктів *</th> <th>% суб'єктів в</th> <th>п яви щ</th> <th>п суб'єктів *</th> <th>% суб'єктів в</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Всі НЯ</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>33,3</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>22,2</td> <td>9</td> <td>7</td> <td>38,9</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані НЯ</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>16,7</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>5,6</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>22,2</td> </tr> <tr> <td>Всі дерматологіч ні НЯ</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>16,7</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>5,6</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>22,2</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані дерматологіч ні НЯ</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>16,7</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>5,6</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>22,2</td> </tr> <tr> <td>НЯОІ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Тяжкі НЯ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані тяжкі НЯ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Всі серйозні НЯ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані серйозні НЯ</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані НЯ, що призвели до</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,0</td> </tr> </tbody> </table>		CD5789 крем В 25мкг/г (N=18)			Плацебо (N=18)			Всього (N=18)			п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єктів в	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єктів в	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єктів в	Всі НЯ	7	6	33,3	5	4	22,2	9	7	38,9	Пов'язані НЯ	4	3	16,7	2	1	5,6	6	4	22,2	Всі дерматологіч ні НЯ	4	3	16,7	2	1	5,6	6	4	22,2	Пов'язані дерматологіч ні НЯ	4	3	16,7	2	1	5,6	6	4	22,2	НЯОІ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	Тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	Всі серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	Пов'язані НЯ, що призвели до	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
	CD5789 крем В 25мкг/г (N=18)			Плацебо (N=18)			Всього (N=18)																																																																																																																											
	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єктів в	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єктів в	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єктів в																																																																																																																									
Всі НЯ	7	6	33,3	5	4	22,2	9	7	38,9																																																																																																																									
Пов'язані НЯ	4	3	16,7	2	1	5,6	6	4	22,2																																																																																																																									
Всі дерматологіч ні НЯ	4	3	16,7	2	1	5,6	6	4	22,2																																																																																																																									
Пов'язані дерматологіч ні НЯ	4	3	16,7	2	1	5,6	6	4	22,2																																																																																																																									
НЯОІ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0																																																																																																																									
Тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0																																																																																																																									
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0																																																																																																																									
Всі серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0																																																																																																																									
Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0																																																																																																																									
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0																																																																																																																									
Пов'язані НЯ, що призвели до	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0																																																																																																																									

припинення участі в дослідженні									
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

Небажані явища узагальнюють лише для явищ, що виникли після першого застосування лікарського засобу.

Якщо НЯ не відноситься до конкретної зони, його узагальнюють для кожного досліджуваного лікування.

Примітка: Цифри у колонках не можна додавати, оскільки певний суб'єкт може повідомити про більше ніж одне НЯ.

- CD5789 крем В 50 мкг/г порівняно з плацебо

Всього 11 суб'єктів повідомили про 17 НЯ. Серед цих 11 суб'єктів усі повідомили про 16 небажаних явищ, які виникали під час застосування активного препарату, та 10 повідомили про 12 НЯ, які виникали під час застосування плацебо. П'ять суб'єктів повідомили про 7 пов'язаних НЯ. П'ять пацієнтів повідомили про 6 пов'язаних явищ (почервоніння, головний біль, відчуття печіння на шкіри, подразнення шкіри, сонячні опіки) під час застосування препарату CD5789 крем В 50 мкг/г, 5 були дерматологічними, і жодне з них не було серйозним. Два суб'єкти повідомили про один випадок головного болю та один випадок болю на шкіри під час застосування плацебо.

Один суб'єкт повідомив про одне НЯОІ головного болю (недерматологічне явище, пов'язані з лікуванням). Серйозних НЯ не було і жодне з НЯ не призвело до припинення лікування.

Одна пацієнтка, яка отримувала препарат CD5789 крем В 50 мкг/г завагітніла під час дослідження. Пацієнтка нормально народила дівчинку на тиждень раніше запланованого терміну. Жодних вад розвитку та проблем безпеки не зареєстровано, окрім дводенного непов'язаного дихального дистресу під час народження з ознаками, що свідчать про можливе вдихання прозорих вод. Подальший огляд дитини через 10 днів підтвердив, що дитина набрала вагу і не мала жодних проблем безпеки, включаючи порушення дихання.

Таблиця 6. Огляд небажаних явищ: CD5789 крем В 50 мкг/г порівняно з плацебо

	CD5789 крем В 50 мкг/г (N=21)			Плацебо (N=21)			Всього (N=21)		
	п явищ	п суб'єктів*	% суб'єктів в	п явищ	п суб'єктів*	% суб'єктів в	п явищ	п суб'єктів*	% суб'єктів в
Всі НЯ	18	11	52,4	12	10	47,6	17	11	52,4
Пов'язані НЯ	6	5	23,8	2	2	9,5	7	5	23,8
Всі дерматологічні НЯ	6	5	23,8	2	2	9,5	7	5	23,8
Пов'язані дерматологічні НЯ	5	4	19,0	1	1	4,8	6	4	19,0
НЯОІ	1	1	4,8	1	1	4,8	1	1	4,8
Тяжкі НЯ	1	1	4,8	1	1	4,8	1	1	4,8
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Пов'язані НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

Небажані явища узагальнюють лише для явищ, що виникли після першого застосування лікарського засобу.

Якщо НЯ не відноситься до конкретної зони, його узагальнюють для кожного досліджуваного лікування.

Примітка: Цифри у колонках не можна додавати, оскільки певний суб'єкт може повідомити про більше ніж одне НЯ.

- CD5789 гель 50 мкг/г порівняно з плацебо

Всього 8 суб'єктів повідомили про 10 НЯ. Серед цих 8 суб'єктів усі повідомили про 10 небажаних явищ, які виникали під час застосування активного препарату, та 7 суб'єктів повідомили про 7 НЯ, які виникали під час застосування плацебо. Чотири суб'єкти повідомили про пов'язані дерматологічні небажані явища: 4 під час застосування активного препарату (дерматит, подразнення шкіри (2 випадки) та сонячні опіки) та один випадок сонячних опіків під час застосування плацебо, жодне з явищ не було серйозним. Про НЯОІ не повідомлялося. Один суб'єкт повідомив про одне серйозне та тяжке НЯ (бактеріальний мастит), що призвело до припинення участі цього суб'єкта в дослідженні.

Таблиця 7. Огляд небажаних явищ: CD5789 гель 50 мкг/г порівняно з плацебо

	CD5789 гель 50 мкг/г (N=20)			Плацебо (N=20)			Всього (N=20)		
	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єкті в	п яви щ	п суб'єктів *	% суб'єкті в
Всі НЯ	10	8	40,0	7	7	35,0	10	8	40,0
Пов'язані НЯ	4	4	20,0	1	1	5,0	4	4	20,0
Всі дерматологічні НЯ	4	4	20,0	1	1	5,0	4	4	20,0
Пов'язані дерматологічні НЯ	4	4	20,0	1	1	5,0	4	4	20,0
НЯОІ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Тяжкі НЯ	1	1	5,0	1	1	5,0	1	1	5,0
Пов'язані тяжкі НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Всі серйозні НЯ	1	1	5,0	1	1	5,0	1	1	5,0
Пов'язані серйозні НЯ	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
НЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні	1	1	5,0	1	1	5,0	1	1	5,0
Пов'язані НЯ,	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

що призвели до припинення участі в дослідженні									
Випадки смерті	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

Небажані явища узагальнюють лише для явищ, що виникли після першого застосування лікарського засобу.

Якщо НЯ не відноситься до конкретної зони, його узагальнюють для кожного досліджуваного лікування.

Примітка: Цифри у колонках не можна додавати, оскільки певний суб'єкт може повідомити про більше ніж одне НЯ.

- Стерпність на шкірі

Клінічне подразнення оцінювали на кожній половині обличчя перед нанесенням препарату під час кожного відвідування, починаючи з вихідного рівня (1-й день). Найвищі показники тяжкості, зафіксовані з плином часу, наведені в Таблиці 8.

В цілому, частота виникнення еритеми, лущення, сухості та поколювання/печіння була вищою на половині, на яку наносили активний препарат, ніж на половині, на яку наносили плацебо. Результати, отримані для половини, на яку наносили активний препарат, були порівнянними між 3 групами. Дещо більша кількість суб'єктів, які отримували препарат CD5789 гель 50 мкг/г, мали більше найгірших оцінок щодо ознак і симптомів подразнення, ніж суб'єкти, які отримували препарат у формі крему.

Таблиця 8. Таблиця частоти найгірших балів для кожної ознаки/симптому

		CD5789 крем В 25мкг/г порівняно з плацебо		CD5789 крем И 50мкг/г порівняно з плацебо		CD5789 гель 50мкг/г порівняно з плацебо	
		Активний препарат (N=18)	Плацебо (N=18)	Активний препарат (N=21)	Плацебо (N=21)	Активний препарат (N=20)	Плацебо (N=20)
Найгірша оцінка еритеми	N	18	18	21	21	20	20
	0-Відсутня	2(11,1%)	10(55,6%)	3(14,3%)	13(61,9%)	0(0,0%)	6(30,0%)
	1-Легка	7(38,9%)	7(38,9%)	8(38,1%)	8(38,1%)	12(60,0%)	14(70,0%)
	2-Помірна	9(50,0%)	1(5,6%)	10(47,6%)	0(0,0%)	8(40,0%)	0(0,0%)
Найгірша оцінка лущення	N	18	18	21	21	20	20
	0-Відсутня	2(11,1%)	13(72,2%)	1(4,8%)	16(76,2%)	0(0,0%)	10(50,0%)
	1-Легка	10(55,6%)	4(22,2%)	8(38,1%)	5(23,8%)	7(35,0%)	8(40,0%)
	2-Помірна	6(33,3%)	1(5,6%)	12(57,1%)	0(0,0%)	13(65,0%)	2(10,0%)
Найгірша оцінка сухості	N	18	18	21	21	20	20
	0-Відсутня	1(5,6%)	12(66,7%)	3(14,3%)	16(76,2%)	4(20,0%)	12(60,0%)
	1-Легка	11(61,1%)	4(22,2%)	10(47,6%)	4(19,0%)	6(30,0%)	6(30,0%)
	2-Помірна	6(33,3%)	2(11,1%)	8(38,1%)	1(4,8%)	10(50,0%)	2(10,0%)

Найгірша оцінка пошколювання/ печіння	N	18	18	21	21	20	20
	0-Відсутня	5 (27,8%)	16(88,9%)	7 (33,3%)	17(81,0%)	5 (25,0%)	15(75,0%)
	1-Легка	7 (38,9%)	2(11,1%)	6 (28,6%)	4(19,0%)	9 (45,0%)	5 (25,0%)
	2-Помірна	6 (33,3%)	0 (0,0%)	8(38,1%)	0 (0,0%)	5 (25,0%)	0 (0,0%)
	3-Тяжка	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)
<p>- Вагітність</p> <p>Одна пацієнтка, яка отримувала препарат CD5789 50 мкг/г у формі крему В та плацебо, завагітніла під час дослідження. Пацієнтка нормально народила дівчинку на тиждень раніше запланованого терміну. Під час вагітності та під час візиту на 10-й день для оцінки стану немовляти проблем із безпекою не виявлено.</p> <p>- Лабораторні дослідження, оцінка життєво важливих показників та результати медичного огляду.</p> <p>Результати лабораторних досліджень, оцінки життєво важливих показників та медичного огляду на 29-й день /дострокового припинення не показали будь-яких відповідних змін від результатів, отриманих під час скринінгу.</p>							
22. Висновок (заключення)	<p>Використання препарату CD5789 крем В в концентрації 25 мкг/г та 50 мкг/г, а також CD5789 гель 50 мкг/г протягом 4 тижнів у порівнянні з їх плацебо забезпечило значні відмінності щодо загального числа уражень та відсоткового зменшення від 1-го дня.</p> <p>Препарат CD5879 у формі крему В та гелю добре переносився; небажані явища та місцева стерпність були порівнянні між 3 групами.</p>						

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис)	
	(ПІВ)	«ДЕЛЬТА МЕДІКАЛ ПРОМОУШНЗ АГ» Ідентифікаційний код 26609879 Київська область, м. Вишневе



Резцова П.В.