

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg, granules for oral solution in sachets
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	PATHEON FRANCE
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Pharmacokinetics of vigabatrin in healthy elderly subjects following a single 1.0 gram oral dose (protocol 71754-1-C-023).
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From March, 4, 1991 To March, 7, 1991
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 12 subjects Actual: 12 subjects
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To evaluate the pharmacokinetics of vigabatrin in elderly volunteers and compare the results to those in young volunteers. To determine the effect of age-related changes in the absorption and disposition of vigabatrin.
11. Design of the clinical trial	An open-label, single-dose study
12. Main inclusion criteria	Healthy, elderly (ages of 65 and 90 years old, inclusive), male volunteers, who were within 15% of their ideal body weight. Non-smoker. Written informed consent.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vigabatrin 500 mg tablets Oral administration (fasted) Dosage: single dose 1.0 gram (2 tablets)
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Concomitant medications were not allowed during treatments days or washout periods. Enzyme-inducing or -inhibiting agents were not allowed within one month of dosing.
16. Efficacy evaluation criteria	The plasma concentration data and pharmacokinetic parameters: Area under the plasma concentration-time curve (AUC_{inf}) Maximum the plasma concentration (C_{max})

	<p>Time to reach maximum the plasma concentration (T_{max}) Plasma terminal phase half-life ($T_{1/2}$) Apparent systemic clearance (CL/F) Renal clearance (CL_r) % drug excreted in the urine (recovery in urine) Apparent volume of distribution (V_{db})</p>																											
17. Safety evaluation criteria	Adverse events, medical examination, vital signs, electrocardiogram, clinical tests (blood biochemical tests, hematological tests, urinalysis)																											
18. Statistical methods	Descriptive statistics, a linear regression analysis.																											
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	12 male subjects, mean age 75.3 years old (range: 65 to 89); weight: 61.4 - 93.6 kg; Caucasian - 10, Hispanic - 2.																											
20. Efficacy results	<p>Researchers investigated the changes in plasma vigabatrin concentration after a single oral administration of 1.0 g vigabatrin (tablets) to 12 elderly, healthy subjects. Vigabatrin had a T_{max} of 0.81 hours and elimination half-life of 7.49 hours (table below). Apparent systemic clearance (CL/F, 1.33 mL/min/kg) and renal clearance (CL_r, 0.77 mL/min/kg) in older patients was also seen in younger patients (CL/F: 1.64 mL/min/kg, CL_r: 1.21 mL/min/kg). No significant difference was observed in the pharmacokinetic parameters of the two populations, except for these lower values. Vigabatrin renal clearance in older subjects was 36% lower than in younger subjects.</p> <p>Pharmacokinetic parameters of vigabatrin in young and elderly subject, mean (SD)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Elderly (N = 12)</th> <th>Young (N = 24)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{inf} (µg.h/mL)</td> <td>167.8 (31.22)</td> <td>145.94 (19.96)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (µg/mL)</td> <td>35.67 (5.65)</td> <td>36.71 (9.28)</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hrs)</td> <td>0.81 (0.15)</td> <td>0.90 (0.35)</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2}</td> <td>7.49 (0.73)</td> <td>6.98 (0.75)</td> </tr> <tr> <td>CL_r (mL/min/kg)</td> <td>0.772 (0.199)</td> <td>1.205 (0.252)</td> </tr> <tr> <td>CL/F (mL/min/kg)</td> <td>1.334 (0.208)</td> <td>1.639 (0.215)</td> </tr> <tr> <td>V_{db}</td> <td>0.857 (0.107)</td> <td>0.989 (0.157)</td> </tr> <tr> <td>% Recovery</td> <td>55.5 (12.3)</td> <td>71.4 (11.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note: PK data for young subjects is quoted from study 71754-1-C-014.</p> <p>Creatinine clearance per subject obtained from this study and from a study (71754-1-C-014) in younger subjects was used in a merged data on systemic clearance and renal clearance, and this data was used to perform linear regression analysis on a population of patients with a wide age range (19-89 years). As a result, it was shown that the apparent systemic clearance correlates with age and creatinine clearance, and the apparent systemic clearance of vigabatrin decreases by 0.7% per year. Since creatinine clearance, which is an index of renal function, decreased at a rate of about 1% per year of age, the decrease</p>	Parameter	Elderly (N = 12)	Young (N = 24)	AUC _{inf} (µg.h/mL)	167.8 (31.22)	145.94 (19.96)	C _{max} (µg/mL)	35.67 (5.65)	36.71 (9.28)	T _{max} (hrs)	0.81 (0.15)	0.90 (0.35)	T _{1/2}	7.49 (0.73)	6.98 (0.75)	CL _r (mL/min/kg)	0.772 (0.199)	1.205 (0.252)	CL/F (mL/min/kg)	1.334 (0.208)	1.639 (0.215)	V _{db}	0.857 (0.107)	0.989 (0.157)	% Recovery	55.5 (12.3)	71.4 (11.2)
Parameter	Elderly (N = 12)	Young (N = 24)																										
AUC _{inf} (µg.h/mL)	167.8 (31.22)	145.94 (19.96)																										
C _{max} (µg/mL)	35.67 (5.65)	36.71 (9.28)																										
T _{max} (hrs)	0.81 (0.15)	0.90 (0.35)																										
T _{1/2}	7.49 (0.73)	6.98 (0.75)																										
CL _r (mL/min/kg)	0.772 (0.199)	1.205 (0.252)																										
CL/F (mL/min/kg)	1.334 (0.208)	1.639 (0.215)																										
V _{db}	0.857 (0.107)	0.989 (0.157)																										
% Recovery	55.5 (12.3)	71.4 (11.2)																										

	in vigabatrin clearance with age can be explained by the effect of age-related decrease in renal function.
21. Safety results	<p>Single 1.0 gram oral doses of vigabatrin were well tolerated in this elderly subjects population. Adverse events were reported by 2 subjects. One subject reported mild loose stools, lightheadedness, and sedation possibly related to vigabatrin. A second subject reported a mild increase in blood pressure of unknown cause two hours post dosing with a transient return to normal be 8 hours and elevated blood pressure in the final examination. There were no clinically important changes during treatment in any clinical laboratory, hematology, or urinalysis parameter.</p>
22. Conclusion	<p>The pharmacokinetics of vigabatrin after a single oral administration of 1.0 g vigabatrin (tablet) was investigated in 12 healthy elderly male subjects aged 65 years or older, and was compared with pharmacokinetic parameters from a study on young healthy subjects (71754-1-C-014 study).</p> <p>In elderly subjects, the T_{max} of vigabatrin was 0.81 hours and the elimination half-life was 7.49 hours. The T_{max} was similar to that of the younger subjects (0.90 hours), but the elimination half-life tended to be longer than that of the younger subjects (6.98 hours). The C_{max} was similar in both populations (young: 36.71 $\mu\text{g}/\text{mL}$, old: 35.67 $\mu\text{g}/\text{mL}$), but a trend of higher AUC in older subjects than in younger subjects (young: 145.94 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, older: 167.08 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) was noted. The difference in AUC was considered to be due to the fact that renal clearance (CLr) was about 36% lower in the elderly than in the young subjects.</p> <p>Creatinine clearance per subject obtained in this study and from a study on young subjects (71754-1-C-014), formed a merged data set on systemic clearance and renal clearance including subjects of a wide age range (18 to 89). Performed a linear regression analysis was shown that the apparent systemic clearance correlates with age and creatinine clearance. The apparent systemic clearance of vigabatrin decreased at a rate of 0.7% per year with age, and the creatinine clearance, which is an index of renal function, decreased at a rate of about 1% per year with age. Therefore, this decrease in vigabatrin clearance can be explained as a result of age-related decrease in renal function.</p> <p>A single oral dose of 1.0 g vigabatrin to healthy, elderly male subjects was well tolerated.</p>

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



 (signature)

(full name)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ®, гранули для орального розчину, по 500 мг
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН 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 (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетика вігабатрину у здорових суб'єктів літнього віку після одноразової пероральної дози 1,0 грам (протокол 71754-1-С-023).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 04 березня 1991 року По 07 березня 1991 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12 суб'єктів. Фактична: 12 суб'єктів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити фармакокінетику вігабатрину у добровольців літнього віку та порівняти результати з результатами у добровольців молодого віку. Визначити вплив вікових змін на всмоктування та розподіл вігабатрину.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, однодозове дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки-добровольці літнього віку (від 65 до 90 років включно), із масою тіла в межах 15 % від ідеальної маси тіла. Без шкідливої звички паління. Підписання форми інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вігабатрин 500 мг таблетки Пероральне застосування (натще). Дозування: одноразова доза 1,0 грам (2 таблетки)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	Супутнє медикаментозне лікування не дозволялось у дні лікування та протягом періодів вимивання. Фермент-індукуючі чи -інгібуючі засоби не дозволялися впродовж одного місяця перед дозуванням.

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Дані концентрації в плазмі крові та фармакокінетичні показники:</p> <p>Площа під кривою концентрація-час (AUC_{inf})</p> <p>Максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max})</p> <p>Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max})</p> <p>Період напіввиведення у термінальній фазі ($T_{1/2}$)</p> <p>Видимий системний кліренс (CL/F)</p> <p>Нирковий кліренс (CL_r)</p> <p>% препарату, що виділяється із сечею (відновлення у сечі)</p> <p>Видимий об'єм розподілу (V_{db})</p>																											
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні явища, результати фізикального обстеження, основні показники життєдіяльності, електрокардіограма, клінічні лабораторні дослідження (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, аналіз сечі)</p>																											
18. Статистичні методи	<p>Методи описової статистики, аналіз лінійної регресії.</p>																											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>12 чоловіків, середній вік 75,3 року (діапазон: 65–89); маса тіла: 61,4–93,6 кг; європейської раси – 10, латиноамериканці – 2.</p>																											
20. Результати ефективності	<p>Дослідники вивчали зміни концентрацій вігабатрину в плазмі крові після одноразової пероральної дози вігабатрину 1,0 г (таблетки) у 12 здорових добровольців літнього віку. T_{max} вігабатрину становив 0,81 години, період напіввиведення – 7,49 години (див. таблицю нижче). Видимий системний кліренс (CL/F, 1,33 мл/хв/кг) та нирковий кліренс (CL_r, 0,77 мл/хв/кг) у суб'єктів літнього віку порівнювалися з такими у суб'єктів молодого віку (CL/F: 1,64 мл/хв/кг, CL_r: 1,21 мл/хв/кг). У даних двох популяціях не спостерігалось суттєвих відмінностей у фармакокінетичних показниках за винятком більш низьких вищезазначених показників. Нирковий кліренс вігабатрину у суб'єктів літнього віку був на 36 % нижчим, ніж у суб'єктів молодшого віку.</p> <p>Фармакокінетичні показники вігабатрину в суб'єктів молодого та літнього віку, середні значення (СВ)</p> <table border="1" data-bbox="600 1496 1441 1886"> <thead> <tr> <th>Показник</th> <th>Суб'єкти літнього віку (N = 12)</th> <th>Суб'єкти молодого віку (N = 24)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{inf} (мкг.год/мл)</td> <td>167,8 (31,22)</td> <td>145,94 (19,96)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (мкг/мл)</td> <td>35,67 (5,65)</td> <td>36,71 (9,28)</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (год)</td> <td>0,81 (0,15)</td> <td>0,90 (0,35)</td> </tr> <tr> <td>$T_{1/2}$</td> <td>7,49 (0,73)</td> <td>6,98 (0,75)</td> </tr> <tr> <td>CL_r (мл/хв/кг)</td> <td>0,772 (0,199)</td> <td>1,205 (0,252)</td> </tr> <tr> <td>CL/F (мл/хв/кг)</td> <td>1,334 (0,208)</td> <td>1,639 (0,215)</td> </tr> <tr> <td>V_{db}</td> <td>0,857 (0,107)</td> <td>0,989 (0,157)</td> </tr> <tr> <td>% відновлення у сечі</td> <td>55,5 (12,3)</td> <td>71,4 (11,2)</td> </tr> </tbody> </table>	Показник	Суб'єкти літнього віку (N = 12)	Суб'єкти молодого віку (N = 24)	AUC_{inf} (мкг.год/мл)	167,8 (31,22)	145,94 (19,96)	C_{max} (мкг/мл)	35,67 (5,65)	36,71 (9,28)	T_{max} (год)	0,81 (0,15)	0,90 (0,35)	$T_{1/2}$	7,49 (0,73)	6,98 (0,75)	CL_r (мл/хв/кг)	0,772 (0,199)	1,205 (0,252)	CL/F (мл/хв/кг)	1,334 (0,208)	1,639 (0,215)	V_{db}	0,857 (0,107)	0,989 (0,157)	% відновлення у сечі	55,5 (12,3)	71,4 (11,2)
Показник	Суб'єкти літнього віку (N = 12)	Суб'єкти молодого віку (N = 24)																										
AUC_{inf} (мкг.год/мл)	167,8 (31,22)	145,94 (19,96)																										
C_{max} (мкг/мл)	35,67 (5,65)	36,71 (9,28)																										
T_{max} (год)	0,81 (0,15)	0,90 (0,35)																										
$T_{1/2}$	7,49 (0,73)	6,98 (0,75)																										
CL_r (мл/хв/кг)	0,772 (0,199)	1,205 (0,252)																										
CL/F (мл/хв/кг)	1,334 (0,208)	1,639 (0,215)																										
V_{db}	0,857 (0,107)	0,989 (0,157)																										
% відновлення у сечі	55,5 (12,3)	71,4 (11,2)																										

	<p>Примітка: фармакокінетичні дані суб'єктів молодого віку наведені з дослідження 71754-1-C-014.</p> <p>Об'єднані дані про кліренс креатиніну суб'єктів цього дослідження та суб'єктів молодого віку з дослідження 71754-1-C-014 використовувалися для вивчення системного та ниркового кліренсу, а також для аналізу лінійної регресії в популяції пацієнтів із широким віковим діапазоном (19–89 років). Як результат, було продемонстровано, що видимий системний кліренс корелює з віком і кліренсом креатиніну та видимий системний кліренс вігабатрину з віком знижується на 0,7 %/рік. Оскільки кліренс креатиніну, який є маркером ниркової функції, з віком знижувався приблизно на 1 %/рік, зниження кліренсу вігабатрину з віком можна пояснити пов'язаним з віком погіршенням ниркової функції.</p>
21. Результати безпеки	<p>Одноразова пероральна доза вігабатрину 1,0 грам добре переносилася в цій популяції суб'єктів літнього віку. Про побічні явища повідомляли два суб'єкти. Один суб'єкт повідомив про легкого ступеня рідкі випорожнення, переднепритомний стан та седативний ефект, можливо пов'язані з прийомом вігабатрину. Інший суб'єкт повідомив про легкого ступеня підвищення артеріального тиску з невідомої причини через дві години після прийому дози з тимчасовим поверненням до норми через 8 годин; при проведенні остаточного обстеження артеріальний тиск був підвищений. Під час лікування не спостерігалось клінічно значущих змін у результатах клінічного лабораторного обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Фармакокінетику вігабатрину після одноразового перорального прийому 1,0 г вігабатрину (таблетки) досліджували у 12 здорових чоловіків літнього віку (65 років і старше) та порівнювали з фармакокінетичними параметрами з дослідження за участю здорових суб'єктів молодого віку (дослідження 71754-1-C-014).</p> <p>У суб'єктів літнього віку T_{max} вігабатрину становив 0,81 години та період напіввиведення – 7,49 години. T_{max} був подібним при порівнянні із суб'єктами молодого віку (0,90 години), тоді як період напіввиведення був довшим ніж у суб'єктів молодого віку (6,98 години). C_{max} була подібною в обох популяціях (суб'єкти молодого віку – 36,71 мкг/мл, літнього віку – 35,67 мкг/мл), але спостерігалася тенденція до більшої AUC у суб'єктів літнього віку (суб'єкти молодого віку – 145,94 мкг.год/мл, літнього віку – 167,08 мкг.год/мл). Різниця в AUC була розцінена, як пов'язана з тим фактом, що нирковий кліренс (CL_r) у суб'єктів літнього віку був приблизно на 36 % нижчим порівняно із суб'єктами молодого віку.</p> <p>Об'єднані дані про кліренс креатиніну суб'єктів цього дослідження та суб'єктів молодого віку з іншого дослідження</p>

(дослідження 71754-1-C-014) використовувалися для вивчення системного та ниркового кліренсу в суб'єктів широкого вікового діапазону (18–49 років). Аналіз лінійної регресії продемонстрував, що видимий системний кліренс корелює з віком та кліренсом креатиніну. Видимий системний кліренс вігabatрину з віком знижувався на 0,7%/рік, а кліренс креатиніну, який є маркером ниркової функції, з віком знижувався приблизно на 1%/рік. Таким чином, це зниження кліренсу вігabatрину може пояснити віковим погіршенням ниркової функції.

Одноразова пероральна доза вігabatрину 1,0 грам добре переносилася здоровими суб'єктами літнього віку.

Заявник (Власик
реєстраційного
посвідчення)



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg, granules for oral solution in sachets
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	PATHEON FRANCE
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Pharmacokinetics and metabolism of vigabatrin following a single dose of ¹⁴ C-vigabatrin in healthy male volunteers (protocol 71754-1-C-027).
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From February 25, 1991 To March 3, 1991
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 6 subjects Actual: 6 subjects
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To evaluate the plasma concentration-time profile of ¹⁴ C-vigabatrin and intact vigabatrin, to determine the degree of metabolism of ¹⁴ C-vigabatrin following oral administration, and to isolate and identify any urine metabolite(s) of vigabatrin
11. Design of the clinical trial	An open, single dose study
12. Main inclusion criteria	Healthy male volunteers between 18 and 55 years old (inclusive), non-smokers, to be within 10% of their ideal body weight range. All subjects have signed an informed consent form.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	¹⁴ C-vigabatrin solution 100 mg/mL Oral administration of a single dose (fasted) Dosage: 1.5 gram (15 mL of solutions, containing 50 µCi ¹⁴ C)
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Concomitant medications were not allowed during the study period or for 2 week prior to treatment, except enzyme-inducing or –inhibiting agents which were not allowed within 1 month of dosing. OTC medications could not be taken during the study or 1 week prior the study.

16. Efficacy evaluation criteria	<p>The ^{14}C and vigabatrin plasma concentration data.</p> <p>The plasma and urine pharmacokinetic parameters: plasma concentration-time curve (AUC), peak plasma concentration (C_{\max}), time to peak plasma concentration (T_{\max}), plasma terminal phase half-life ($T_{1/2}$), renal clearance (Cl_r), % drug excreted in the urine, oral clearance (CL_{po}) and apparent volume of distribution (V_d).</p>																																								
17. Safety evaluation criteria	<p>All adverse events were recorded with description, date of onset, date event resolved, severity, any action taken, an evaluation of drug relationship, and ultimate outcome. Serious adverse events would be reported to the monitor immediately.</p>																																								
18. Statistical methods	<p>The ^{14}C and vigabatrin plasma concentration data were fitted to a two-compartment model with first-order absorption. The plasma and urine pharmacokinetic parameters were calculated by model independent techniques. The percentage of ^{14}C excreted in the urine and feces was calculated by the mass balance technique.</p>																																								
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>6 healthy male subjects aged 22 to 45 years</p>																																								
20. Efficacy results	<p>The mean urinary excretion rates of ^{14}C and vigabatrin were 95.41% and 81.96%, respectively. Urinary excretion of vigabatrin equivalent corresponded to 82% of dose, vigabatrin lactam (chemically degraded metabolite) corresponded to 1.23% of dose, and unidentified metabolites corresponded to 3.19% of dose. However, these metabolites were not detected in plasma. It was shown that when vigabatrin was orally administered, almost all of it was absorbed and most of it was excreted in the urine from the kidney as unchanged form with almost no metabolism.</p> <p>The apparent volume of distribution (V_d) for ^{14}C in plasma was 1.01 L/kg. The ^{14}C concentration ratio in erythrocytes and plasma increased to 0.3 to 0.8 early after administration, suggesting that vigabatrin in plasma and erythrocytes quickly reached equilibrium.</p> <p>Pharmacokinetic parameters of ^{14}C and vigabatrin after a single dose of ^{14}C-vigabatrin (solution) in healthy volunteers</p> <table border="1" data-bbox="432 1355 1505 1630"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Dose</th> <th rowspan="2">Measurement target</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="5">Pharmacokinetic parameter</th> <th rowspan="2">Recovery in urine (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="5">Mean (standard deviation)</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th>C_{\max} (μg/mL)</th> <th>AUC_{inf} (μg.h/mL)</th> <th>V_d (L)</th> <th>T_{\max} (h)</th> <th>$T_{1/2}$ (h)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1.5 g</td> <td>Vigabatrin</td> <td>6</td> <td>42.84 (6.19)</td> <td>175.99 (31.76)</td> <td>1.178 (0.140)</td> <td>0.58 (0.20)</td> <td>7.72 (0.85)</td> <td>81.96 (22.71)</td> </tr> <tr> <td>^{14}C</td> <td>6</td> <td>48.79^a (6.57)</td> <td>248.21^a (45.19)</td> <td>1.010 (0.136)</td> <td>0.67 (0.26)</td> <td>9.51 (2.32)</td> <td>95.41 (18.74)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a μg Eq/mL (C_{\max}); μg Eq.h/mL (AUC_{inf})</p>	Dose	Measurement target	N	Pharmacokinetic parameter					Recovery in urine (%)	Mean (standard deviation)								C_{\max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg.h/mL)	V_d (L)	T_{\max} (h)	$T_{1/2}$ (h)		1.5 g	Vigabatrin	6	42.84 (6.19)	175.99 (31.76)	1.178 (0.140)	0.58 (0.20)	7.72 (0.85)	81.96 (22.71)	^{14}C	6	48.79 ^a (6.57)	248.21 ^a (45.19)	1.010 (0.136)	0.67 (0.26)	9.51 (2.32)	95.41 (18.74)
Dose	Measurement target				N	Pharmacokinetic parameter					Recovery in urine (%)																														
		Mean (standard deviation)																																							
			C_{\max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg.h/mL)	V_d (L)	T_{\max} (h)	$T_{1/2}$ (h)																																		
1.5 g	Vigabatrin	6	42.84 (6.19)	175.99 (31.76)	1.178 (0.140)	0.58 (0.20)	7.72 (0.85)	81.96 (22.71)																																	
	^{14}C	6	48.79 ^a (6.57)	248.21 ^a (45.19)	1.010 (0.136)	0.67 (0.26)	9.51 (2.32)	95.41 (18.74)																																	
21. Safety results	<p>Vigabatrin was well tolerated by all 6 subjects. Only one subject reported an adverse event (mild tiredness of 10 hours duration) ascribed as possibly related to vigabatrin. No subject discontinued the study. There were no clinically important changes during treatment in any clinical laboratory, hematology, or urinalysis parameter.</p>																																								
22. Conclusion	<p>Vigabatrin undergoes minimal metabolism as 82% of 1.5 g doses was excreted unchanged in the urine. Only 1.23% of total dose was excreted as vigabatrin-lactam,</p>																																								

000031

indicating this is not an important metabolic pathway. The lactam was monitored in this study because it is a chemical degradation product. Other unidentified metabolite(s) in the urine accounted for 3.19% total dose. Neither vigabatrin-lactam nor these metabolites could be measured in the plasma.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

_____ (signature)
_____ (full name)



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ®, гранули для орального розчину, по 500 мг
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН 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 (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетика та метаболізм вігабатрину після одноразової дози ¹⁴ C-вігабатрину у здорових чоловіків-добровольців (протокол 71754-1-C-027).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 25 лютого 1991 року По 03 березня 1991 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 6 суб'єктів Фактична: 6 суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Вивчити профіль концентрація в плазмі крові – час ¹⁴ C-вігабатрину та інтактного вігабатрину, визначити ступінь метаболізму ¹⁴ C-вігабатрину після перорального застосування та виділити й ідентифікувати метаболіт(и) вігабатрину в сечі.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, однодозове дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки-добровольці віком від 18 до 55 років (включно), без шкідливої звички паління, з масою тіла в межах 10 % від ідеальної маси тіла. Підписання форми інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	¹⁴ C-вігабатрин, розчин 100 мг/мл Пероральне застосування одноразової дози (натще). Дозування: 1,5 грама (15 мл розчину, що містять 50 мкСі ¹⁴ C).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Супутня терапія не дозволялась під час дослідження та за 2 тижні до прийому дози, за винятком фермент-індукуючих або –інгібуючих засобів, які не дозволялися за впродовж 1 місяця перед дозуванням. Безрецептурні препарати не

	дозволялися під час дослідження та впродовж 1 тижня перед дослідженням.																																								
16. Критерії оцінки ефективності	Дані концентрації ^{14}C та вігабатрину в плазмі крові. Фармакокінетичні показники в плазмі крові та сечі: крива концентрація в плазмі крові – час (AUC), максимальна концентрація в плазмі крові (C_{\max}), час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{\max}), період напіввиведення у термінальній фазі ($T_{1/2}$), нирковий кліренс (Cl _r), % препарату, що виділяється із сечею, оральний кліренс (CL _{po}) та видимий об'єм розподілу (V_d).																																								
17. Критерії оцінки безпеки	Усі побічні явища реєструвалися з описом, датою початку, датою розрешення явища, тяжкістю, вжитими заходами, оцінкою зв'язку із застосуванням препарату та наслідком. Серйозні побічні явища повинні були повідомлятися монітору негайно.																																								
18. Статистичні методи	Дані концентрації в плазмі крові ^{14}C та вігабатрину були підігнані до двокмартментної моделі зі всмоктуванням першого порядку. Фармакокінетичні показники в плазмі крові та сечі були розраховані за допомогою незалежних від моделі методик. Відсоток ^{14}C , що виводиться із сечею та калом, розраховувався методом балансу мас.																																								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	6 здорових чоловіків віком від 22 до 45 років.																																								
20. Результати ефективності	<p>Середні величини виділення із сечею ^{14}C та вігабатрину становили 95,41 % та 81,96 % відповідно. Виділення із сечею еквівалента вігабатрину становило 82 % від дози, вігабатрину лактаму (хімічно деградований метаболіт) 1,23 % від дози та не ідентифікованих метаболітів 3,19 % від дози. Однак ці метаболіти не були виявлені в плазмі крові. Було продемонстровано, що при пероральному застосуванні вігабатрин повністю всмоктується та виводиться переважно нирками у незміненому вигляді майже без метаболізму.</p> <p>Видимий об'єм розподілу (V_d) для ^{14}C у плазмі крові становив 1,01 л/кг. Співвідношення концентрацій ^{14}C в еритроцитах та плазмі крові зростало до 0,3–0,8 відразу після застосування, вказуючи на те, що концентрації вігабатрину в плазмі крові та еритроцитах швидко досягають рівноваги.</p> <p>Фармакокінетичні показники ^{14}C та вігабатрину після одноразової дози ^{14}C-вігабатрину (розчин) у здорових добровольців</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Доза</th> <th rowspan="2">Цільове визначення</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="5">Фармакокінетичний показник</th> <th rowspan="2">Відновлення у сечі (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="5">Середнє значення (стандартне відхилення)</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th>C_{\max} (мкг/мл)</th> <th>AUC_{inf} (мкг.год/мл)</th> <th>V_d (л)</th> <th>T_{\max} (год)</th> <th>$T_{1/2}$ (год)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1,5 г</td> <td>Вігабатрин</td> <td>6</td> <td>42,84 (6,19)</td> <td>175,99 (31,76)</td> <td>1,178 (0,140)</td> <td>0,58 (0,20)</td> <td>7,72 (0,85)</td> <td>81,96 (22,71)</td> </tr> <tr> <td>^{14}C</td> <td>6</td> <td>48,79^a (6,57)</td> <td>248,21^a (45,19)</td> <td>1,010 (0,136)</td> <td>0,67 (0,26)</td> <td>9,51 (2,32)</td> <td>95,41 (18,74)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a мкг Екв/мл (C_{\max}); мкг Екв.год/мл (AUC_{inf})</p>	Доза	Цільове визначення	N	Фармакокінетичний показник					Відновлення у сечі (%)	Середнє значення (стандартне відхилення)								C_{\max} (мкг/мл)	AUC _{inf} (мкг.год/мл)	V_d (л)	T_{\max} (год)	$T_{1/2}$ (год)		1,5 г	Вігабатрин	6	42,84 (6,19)	175,99 (31,76)	1,178 (0,140)	0,58 (0,20)	7,72 (0,85)	81,96 (22,71)	^{14}C	6	48,79 ^a (6,57)	248,21 ^a (45,19)	1,010 (0,136)	0,67 (0,26)	9,51 (2,32)	95,41 (18,74)
Доза	Цільове визначення				N	Фармакокінетичний показник					Відновлення у сечі (%)																														
		Середнє значення (стандартне відхилення)																																							
			C_{\max} (мкг/мл)	AUC _{inf} (мкг.год/мл)	V_d (л)	T_{\max} (год)	$T_{1/2}$ (год)																																		
1,5 г	Вігабатрин	6	42,84 (6,19)	175,99 (31,76)	1,178 (0,140)	0,58 (0,20)	7,72 (0,85)	81,96 (22,71)																																	
	^{14}C	6	48,79 ^a (6,57)	248,21 ^a (45,19)	1,010 (0,136)	0,67 (0,26)	9,51 (2,32)	95,41 (18,74)																																	
21. Результати безпеки	Вігабатрин добре переносився всіма 6 суб'єктами. Тільки один суб'єкт повідомляв про побічне явище (легкого ступеня підвищена втомлюваність																																								

	тривалістю 10 годин), визначене як ймовірно пов'язане із застосуванням вігабатрину. Жоден із суб'єктів не вибув із дослідження. Під час лікування не спостерігалось клінічно значущих змін у результатах біохімічного аналізу крові, загального аналізу крові та аналізу сечі.
22. Висновок (заклучення)	Вігабатрин у незначній мірі метаболізується, оскільки 82 % дози 1,5 г виділялося із сечею у незміненому вигляді. Тільки 1,23 % загальної дози виділялося як вігабатрин-лактам, вказуючи, що це не є важливий метаболічний шлях. Лактам монітувався у цьому дослідженні, оскільки він є продуктом хімічної деградації. Інший неідентифікований метаболіт (метаболіти) в сечі становив 3,19 % загальної дози. Ні вігабатрин-лактам, ні ці метаболіти не визначалися у плазмі крові.

Заявник (Власик
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

КЕРІВНИК САНІТОЗД. ПІДПИСАНО 3
РЕГУЛЯТОР (П.І.Б.)
НІКО



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg, granules for oral solution in sachets
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	PATHEON FRANCE
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A definitive study evaluating the bioequivalence of vigabatrin administered as uncoated tablets, film-coated tablets and oral solution (protocol 71754-1-C-029).
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From November 3, 1991 to November 18, 1991.
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 12 subjects Actual: 12 subjects
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To establish the relative bioavailability of uncoated tablets and film-coated vigabatrin tablets compared to an oral solution and the bioequivalence of vigabatrin uncoated tablets in normal, healthy, male volunteers.
11. Design of the clinical trial	The study design was an open-label, randomized, balanced, three-period complete crossover with a one week washout period between treatments. Treatment A: 1.0 gram single dose administered as two 500 mg uncoated tablets, fasting administration. Treatment B: 1.0 gram single dose administered as two 500 mg film-coated tablets, fasting administration. Treatment C: 1.0 gram single dose administered as 10 mL of 100 mg/mL vigabatrin oral solution, fasting administration. Subjects were randomly assigned to one of three treatment sequences (4 subject per sequence).
12. Main inclusion criteria	Recruitment was restricted to healthy, male subjects between of 18 and 55 years, who were non-smokers and non-users of tobacco, and who were within 10% of their ideal body weight. All subjects have signed an informed consent form.

13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Vigabatrin</p> <ul style="list-style-type: none"> - US 500 mg uncoated tablets (UC [US] tablets) - US 500 mg film-coated tablets (FC [US] tablets) <p>Oral administration of single doses of 2 x 500 mg uncoated tablets or 2 x 500 mg film-coated tablets.</p> <p>Dose: 1.0 g.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Vigabatrin 100 mg/mL oral solution.</p> <p>Oral administration of single dose of 10 mL of vigabatrin oral solution (100 mg/mL).</p> <p>Dose: 1.0 g.</p>
15. Concomitant therapy	<p>Concomitant medication were not allowed during the treatment period.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>A difference in the bioavailability parameters. The following pharmacokinetic variables statistically evaluated and summarized:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasma concentration at each sample time - Area under the plasma concentration-time curve (AUC) - Maximum plasma concentration (C_{max}) - Time to reach maximum plasma concentration (T_{max}) - Plasma terminal phase half-life ($t_{1/2}$) - Amount of vigabatrin excreted in the urine - Renal clearance of vigabatrin
17. Safety evaluation criteria	<p>All adverse events were recorded during each treatment and washout period with a complete description, date of onset, date the event resolved, severity, any action taken, an evaluation of its relationship to vigabatrin and ultimate outcome. Severe and/or unexpected adverse events were reported to the monitor immediately as specified in the protocol.</p>
18. Statistical methods	<p>Three analyses were done, one on the original data, one on the log transformed data, one a nonparametric analysis.</p> <p>For the original and log transformed analyses the model assumption of variance homogeneity among treatments was tested with Levene's test on the residuals from the ANOVA, and the model assumption of normality was tested with Shapiro-Wilk test on each treatment group's residuals from the ANOVA. Adjusted treatment means, treatment differences, and 90% confidence intervals for treatment differences were calculated. Treatment differences and confidence intervals were converted to percent difference from comparison treatment.</p> <p>For the nonparametric analysis, point estimates of treatment means and treatment differences were found using the Hodges-Lehmann estimator associated with the one sample signed rank statistic. The large sample approximation was used to compute 90% confidence intervals for treatment differences. Again, treatment differences were converted to percent differences.</p>

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	12 healthy male volunteers Race: 10 Caucasian, 1 Black, 1 Oriental. Age: between 21 and 44 years old.
20. Efficacy results	<p><u>Pharmacokinetic Results:</u></p> <p>Results indicate bioequivalence of film-coated tablet to uncoated vigabatrin tablet: the 90% confidence limits for AUC, C_{max} and T_{max} for the difference between tablets are within 20% and the percent differences are less than 7% for all three parameters. Additionally, the film-coated tablets is bioavailable compared to the reference oral solution based on the observation that the percent pairwise difference in AUC_(0-inf) was less than 1% and 90% confidence interval was well within ± 20%. The uncoated tablet was similarly bioavailable compared to the reference oral solution within a percent difference in AUC_(0-inf) of less than 2% and 90% confidence interval within ± 20%.</p> <p>Analysis of urine data supports plasma based bioequivalence findings. The comparison of excretion rate data of film-coated and uncoated tablet indicates about 1% difference at 12 and 36 hours post dose suggesting bioequivalence of two formulations.</p> <p>The small difference observed in absorption between solution and film-coated tablet (11% higher C_{max} of the solution and 66% larger T_{max} of the film-coated tablet) were expected due to the nature of formulations. The difference in AUC_(0-inf) between film-coated tablet and solution was less than 1%.</p>
21. Safety results	Vigabatrin was generally well tolerated by all 12 subjects. Three subjects experienced one syncope episode during the study. Each event could be attributed to cases other than vigabatrin, though, in the principle investigator's opinion, one event might possibly be related to vigabatrin use. Other adverse events were mild in severity and limited events such as tiredness, headache, weakness and lightheadedness. No clinically remarkable findings were reported for any of the clinical laboratory tests performed.
22. Conclusion	<p>The film-coated and uncoated vigabatrin tablets are bioavailable compared to an oral solution.</p> <p>The film-coated and uncoated vigabatrin tablets are bioequivalent.</p>

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



(signature)

(full name)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ®, гранули для орального розчину, по 500 мг
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН 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 (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Спеціалізоване дослідження з вивчення біоеквівалентності вігабатрин при застосуванні у вигляді таблеток без оболонки, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, та розчину орального (протокол 71754-1-C-029).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 03 листопада 1991 року По 18 листопада 1991 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12 суб'єктів Фактична: 12 суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити відносну біодоступність таблеток без оболонки та таблеток, вкритих плівковою оболонкою, порівняно з розчином оральним, та біоеквівалентність вігабатрину у вигляді таблеток без оболонки у здорових чоловіків-добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, збалансоване, з трьома періодами, перехресне дослідження з однотижневим періодом вимивання між лікуваннями. Лікування А: одноразова доза 1,0 грам (дві таблетки без оболонки по 500 мг), натще. Лікування В: одноразова доза 1,0 грам (дві таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг), натще. Лікування С: одноразова доза 1,0 грам (10 мл розчину орального вігабатрину 100 мг/мл), натще. Суб'єктам рандомізовано призначалась одна із трьох послідовностей лікування (4 суб'єкти на послідовність).
12. Основні критерії включення	Включення до дослідження обмежувалося здоровими чоловіками, віком від 18 до 55 років, без шкідливої звички паління та з масою тіла в межах 10 % від ідеальної маси тіла. Підписання форми інформованої згоди.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Вігабатрин</p> <ul style="list-style-type: none"> - таблетки без оболонки по 500 мг; - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг. <p>Пероральне застосування одноразової дози (2 таблетки без оболонки по 500 мг або 2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг).</p> <p>Доза: 1,0 г.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Вігабатрин, розчин оральний 100 мг/мл.</p> <p>Пероральне застосування одноразової дози 10 мл розчину орального вігабатрину (100 мг/мл).</p> <p>Доза: 1,0 г.</p>
15. Супутня терапія	Супутня терапія не дозволялась під час періоду лікування..
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Відмінність у показниках біодоступності. Наступні фармакокінетичні змінні статистично оцінювалися та резюмувалися:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Концентрація в плазмі крові в кожній часовій точці забору зразків - Площа під кривою концентрація в плазмі крові-час (AUC) - Максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) - Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max}) - Період напіввиведення у термінальній фазі ($t_{1/2}$) - Кількість вігабатрину, що виділяється із сечею - Нирковий кліренс вігабатрину.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Усі побічні явища реєструвалися під час кожного лікування та періоду вимивання з повним описом, датою початку, датою розрешення явища, тяжкості, вжитими заходами, оцінкою зв'язку із застосуванням вігабатрину та наслідком. Тяжкі та/або неочікувані побічні явища повинні були повідомлятися монітору негайно, як зазначено у протоколі.</p>
18. Статистичні методи	<p>Проводилися три аналізи: аналіз початкових даних, аналіз лог-трансформованих даних та непараметричний аналіз.</p> <p>Для аналізів початкових та лог-трансформованих даних модельне припущення про однорідність дисперсії між лікуваннями було перевірено за допомогою критерію Левена на залишках з ANOVA, а модельне припущення про нормальність було перевірено за допомогою критерію Шاپіро-Уїлка для залишків ANOVA кожної групи лікування. Були розраховані відкориговані середні значення лікування, відмінності у лікуванні та 90 % довірчі інтервали для відмінностей у лікуванні. Відмінності у лікуванні та довірчі інтервали були перетворені у відсоткову різницю для порівняння лікування.</p> <p>Для непараметричного аналізу точкові оцінки середніх значень лікування та відмінностей у лікуванні були знайдені за</p>

	<p>допомогою оцінки Ходжеса-Лемана, пов'язаної з одновибірковою знаковою ранговою статистикою. Апроксимація великої вибірки була використана для обчислення 90 % довірчих інтервалів для відмінностей у лікуванні. Знову ж таки, відмінності у лікуванні були перетворені у відсоткові різниці.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>12 здорових чоловіків-добровольців. Раса: 10 – європеїдна, 1 – негроїдна, 1 – монголоїдна. Вік: від 21 до 44 років.</p>
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакокінетичні результати:</u> Результати, що вказують на біоеквівалентність таблеток, вкритих плівковою оболонкою, та таблеток без оболонки: межі 90 % довірчі інтервали для відмінностей між таблетками у AUC, C_{max} та T_{max} не виходили за 20 %-ві межі, а відмінність за кожним з трьох показників була менше 7 %. Крім того, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, мають порівняну біодоступність відносно референтного розчину орального на основі того, що відсоток попарної відмінності в AUC_(0-inf) був менше 1 %, а 90 % довірчий інтервал був в межах ± 20 %. Подібним чином було проведено порівняння біодоступності таблеток без оболонки та референтного розчину орального: відсоток відмінності в AUC_(0-inf) був менше 2 %, 90 % довірчий інтервал був в межах ± 20 %.</p> <p>Дослідження даних аналізу сечі підтверджує результати, отримані при вивченні біоеквівалентності за показниками плазми крові. Порівняння швидкості виведення для таблеток, вкритих плівковою оболонкою, та таблеток без оболонки вказує на приблизно 1 % відмінність через 12 та 36 годин після дозування, що вказує на біоеквівалентність цих двох лікарських форм.</p> <p>Спостерігалася невелика відмінність у всмоктуванні між розчином та таблетками, вкритими плівковою оболонкою, (на 11 % вища C_{max} у розчині та на 66 % більший T_{max} у таблеток, вкритих плівковою оболонкою), що було очікуваним, якщо брати до уваги властивості лікарських форм. Відмінність у AUC_(0-inf) між таблетками, вкритими плівковою оболонкою, та розчином становила менше 1 %.</p>
21. Результати безпеки	<p>Вігабатрин загалом добре переносився всіма 12 суб'єктами. Упродовж дослідження у трьох суб'єктів спостерігалася по одному епізоду синкопе. Кожне явище могло бути пов'язане з іншими причинами, ніж застосування вігабатрину, однак, на думку головного дослідника, одне явище ймовірно могло бути пов'язане із застосуванням вігабатрину. Інші побічні явища були легкого ступеня тяжкості та короткотривалими, такі як підвищена втомлюваність, головний біль, слабкість та переднепритомний стан. У жодному з проведених лабораторних</p>

000041

	досліджень не було виявлено клінічно значущих відхилень.
22. Висновок (заклучення)	Таблетки вігabatрину, вкриті плівковою оболонкою, та таблетки вігabatрину без оболонки мають біодоступність, порівняну з розчином оральним. Таблетки вігabatрину, вкриті плівковою оболонкою, та таблетки вігabatрину без оболонки біоеквівалентні.

Заявник (Власник
реєстраційного
посвідчення)



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg, granules for oral solution in sachets
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	PATHEON FRANCE
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A Definitive Study Evaluating the Pharmacokinetics of Vigabatrin Following Single Oral Doses of 0.75 Grams in Patients with Varying Degrees of Renal Function Protocol number: 71754-2-C-016
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	UK: November 1989 to March 1990 US: July 1991 to October 1991
8. Countries where the clinical trial was conducted	2 (UK, US)
9. Number of study participants	Planned: 24 subjects Actual: 24 subjects
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Pharmacokinetics of vigabatrin in patients with varying degrees of renal dysfunction compared with normal healthy subjects.
11. Design of the clinical trial	The study was conducted in 24 subjects as a two site, open-label, balanced, parallel group design in which three groups with differing renal function participated. All subjects received a single 750 mg dose of vigabatrin solution. Blood and urine samples were collected for 60 hours after drug administration and were analyzed for vigabatrin using a validated HPLC assay. Plasma and urine samples were analyzed for vigabatrin enantiomers using a validated GC/MSD assay.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> - Males or females (not of child-bearing potential) between 18 and 55 years old, inclusive, and of any race - Subject is normal or has documented renal disease (mild-to-moderate or moderate-to-severe renal impairment) - Normal subjects are within 15% of their ideal body weight range - Non-smokers - All subjects have signed an informed consent form.

13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vigabatrin 100 mg/mL oral solution Dose: 0.75 g single oral dose (7.5 mL of 100 mg/mL solution)
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Concomitant medications were not allowed during the treatment period except as noted in the protocol and any use of concomitant medications was recorded. Alcohol, caffeine or other xanthine-containing substances are not permitted during the study days.
16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacokinetic evaluation criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Blood chemistry and hematology at pre-study, before the dose and after collection of the last urine sample - Plasma concentrations of vigabatrin at each sample collection time - Area under the plasma concentration-time curve - Peak plasma concentration - Time to peak plasma concentration - Plasma terminal phase half-life - Apparent volume of distribution - Renal clearance of vigabatrin - Amount of vigabatrin excreted in the urine during a collection interval - Renal creatinine clearance at pre-study and on the treatment day
17. Safety evaluation criteria	Adverse events were recorded during each visit with a complete description, date of onset, date of the event resolved, severity, any action taken, an evaluation of its relationship to vigabatrin and the ultimate outcome.
18. Statistical methods	Pharmacokinetic analysis: The plasma and urine pharmacokinetic parameters were calculated by model independent techniques. They included $AUC(\infty)$, C_{max} , $T_{1/2}$, renal clearance (CL_r), and oral clearance (CL_{po}).
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Twenty-four male or female volunteers (21 Male, 3 Female, 23 Caucasian, 1 American Indian) between 31 and 64 years of age were enrolled. All subjects were nonsmokers.
20. Efficacy results	Plasma and urine pharmacokinetics of vigabatrin and its enantiomers were affected by increasing levels of renal dysfunction. Changes were observed in CL_{po} (decrease), AUC (increase), CL_r (decrease), percent recovered in urine (decrease) and $T_{1/2}$ (increase) as the level of renal function deteriorated.

21. Safety results	Vigabatrin was well tolerated in normal and mild-to-moderate and moderate-to-severe renally impaired subjects after a single 0.75 g dose. Adverse events were mild in severity and limited to events such as headache and tiredness. No clinically important findings were reported for any clinical laboratory test performed which could not be ascribed to underlying renal disease in the respective subjects.
22. Conclusion	Vigabatrin and vigabatrin enantiomers pharmacokinetics are affected by increasing levels of renal dysfunction. Changes were observed in CL _{po} , AUC, CL _r , and T _{1/2} as the level of renal function deteriorated.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

Україна
Київ
РОЗДІЛ 3
ЗАКАРПАТТЯ
(signature)
АВЕНТІС
УКРАЇНА
(full name)
Ідентифікаційний
код 35648623
Однією з компаній

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ®, гранули для орального розчину, по 500 мг
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН 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 (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Спеціальне дослідження для оцінки фармакокінетики вігабатрину після одноразового перорального прийому в дозі 0,75 г за участю пацієнтів з різним ступенем порушення функції нирок Номер протоколу: 71754-2-C-01 6
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Велика Британія: листопад 1989 року - березень 1990 року США: липень 1991 року - жовтень 1991 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	2 (Велика Британія, США)
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 особи Фактична: 24 особи
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Фармакокінетика вігабатрину у пацієнтів з різним ступенем порушення функції нирок порівняно зі здоровими особами.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проводилося за участю 24 осіб на базі двох центрів з відкритим збалансованим дизайном у паралельних групах, в ньому брали участь три групи з різною функцією нирок. Всі особи отримали одноразову дозу розчину вігабатрину в дозі 750 мг. Зразки крові та сечі збирали протягом 60 годин після введення препарату та аналізували на вігабатрин з використанням валідованого аналізу ВЕРХ. Зразки плазми та сечі були проаналізовані на енантіомери вігабатрину з використанням валідованого аналізу GC/MSD.
12. Основні критерії включення	- Чоловіки або жінки (без дітородного потенціалу) віком від 18 до 55 років включно будь-якої раси - Здорові особи або особи з документально підтвердженим захворюванням нирок (порушення

	<p>функції нирок від легкого до помірного або від помірного до важкого ступеня)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Здорові особи мали масу тіла в межах 15% від свого ідеального діапазону - Некурці - Усі учасники дослідження підписали форму інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Вігабатрин, розчин оральний 100 мг/мл Доза: одноразова пероральна доза 0,75 г (7,5 мл розчину 100 мг/мл)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	<p>Однчасне застосування препаратів протягом періоду лікування не дозволялося, за винятком випадків, зазначених у протоколі, і будь-яке однчасне застосування препаратів реєструвалося. Вживання алкоголю, кофеїну або інших речовин, що містять ксантин, протягом днів дослідження не дозволялося.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичні критерії оцінки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Біохімічний і загальний аналіз крові до проведення дослідження, перед введенням препарату і після збору останнього зразка сечі - Концентрації вігабатрину в плазмі крові при кожному відборі проби - Площа під кривою плазматична концентрація-час - Максимальна концентрація в плазмі - Час досягнення максимальної концентрації в плазмі - Період термінального напіввиведення - Уявний об'єм розподілу - Нирковий кліренс вігабатрину - Кількість вігабатрину, що виділяється із сечею під час інтервалу збору - Нирковий кліренс креатиніну до проведення дослідження і в день введення препарату
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища реєструвалися під час кожного візиту з повним описом, датою початку, датою припинення проявів, тяжкістю, будь-якими вжитими діями, оцінкою зв'язку з вігабатрином і кінцевим результатом.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичний аналіз: Фармакокінетичні параметри плазми і сечі були розраховані за допомогою позамодельних методів.</p>

	Вони включали AUC (∞), C _{max} , T _{1/2} , нирковий кліренс (CL _r) та пероральний кліренс (CL _{po}).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні взяли участь двадцять чотири добровольці чоловічої або жіночої статі (21 чоловік, 3 жінки, 23 європеїди, 1 американський індіанець) віком від 31 до 64 років. Усі добровольці були некурцями.
20. Результати ефективності	Підвищення рівня порушення функції нирок впливало на фармакокінетику вігабатрину та його енантіомерів у плазмі та сечі. Зміни спостерігалися щодо CL _{po} (зниження), AUC (збільшення), CL _r (зниження), частки виведення із сечею (зниження) і T _{1/2} (збільшення) у міру підвищення рівня порушення функції нирок.
21. Результати безпеки	Вігабатрин добре переносився здоровими особами і пацієнтами з порушеннями функції нирок від легкого до помірного або від помірного до тяжкого ступеня після одноразової дози 0,75 г. Побічні ефекти були легкими і обмежувалися такими явищами, як головний біль і втомлюваність. За результатами всіх проведених клінічних лабораторних досліджень не було отримано жодних клінічно значущих результатів, які не можна було б віднести до основного захворювання нирок у відповідних пацієнтів.
22. Висновок (заклучення)	На фармакокінетику вігабатрину та енантіомерів вігабатрину впливає підвищення рівня порушення функції нирок. У міру підвищення рівня порушення функції нирок спостерігалися зміни показників CL _{po} , AUC, CL _r і T _{1/2} .

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg, granules for oral solution in sachets
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	PATHEON FRANCE
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A definitive study evaluating the pharmacokinetics of vigabatrin in patients with epilepsy (protocol 71754-2-C-018).
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	Date of the report: August 24, 1993
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 12 patients Actual: 12 patients
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To provide evaluation of the pharmacokinetics of vigabatrin during multiple dosing in patients with difficult to control seizures. Comparison with the results with the results of another vigabatrin multiple dose study in young, healthy volunteers (protocol 71754-1-C-015).
11. Design of the clinical trial	The study was conducted as an open-label, single period design.
12. Main inclusion criteria	Male and female epilepsy patients aged 18 – 55 years, receiving no more than two concomitant antiepilepsy medications
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vigabatrin, tablets Oral administration (fasted) Dosage: 3.0 g per day (1.5 g BID) for 4 days.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	No more than two concomitant antiepilepsy medications.
16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacokinetic parameters: plasma concentration-time curve (AUC), peak plasma concentration (C_{max}), minimum plasma concentration (C_{min}), time to peak plasma concentration (T_{max}), plasma terminal phase half-life ($T_{1/2}$), renal clearance (Cl _r), % drug excreted in the urine (urine recovery)
17. Safety evaluation criteria	Not applicable
18. Statistical methods	Descriptive statistics were used.

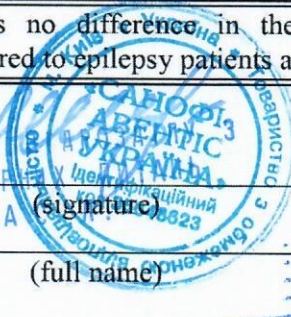
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	12 caucasian epilepsy patients – 7 male and 5 female between ages of 18 and 55 years.																																												
20. Efficacy results	<p>The pharmacokinetic results obtained in this study were compared with the results of another vigabatrin multiple dose study in young, healthy volunteers (protocol 71754-1-C-015), who received vigabatrin 2 g BID for 5 days. This involved a 25% normalization of the data obtained in healthy volunteers.</p> <table border="1" data-bbox="608 611 1442 994"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="2">Epilepsy</th> <th colspan="2">Healthy*</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>CV(%)</th> <th>Mean</th> <th>CV(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (mcg/mL)</td> <td>63.31</td> <td>21.00</td> <td>56.07</td> <td>19.85</td> </tr> <tr> <td>C_{min} (mcg/mL)</td> <td>4.43</td> <td>28.10</td> <td>6.12</td> <td>25.00</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hr)</td> <td>0.80</td> <td>33.90</td> <td>1.02</td> <td>30.39</td> </tr> <tr> <td>AUC_{ss(0-12hr)} (mcg*hr/mL)</td> <td>196.71</td> <td>14.90</td> <td>213.51</td> <td>13.33</td> </tr> <tr> <td>CL_{oral} (L/hr)</td> <td>7.76</td> <td>12.76</td> <td>7.13</td> <td>11.92</td> </tr> <tr> <td>Cl_{renal ss} (L/hr)</td> <td>5.02</td> <td>13.00</td> <td>5.11</td> <td>21.31</td> </tr> <tr> <td>Urine recovery (% of dose)</td> <td>65.17</td> <td>13.00</td> <td>69.94</td> <td>12.64</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Dose adjusted to 1.5 g</p> <p>The mean pharmacokinetic parameters of vigabatrin tablets in epilepsy patients do not differ from healthy volunteers. T_{max}, C_{max}, C_{min}, AUC_(0-12 hr), and Cl were similar in epilepsy patients and in healthy subjects as summarized in table above. There was also no difference in excretion of vigabatrin in these two population as indicated by similar Cl_r and percent of vigabatrin recovered in the urine. The demographics of both populations were similar and creatinine clearance obtained from epilepsy patients was within normal range (112.46 mL/min), indicating no changes in glomerular filtration rate.</p> <p>This study confirms findings of other studies indicating no difference in the pharmacokinetics of vigabatrin between epilepsy patients and healthy volunteers.</p>	Parameter	Epilepsy		Healthy*		Mean	CV(%)	Mean	CV(%)	C _{max} (mcg/mL)	63.31	21.00	56.07	19.85	C _{min} (mcg/mL)	4.43	28.10	6.12	25.00	T _{max} (hr)	0.80	33.90	1.02	30.39	AUC _{ss(0-12hr)} (mcg*hr/mL)	196.71	14.90	213.51	13.33	CL _{oral} (L/hr)	7.76	12.76	7.13	11.92	Cl _{renal ss} (L/hr)	5.02	13.00	5.11	21.31	Urine recovery (% of dose)	65.17	13.00	69.94	12.64
Parameter	Epilepsy		Healthy*																																										
	Mean	CV(%)	Mean	CV(%)																																									
C _{max} (mcg/mL)	63.31	21.00	56.07	19.85																																									
C _{min} (mcg/mL)	4.43	28.10	6.12	25.00																																									
T _{max} (hr)	0.80	33.90	1.02	30.39																																									
AUC _{ss(0-12hr)} (mcg*hr/mL)	196.71	14.90	213.51	13.33																																									
CL _{oral} (L/hr)	7.76	12.76	7.13	11.92																																									
Cl _{renal ss} (L/hr)	5.02	13.00	5.11	21.31																																									
Urine recovery (% of dose)	65.17	13.00	69.94	12.64																																									
21. Safety results	Not applicable																																												
22. Conclusion	There is no difference in the pharmacokinetics of vigabatrin administered to epilepsy patients and healthy volunteers.																																												

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

КЕРІВНИК
РЕГУЛЯТОР
НІКОЛАЄВА

(signature)

(full name)



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ®, гранули для орального розчину, по 500 мг
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН 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 (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Спеціалізоване дослідження з вивчення фармакокінетики вігабатрину у пацієнтів з епілепсією (протокол 71754-2-C-018).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата звіту: 24 серпня 1993 рік
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12 пацієнтів Фактична: 12 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити фармакокінетику вігабатрину після багаторазових доз у пацієнтів з ускладненим контролем нападів. Порівняти отримані результати з результатами іншого дослідження багаторазових доз вігабатрину за участю здорових добровольців молодого віку (протокол 71754-1-C-015).
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите дослідження з одним періодом.
12. Основні критерії включення	Пацієнти з епілепсією чоловічої та жіночої статі віком 18–55 років, які отримують не більше двох супутніх протиепілептичних препаратів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вігабатрин, таблетки Пероральне застосування (натще). Дозування: 3,0 г на добу (по 1,5 г два рази на добу) протягом 4 днів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Не більше двох супутніх протиепілептичних препаратів.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні показники: крива концентрація в плазмі крові-час (AUC), максимальна концентрація в плазмі крові

	(C_{max}), мінімальна концентрація в плазмі крові (C_{min}), час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max}), період напіввиведення у термінальній фазі ($T_{1/2}$), нирковий кліренс (Cl _r), % препарату, що виділяється із сечею (відновлення у сечі).																																												
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовно																																												
18. Статистичні методи	Методи описової статистики.																																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	12 пацієнтів з епілепсією європеїдної раси, 7 чоловіків та 5 жінок, віком від 18 до 55 років.																																												
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати, отримані у цьому дослідженні, порівнювалися з результатами іншого дослідження багаторазових доз вігабатрину за участю здорових добровольців молодого віку (протокол 71754-1-C-015), які отримували вігабатрин по 2 г два рази на добу протягом 5 днів. Це включало 25 % нормалізацію даних, отриманих у здорових добровольців..</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Показник</th> <th colspan="2">Пацієнти з епілепсією</th> <th colspan="2">Здорові добровольці*</th> </tr> <tr> <th>Середнє значення</th> <th>CV(%)</th> <th>Середнє значення</th> <th>CV(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (мкг/мл)</td> <td>63,31</td> <td>21,00</td> <td>56,07</td> <td>19,85</td> </tr> <tr> <td>C_{min} (мкг/мл)</td> <td>4,43</td> <td>28,10</td> <td>6,12</td> <td>25,00</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (год)</td> <td>0,80</td> <td>33,90</td> <td>1,02</td> <td>30,39</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{ss(0-12\text{ год})}$ (мкг*год/мл)</td> <td>196,71</td> <td>14,90</td> <td>213,51</td> <td>13,33</td> </tr> <tr> <td>CL_{oral} (л/год)</td> <td>7,76</td> <td>12,76</td> <td>7,13</td> <td>11,92</td> </tr> <tr> <td>$CL_{renal\ ss}$ (л/год)</td> <td>5,02</td> <td>13,00</td> <td>5,11</td> <td>21,31</td> </tr> <tr> <td>Відновлення у сечі (% дози)</td> <td>65,17</td> <td>13,00</td> <td>69,94</td> <td>12,64</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Коригування (нормалізація) до дози 1,5 г.</p> <p>Середні фармакокінетичні показники вігабатрину в таблетках у пацієнтів з епілепсією не відрізнялися від таких у здорових добровольців. T_{max}, C_{max}, C_{min}, $AUC_{(0-12\text{ год})}$ та CL були подібними у пацієнтів з епілепсією та у здорових суб'єктів, як резюмовано у таблиці вище. Також не спостерігалось відмінностей у виведенні вігабатрину в цих двох популяціях, на що вказують подібні Cl_r та відсоток вігабатрину, що відновлюється в сечі. Демографічні показники обох популяцій були подібними та значення кліренсу креатиніну, отримані у пацієнтів з епілепсією, були в межах норми (112,46 мл/хв), що вказує на відсутність порушення швидкості клуб очкової фільтрації.</p> <p>Дане дослідження підтверджує результати інших досліджень, які вказують на відсутність відмінностей у фармакокінетиці вігабатрину між пацієнтами з епілепсією та здоровими</p>	Показник	Пацієнти з епілепсією		Здорові добровольці*		Середнє значення	CV(%)	Середнє значення	CV(%)	C_{max} (мкг/мл)	63,31	21,00	56,07	19,85	C_{min} (мкг/мл)	4,43	28,10	6,12	25,00	T_{max} (год)	0,80	33,90	1,02	30,39	$AUC_{ss(0-12\text{ год})}$ (мкг*год/мл)	196,71	14,90	213,51	13,33	CL_{oral} (л/год)	7,76	12,76	7,13	11,92	$CL_{renal\ ss}$ (л/год)	5,02	13,00	5,11	21,31	Відновлення у сечі (% дози)	65,17	13,00	69,94	12,64
Показник	Пацієнти з епілепсією		Здорові добровольці*																																										
	Середнє значення	CV(%)	Середнє значення	CV(%)																																									
C_{max} (мкг/мл)	63,31	21,00	56,07	19,85																																									
C_{min} (мкг/мл)	4,43	28,10	6,12	25,00																																									
T_{max} (год)	0,80	33,90	1,02	30,39																																									
$AUC_{ss(0-12\text{ год})}$ (мкг*год/мл)	196,71	14,90	213,51	13,33																																									
CL_{oral} (л/год)	7,76	12,76	7,13	11,92																																									
$CL_{renal\ ss}$ (л/год)	5,02	13,00	5,11	21,31																																									
Відновлення у сечі (% дози)	65,17	13,00	69,94	12,64																																									

000052

	добровольцями.
21. Результати безпеки	Не застосовно
22. Висновок (заклучення)	Немає відмінностей у фармакокінетиці вігабатрину, що застосовувався пацієнтам з епілепсією та здоровим добровольцям.

Заявник (Власик
реєстраційного
посвідчення)



Clinical Trial Report


1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg, granules for oral solution in sachets
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	PATHEON FRANCE
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Vigabatrin in Patients with Uncontrolled Complex Partial Seizures Protocol number: 71754-3-C-024
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	September 30, 1990 - May 5, 1992
8. Countries where the clinical trial was conducted	US
9. Number of study participants	Planned: minimum 150 patients evaluable for efficacy Actual: <ul style="list-style-type: none"> • 203 patients entered Segment I. • 183 patients were randomized to receive study medication (90 placebo, 93 VGB) in Segment II. One patient randomized to VGB discontinued prior to study drug administration. • 182 patients consumed study medication (90 placebo, 92 VGB). Of the 182 patients, there were 80 males and 102 females. • 170 patients completed the study (88 placebo, 82 vigabatrin).
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To determine the therapeutic efficacy and tolerance of vigabatrin (VGB) 3 g/day when added to currently prescribed antiepilepsy therapy in patients with focal epilepsy whose complex partial seizures are difficult to control.
11. Design of the clinical trial	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel study.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Minimum age 18 years; maximum age 60 years. • Males and nonpregnant females who were not likely to become pregnant during the course of the study. • Documented complex partial seizures (CPS) or partial seizures with secondary generalization.

	<ul style="list-style-type: none"> • Seizures judged to be uncontrolled as defined by: <ul style="list-style-type: none"> - the occurrence of at least six CPS or partial seizures with secondary generalization during the last 8 weeks of Segment I. - the absence of a seizure-free interval exceeding 28 days, over the last 8 weeks of Segment I. - an adequate and stable regimen of currently marketed antiepilepsy drugs (AEDs) with historical records documenting adequate therapeutic trials with phenytoin or carbamazepine. • No more than two AEDs at study entry. • Brain imaging (Magnetic Resonance Imaging (MRI) or Computed Tomography (CT) with contrast) within 1 year prior to enrolling. • An abnormal electroencephalography (EEG) documenting focal abnormalities consisting of either focal rhythmic slow, sharps, or spikes. • Informed consent. A pregnancy waiver must have been signed by pre-menopausal women. • Attend participating centers on a regular basis.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Tablets containing 500 mg VGB or matching placebo tablets, for a total of 3 g/day:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segment I: Patients were evaluated during a 12-week period. The last 8 weeks of Segment I was considered Baseline. • Segment II: Patients were randomized to receive VGB or placebo. Study drug was titrated upward (patients started at 1 g/day and increased their dose by 0.5 g/day on a weekly basis) over a 4-week period. • Segment III: Patients entered a 12-week Maintenance Period and received a maintenance dosage of 3 g/day or matching placebo. <p>Patients discontinuing the study during Segments II or III, or not entering a long-term, open-label VGB study had study drug tapered downward (1 g/day) on a weekly basis (Taper Segment).</p> <p>Total Duration: 16 weeks with an additional 2-week Taper Period used by some patients. VGB Treatment or Placebo: 16 weeks</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Each patient was to be concurrently taking one or two concomitant antiepilepsy drugs (phenytoin, carbamazepine, primidone, phenobarbital, clorazepate, valproic acid).

16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Seizure Frequency: The primary endpoint for the evaluation of efficacy was the mean monthly frequency of CPS (IB) plus partial seizures secondarily generalized (IC) at Endstudy (last 8 weeks of study) compared to Baseline (last 8 weeks of Segment I). • Therapeutic Success: $\geq 50\%$ reduction from Baseline to Endstudy in the mean monthly frequency of CPS (IB) plus partial seizures secondarily generalized (IC). • Physician's Evaluation of Therapeutic Effect. • Physician's Global Evaluation.
17. Safety evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Physical examinations (including vital signs, blood pressure, and weight) and neurological examinations. • Adverse events. • Clinical laboratory parameters (liver function, renal function, hematology, electrolytes, miscellaneous chemistries, and urinalysis profile). • Magnetic Resonance Imaging (MRIs). • Visual and somatosensory evoked potentials (VEPs and SEPs). • Cognitive function/psychological testing.
18. Statistical methods	<p>For the primary assessment of efficacy, the median IB + IC value and the 95% confidence interval for the median was used for descriptive purposes. In all analyses, a two-tailed $\alpha = 0.05$ significance level was used to test the difference in response to VGB and placebo.</p> <p>The primary analysis was performed using the Intent-to-treat dataset, and supportive analyses were performed using the Protocol Correct Completer, Protocol Correct, Study Completer, and 8-Week Completer datasets.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>182 patients consumed study medication (90 placebo, 92 VGB). Of the 182 patients, there were 80 males and 102 females.</p>
20. Efficacy results	<ul style="list-style-type: none"> • Seizure Frequency: There was a statistically significantly lower Endstudy frequency of seizures for patients receiving VGB than for patients receiving placebo. The median monthly frequency of seizures was reduced by 3 seizures per 28 days in the VGB group (Baseline 8.3, Endstudy 5.3) versus 0.8 seizures per 28 days in the placebo group (Baseline 8.3, Endstudy 7.5) ($P = .0002$). • Therapeutic Success: Therapeutic success was attained in 43% of the VGB patients versus 19% of the placebo patients ($P < 0.001$).

	<ul style="list-style-type: none"> Physician's Evaluation of Therapeutic Effect and Physi-cian's Global Evaluation: Patients receiving VGB had significantly greater improvement than placebo patients for both assessments ($P < .001$ and $P = .015$, respectively).
21. Safety results	A total of 87.0% (80/92) of VGB patients and 85.6% (77/90) of placebo patients experienced one or more adverse events which were considered to be at least possibly treatment-related.
22. Conclusion	The results of this study support VGB 3 g/day as safe and effective add-on treatment in patients with focal epilepsy with difficult to control complex partial seizures. The most frequent adverse events to expect are drowsiness, headache, dizziness, and fatigue.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



 (signature)
 (full name)

000057

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ®, гранули для орального розчину, по 500 мг
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН 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 (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження вігабатрину в паралельних групах за участю пацієнтів з неконтрольованими складними парціальними судомами Номер протоколу: 71754-3-C-024
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	30 вересня 1990 року - 5 травня 1992 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: мінімум 150 пацієнтів, які підлягають оцінці на предмет ефективності Фактична: <ul style="list-style-type: none"> • 203 пацієнти були залучені до сегменту I. • 183 пацієнти були рандомізовані для отримання досліджуваних препаратів (90 плацебо, 93 вігабатрин (ВГБ)) у сегменті II. Один пацієнт, рандомізований до групи ВГБ, вибув з дослідження до введення препарату. • 182 пацієнти приймали досліджуваний препарат (90 плацебо, 92 ВГБ). З 182 пацієнтів було 80 чоловіків і 102 жінки. • Дослідження завершили 170 пацієнтів (88 плацебо, 82 вігабатрин).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити терапевтичну ефективність і переносимість вігабатрину (ВГБ) у дозі 3 г/день при додаванні до призначеної на даний час протиепілептичної терапії у пацієнтів з фокальною епілепсією, у яких складні парціальні судоми важко піддаються контролю.

11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване паралельне дослідження.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Мінімальний вік 18 років; максимальний вік 60 років. • Чоловіки і невагітні жінки, які навряд чи можуть завагітніти в ході дослідження. • Задokumentовані складні парціальні судоми (СПС) або парціальні судоми з вторинною генералізацією. • Напади вважаються неконтрольованими, що визначено наступним чином: <ul style="list-style-type: none"> - виникнення щонайменше шести СПС або парціальних судом з вторинною генералізацією протягом останніх 8 тижнів сегмента I. - відсутність інтервалу без нападів, що перевищує 28 днів, протягом останніх 8 тижнів сегмента I. - адекватний і стабільний режим наявних на ринку протиепілептичних препаратів (ПЕП) з даними за минулий період, що задokumentували адекватні терапевтичні випробування з фенітоїном або карбамазепіном. • Не більше двох ПЕП при включенні у дослідження. • Візуалізація головного мозку (магнітно-резонансна томографія (МРТ) або комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням) протягом 1 року до включення у дослідження. • Змінена електроенцефалографія (ЕЕГ), що документує фокальні порушення, які складаються або з фокальних ритмічних уповільнень, різких підйомів або сплесків. • Інформована згода. Жінки в період пременопаузи повинні підписати документ про відсутність вагітності. • Регулярні візити в центри дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Таблетки, що містять 500 мг ВГБ або відповідні таблетки плацебо, 3 г/день:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сегмент I: пацієнти оцінювалися протягом 12-тижневого періоду. Останні 8 тижнів сегмента I вважалися вихідним рівнем. • Сегмент II: пацієнти були рандомізовані для отримання ВГБ або плацебо. Досліджуваний препарат титрували в бік збільшення (пацієнти

000059

	<p>починали приймати по 1 г/день і щотижня збільшували дозу на 0,5 г/день) протягом 4-тижневого періоду.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сегмент III: пацієнти були переведені до 12-тижневого підтримувального періоду і отримували підтримувальну дозу 3 г/день або відповідне плацебо. Пацієнтам, які припиняли участь у дослідженні під час II або III сегментів або не брали участі в довгостроковому відкритому дослідженні ВГБ, дозу досліджуваного препарату знижували (1 г/день) щотижня (сегмент зниження). <p>Загальна тривалість: 16 тижнів з додатковим 2-тижневим періодом зниження (у деяких пацієнтів). Лікування ВГБ або плацебо: 16 тижнів</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Кожен пацієнт одночасно приймав один або два супутніх протиепілептичних препарати (фенітоїн, карбамазепін, примідон, фенобарбітал, клоразепат, вальпроєву кислоту).
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Частота судом: первинною кінцевою точкою для оцінки ефективності була середньомісячна частота СПС (ІВ) плюс вторинно генералізованих парціальних судом (ІС) в кінці дослідження (останні 8 тижнів дослідження) в порівнянні з вихідним рівнем (останні 8 тижнів сегмента I). • Терапевтичний успіх: зниження середньомісячної частоти СПС (ІВ) плюс вторинно генералізованих парціальних судом (ІС) на $\geq 50\%$ порівняно з вихідним рівнем до кінця дослідження. • Оцінка терапевтичного ефекту лікарем. • Глобальна оцінка лікаря.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Фізикальні огляди (включаючи основні показники життєдіяльності, артеріальний тиск і маса тіла) і неврологічні обстеження. • Побічні явища • Клінічні лабораторні показники (функція печінки, функція нирок, гематологічні показники, електроліти, різні біохімічні показники і аналіз сечі). • Магнітно-резонансна томографія (МРТ). • Зорові і соматосенсорні викликані потенціали (ЗВП і СВП).

	<ul style="list-style-type: none"> Когнітивна функція / психологічне тестування.
18. Статистичні методи	<p>Для первинної оцінки ефективності в описових цілях використовувалося середнє значення IB + IC і 95% довірчий інтервал для медіани. У всіх аналізах для перевірки різниці в реакції на ВГБ і плацебо використовувався двосторонній рівень значущості $\alpha = 0,05$.</p> <p>Первинний аналіз проводився з використанням набору даних ІТТ, а допоміжні аналізи проводилися з використанням наборів даних «коректне завершення протоколу», «коректний протокол», «завершення дослідження» і «завершення періоду 8 тижнів».</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	182 пацієнти приймали досліджуваний препарат (90 плацебо, 92 ВГБ). З 182 пацієнтів було 80 чоловіків і 102 жінки.
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> Частота судом: у пацієнтів, які отримували ВГБ, частота судом у кінці дослідження була статистично значимо нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Медіана частоти судом за місяць була знижена на 3 епізоди судом за 28 днів у групі ВГБ (вихідний рівень 8,3, в кінці дослідження 5,3) порівняно з 0,8 епізоду судом за 28 днів у групі плацебо (вихідний рівень 8,3, в кінці дослідження 7,5) ($P = 0,0002$). Терапевтичний успіх: терапевтичний успіх був досягнутий у 43% пацієнтів групи ВГБ порівняно з 19% пацієнтів, які отримували плацебо ($P < 0,001$). Оцінка терапевтичного ефекту лікарем і глобальна оцінка лікарем: у пацієнтів, які отримували ВГБ, було досягнуто значно більше покращення, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, для обох оцінок ($P < 0,001$ та $P = 0,015$ відповідно).
21. Результати безпеки	Загалом 87,0% (80/92) пацієнтів групи ВГБ і 85,6% (77/90) пацієнтів, які отримували плацебо, мали одне або кілька небажаних явищ, які вважалися принаймні можливо пов'язаними з лікуванням.
22. Висновок (заключення)	Результати цього дослідження підтверджують, що ВГБ у дозі 3 г/день є безпечним і ефективним додатковим препаратом для лікування пацієнтів із фокальною епілепсією, у яких складні парціальні

000061

	судоми важко піддаються контролю. Найбільш частими небажаними явищами, яких можна очікувати, є сонливість, головний біль, запаморочення і втомлюваність.
--	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

КЕРУВАЮЧИЙ СІДИРОЗДІЛУ 3
РЕГІСТРАЦІОННИЙ СЛУЖБІ
НІНСАВРІАУС
(підпис)
(П.І.Б.)



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg, granules for oral solution in sachets
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	PATHEON FRANCE
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Dose Response Study of Vigabatrin in Patients with Uncontrolled Complex Partial Seizures Protocol number: 71754-3-C-025
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	November 28, 1990 - July 14, 1992
8. Countries where the clinical trial was conducted	US
9. Number of study participants	Planned: 144 to 168 patients evaluable for efficacy and tolerance Actual: <ul style="list-style-type: none"> • 203 patients entered Segment I. • 174 patients were randomized to receive study medication (45 placebo, 45 1g VGB, 43 3g VGB, 41 6g VGB) in Segment II. • 149 patients completed the study (42 placebo, 40 1g VGB, 36 3g VGB, 31 6g VGB).
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To determine the efficacy and tolerance of vigabatrin (VGB) at doses of 1, 3, and 6 g/day, compared to placebo, when added to currently prescribed antiepilepsy drug (AED) therapy in patients with focal epilepsy whose complex partial seizures are difficult to control.
11. Design of the clinical trial	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Minimum age 18 years; maximum age 60 years. • Males and nonpregnant females who were not likely to become pregnant during the course of the study. • Documented complex partial seizures (CPS) or partial seizures with secondary generalization. • Seizures judged to be uncontrolled as defined by:

	<ul style="list-style-type: none"> - the occurrence of at least six CPS or partial seizures with secondary generalization during the last 8 weeks of Segment I. - the absence of a seizure-free interval exceeding 28 days, over the last 8 weeks of Segment I. - an adequate and stable regimen of currently marketed antiepilepsy drugs (AEDs) with historical records documenting adequate therapeutic trials with phenytoin or carbamazepine. <ul style="list-style-type: none"> • No more than two AEDs at study entry. • Brain imaging (Magnetic Resonance Imaging (MRI) or Computed Tomography (CT) with contrast) within 1 year prior to enrolling. • An abnormal electroencephalography (EEG) documenting focal abnormalities consisting of either focal rhythmic slow, sharps, or spikes. • Informed consent. A pregnancy waiver must have been signed by pre-menopausal women. • Attended participating centers on a regular basis.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Tablets containing 500 mg VGB or matching placebo tablets. Patients were randomized to one of four treatment groups: Placebo, 1 g/day VGB, 3 g/day VGB, or 6 g/day VGB.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segment I: Patients were evaluated during a 12-week period. The last 8 weeks of Segment I was considered Baseline. • Segment II: Patients were randomized to receive VGB or placebo. Study drug was titrated upward (patients started at 1 g/day and increased their dose by 0.5 g/day on Days 1 and 5 of each subsequent week until the maximum randomized dose was obtained) over a 6-week period. • Segment III: Patients entered a 12-week Maintenance Period during which patients received a maintenance dosage of 1, 3, or 6 g/day VGB or matching placebo. <p>Patients discontinuing the study during Segments II or III, or not entering a long-term, open-label VGB study had study drug tapered downward (1 g/day) on a weekly basis (Taper Segment).</p> <p>Total Duration: 18 weeks with an additional 2-week Taper Period used by some patients. VGB Treatment or Placebo: 16 weeks</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.

15. Concomitant therapy	Patients had to be on at least one but no more than two concomitant antiepilepsy medications at study entry (phenytoin, carbamazepine, primidone, phenobarbital, valproic acid)
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Seizure Frequency: The primary endpoint for the evaluation of efficacy was the mean monthly frequency of CPS (IB) plus partial seizures secondarily generalized (IC) at Endstudy (last 8 weeks of study) compared to Baseline (last 8 weeks of Segment I). • Therapeutic Success: $\geq 50\%$ reduction from Baseline to Endstudy in the mean monthly frequency of CPS (IB) plus partial seizures secondarily generalized (IC). • Physician's Evaluation of Therapeutic Effect. • Physician's Global Evaluation.
17. Safety evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Physical examinations (including vital signs, blood pressure, and weight) and neurological examinations. • Adverse events. • Clinical laboratory parameters (liver function, renal function, hematology, electrolytes, miscellaneous chemistries, and urinalysis profile). • Magnetic Resonance Imaging (MRIs). • Visual, somatosensory and brainstem auditory evoked potentials (VEPs, SEPs and BAEPs). • Cognitive function/psychological testing.
18. Statistical methods	<p>For the primary assessment of efficacy, the median IB + IC value and the 95% confidence interval for the median was used for descriptive purposes. In all analyses, a two-tailed $\alpha = .05$ significance level was used to test the difference in response among VGB doses.</p> <p>The primary analysis was performed using the Intent-to-treat dataset, and supportive analyses were performed using the Protocol Correct Completer, Protocol Correct, Study Completer, and 8-Week Completer datasets.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Males and nonpregnant females (age 18 to 60 years)
20. Efficacy results	<p>Seizure Frequency: A highly significant dose response relationship was observed between increased VGB dose and decreased seizure frequency ($P = .0001$). The effect of 1 g VGB dose was not statistically different from placebo, but the 3g and 6g VGB doses were significantly superior to placebo. There was no statistically significant difference between the 3g and 6g VGB dose groups.</p>

	<p>Therapeutic Success: All active treatment groups versus placebo showed a statistically significant difference in the percent of patients achieving therapeutic success; no significant difference was observed between the 3 g VGB and 6 g VGB dose groups.</p>
21. Safety results	<p>One hundred and seventy-four (174) patients were evaluated for safety. The five patients who received drug from two different treatment groups (drug replacement error) are included in the denominator for each treatment they received. Thus, data are presented for a total of 179 patients rather than 174 patients; 45 received placebo, 46 received 1g VGB, 44 received 3g VGB, and 44 received 6g VGB.</p> <p>The occurrence rate of treatment-related adverse events was comparable between the placebo and 1g VGB group (77.8% and 82.6%, respectively), and between the 3g and 6g VGB groups (88.6% and 90.9%, respectively).</p>
22. Conclusion	<p>The results of this study demonstrate that VGB is safe and effective as add-on treatment in patients with focal epilepsy with difficult to control complex partial seizures. The 1g VGB dose may be effective in a subset of patients, with 3g VGB being the optimal dose based on response and tolerability. Some patients may receive additional benefit from 6g VGB.</p>

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



 (signature)

 (full name)

000066

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ®, гранули для орального розчину, по 500 мг
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН 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 (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах для визначення залежності відповіді від дози вігабатрину у пацієнтів з неконтрольованими складними парціальними судомами Номер протоколу: 71754-3-C-025
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	28 листопада 1990 року - 14 липня 1992 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: від 144 до 168 пацієнтів, які підлягають оцінці щодо ефективності і переносимості Фактична: <ul style="list-style-type: none"> • 203 пацієнти були залучені до сегменту I. • 174 пацієнти були рандомізовані для отримання досліджуваних препаратів (45 плацебо, 45 1 г ВГБ, 43 3 г ВГБ, 41 6 г ВГБ) в сегменті II. • Дослідження завершили 149 пацієнтів (42 плацебо, 40 1 г ВГБ, 36 3 г ВГБ, 31 6 г ВГБ).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити ефективність і переносимість вігабатрину (ВГБ) в дозах 1, 3 і 6 г/день порівняно з плацебо при додаванні до призначеного в даний час лікування протиепілептичними препаратами (ПЕП) у пацієнтів з фокальною епілепсією, у яких складні парціальні судоми важко контролювати.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване паралельне дослідження.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Мінімальний вік 18 років; максимальний вік 60 років.

	<ul style="list-style-type: none"> • Чоловіки і невагітні жінки, які навряд чи можуть завагітніти в ході дослідження. • Задokumentовані складні парціальні судоми (СПС) або парціальні судоми з вторинною генералізацією. • Напади вважаються неконтрольованими, що визначено наступним чином: <ul style="list-style-type: none"> - виникнення щонайменше шести СПС або парціальних судом з вторинною генералізацією протягом останніх 8 тижнів сегмента I. - відсутність інтервалу без нападів, що перевищує 28 днів, протягом останніх 8 тижнів сегмента I. - адекватний і стабільний режим наявних на ринку протиепілептичних препаратів (ПЕП) з даними за минулий період, що задokumentували адекватні терапевтичні випробування з фенітоїном або карбамазепіном. • Не більше двох ПЕП при включенні у дослідження. • Візуалізація головного мозку (магнітно-резонансна томографія (МРТ) або комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням) протягом 1 року до включення у дослідження. • Змінена електроенцефалографія (ЕЕГ), що документує фокальні порушення, які складаються або з фокальних ритмічних уповільнень, різких підйомів або сплесків. • Інформована згода. Жінки в період пременопаузи повинні підписати документ про відсутність вагітності. • Регулярні візити в центри дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Таблетки, що містять 500 мг ВГБ або відповідні таблетки плацебо. Пацієнти були рандомізовані в одну з чотирьох груп лікування: плацебо, 1 г/день ВГБ, 3 г/день ВГБ або 6 г/день ВГБ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сегмент I: пацієнти оцінювалися протягом 12-тижневого періоду. Останні 8 тижнів сегмента I вважалися вихідним рівнем. • Сегмент II: пацієнти були рандомізовані для отримання ВГБ або плацебо. Досліджуваний препарат титрували в бік збільшення (пацієнти починали приймати по 1 г/день і збільшували дозу на 0,5 г/день в 1-й і 5-й дні кожного наступного тижня

000068

	<p>до отримання максимальної рандомізованої дози) протягом 6-тижневого періоду.</p> <ul style="list-style-type: none"> Сегмент III: пацієнти були переведені до 12-тижневого підтримувального періоду, протягом якого пацієнти отримували підтримувальну дозу 1, 3 або 6 г/день ВГБ або відповідне плацебо. Пацієнтам, які припиняли участь у дослідженні під час II або III сегментів або не брали участі в довгостроковому відкритому дослідженні ВГБ, дозу досліджуваного препарату знижували (1 г/день) щотижня (сегмент зниження). Загальна тривалість: 18 тижнів з додатковим 2-тижневим періодом зниження (у деяких пацієнтів). Лікування ВГБ або плацебо: 16 тижнів
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Пацієнти приймали принаймні один, але не більше двох супутніх протиепілептичних препаратів на момент включення в дослідження (фенітоїн, карбамазепін, примідон, фенobarбітал, вальпроєву кислоту).
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> Частота судом: первинною кінцевою точкою для оцінки ефективності була середньомісячна частота СПС (ІВ) плюс вторинно генералізованих парціальних судом (ІС) в кінці дослідження (останні 8 тижнів дослідження) в порівнянні з вихідним рівнем (останні 8 тижнів сегмента I). Терапевтичний успіх: зниження середньомісячної частоти СПС (ІВ) плюс вторинно генералізованих парціальних судом (ІС) на $\geq 50\%$ порівняно з вихідним рівнем до кінця дослідження. Оцінка терапевтичного ефекту лікарем. Глобальна оцінка лікаря.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> Фізикальні огляди (включаючи основні показники життєдіяльності, артеріальний тиск і маса тіла) і неврологічні обстеження. Побічні явища Клінічні лабораторні показники (функція печінки, функція нирок, гематологічні показники, електроліти, різні біохімічні показники і аналіз сечі). Магнітно-резонансна томографія (МРТ). Зорові, соматосенсорні та слухові викликані потенціали стовбура мозку (ЗВП, СВП та СВПСМ).

	<ul style="list-style-type: none"> • Когнітивна функція / психологічне тестування.
18. Статистичні методи	<p>Для первинної оцінки ефективності в описових цілях використовувалося середнє значення IB + IC і 95% довірчий інтервал для медіани. У всіх аналізах для перевірки різниці в реакції між дозами ВГБ використовувався двосторонній рівень значущості $\alpha = 0,05$.</p> <p>Первинний аналіз проводився з використанням набору даних ІТТ, а допоміжні аналізи проводилися з використанням наборів даних «коректне завершення протоколу», «коректний протокол», «завершення дослідження» і «завершення періоду 8 тижнів».</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки і невагітні жінки (вік від 18 до 60 років)
20. Результати ефективності	<p>Частота судом: спостерігалася досить значна залежність від дози між збільшенням дози ВГБ і зниженням частоти судом ($P = 0,0001$). Ефект дози 1 г ВГБ статистично не відрізнявся від плацебо, але дози 3 г і 6 г ВГБ значно перевищували плацебо. Не було статистично значущої різниці між групами доз 3 г і 6 г ВГБ.</p> <p>Терапевтичний успіх: усі групи активного лікування порівняно з плацебо продемонстрували статистично значущу різницю щодо відсотків пацієнтів, які досягли терапевтичного успіху; не спостерігалася істотної різниці між групами доз 3 г ВГБ і 6 г ВГБ.</p>
21. Результати безпеки	<p>Сто сімдесят чотири (174) пацієнта були оцінені на предмет безпеки. П'ять пацієнтів, які отримували препарат з двох інших груп лікування (помилка заміни препарату), включаються в знаменник для кожного отриманого ними лікування. Таким чином, дані представлені в цілому для 179 пацієнтів, а не для 174 пацієнтів; 45 отримували плацебо, 46 отримували 1 г ВГБ, 44 отримували 3 г ВГБ і 44 отримували 6 г ВГБ.</p> <p>Частота виникнення побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, була порівнянною між групою плацебо і 1 г ВГБ (77,8% і 82,6% відповідно), а також між групами 3 г і 6 г ВГБ (88,6% і 90,9% відповідно).</p>
22. Висновок (заключення)	Результати цього дослідження демонструють, що ВГБ є безпечним та ефективним додатковим

000070

	<p>препаратом для лікування пацієнтів із фокальною епілепсією, у яких складні парціальні судоми важко піддаються контролю. Доза 1 г ВГБ може бути ефективною у певної підгрупи пацієнтів, а 3 г ВГБ є оптимальною дозою, що базується на результатах щодо відповіді і переносимості. Деякі пацієнти можуть отримати додаткову користь від 6 г ВГБ.</p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

_____ (підпис)
_____ (П.І.Б.)

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg, granules for oral solution in sachets
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	PATHEON FRANCE
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A Phase III Study of M071754 - A Single-Blind Study in Patients With Infantile Spasms. Protocol No. EFC12369.
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Period of the clinical trial	From 31 January 2013 to 27 March 2014.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Japan (9 centers)
9. Number of study participants	Planned: 12 subjects. Actual: 13 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To investigate the efficacy of orally-administered vigabatrin in subjects with infantile spasms, using changes in spasms frequency as an endpoint. Also to investigate the safety and pharmacokinetics.
11. Design of the clinical trial	Multicenter, single blind, placebo-controlled study. The study consisted of 5 phases: a screening phase, a dose adjustment phase, a maintenance administration phase, a dose tapering phase, and a follow-up phase.
12. Main inclusion criteria	Patients (aged ≥ 4 weeks, < 2 years) diagnosed with infantile spasms manifested by spasms and hypsarrhythmia on electroencephalography.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Name: Vigabatrin, 500 mg granules for oral solution in sachet. Route of administration: Oral use. Dosage regimen: Vigabatrin (starting from the Day 4) 50 mg/kg/day (25 mg/kg/day twice a day) to 150 mg/kg/day (75 mg/kg/day twice a day) up to a maximum dose of 3 g/day, administered during three periods: dose adjustment period (6-8 weeks), followed by a maintenance administration period (2 weeks), followed by dose tapering period (3 weeks).
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Name: Placebo (water). Route of administration: Oral use. Dosage regimen: twice a day for first 3 days in dose adjustment period.

15. Concomitant therapy	No data available.
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Primary end point: changes in frequency of spasms before and after administration of the investigational drug (percentage of subjects with reduction in frequency of spasms of at least 50% from baseline on the primary spasms assessment date).</p> <p>Secondary end points:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Changes in frequency of spasms - Disappearance of spasms - Complete disappearance of infantile spasms and hypsarrhythmia - Brainwave findings - Comprehensive evaluation of efficacy by the Investigators including guardians' opinion. <p>Endpoints were evaluated 2 days prior to the maintenance administration start date.</p>
17. Safety evaluation criteria	Adverse Events (AEs) were collected from signature of the informed consent form up to the final visit (Week 19).
18. Statistical methods	Descriptive statistics were used.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	13 subjects were treated with investigational product. The mean (standard deviation) age of patients was 13.8 ± 6.9 months. There were 7 female and 6 male subjects.
20. Efficacy results	<p>Primary end point: 61.5 % (95 % confidence interval [CI]: 31.6 to 86.1) of subjects achieved at least 50% reduction from baseline in frequency of infantile spasms on the date of assessment of primary end point of spasms (defined as two days prior to the maintenance administration start date).</p> <p>88.9 % (95 % CI: 51.8 to 99.7) of subjects achieved at least 50% reduction from baseline in frequency of infantile spasms on the date of assessment during the maintenance administration period (secondary end point).</p> <p>Percentage of subjects with disappearance of spasms on date of assessment of frequency of spasms during maintenance administration period was 66.7 % (95 % CI: 29.9.2 to 92.5) (secondary end point).</p> <p>44.4 % of subjects whose spasms had disappeared on the date of assessment of spasms during the maintenance administration period and whose brainwaves during the maintenance administration period showed no signs of hypsarrhythmia, were reported as complete disappearance presented (secondary end point).</p> <p>Percentage of subjects who showed any change in hypsarrhythmia on the end day of the maintenance administration period compared with the hypsarrhythmia status at the screening period was as follows: 44.4 % disappeared, 33.3 % improved. 22.2 % of subjects had no change in hypsarrhythmia, and no deterioration was reported (secondary end point).</p>

	<p>According to comprehensive evaluation of efficacy of vigabatrin as "effective or ineffective" by the Principal investigator or sub-investigators including the guardians' opinion, the drug considered effective in 88.9 % of subjects and ineffective in 11.1 % (secondary end point).</p>
21. Safety results	<p>There was only 1/13 (7.69 %) subject affected by serious adverse event. This AE was asthma (SOC Respiratory, thoracic and mediastinal disorders), and its occurrences did not related to treatment with investigational product.</p> <p>There were no deaths during the study.</p> <p>In 9 subjects AEs of SOC Psychiatric disorders were observed: agitation in 4/13 (30.77%), insomnia in 2/13 (15.38%), mood altered in 2/13 (15.38%), sleep disorders in 1/13 (7.69%). Somnolence (SOC Nervous system disorders) occurred in 6/13 (46.15%) subjects. The causal relationship of these AEs with the investigational product has not been established.</p> <p>AEs such as pyrexia, constipation, vomiting, decreased appetite, neutropenia have been reported in individual cases.</p> <p>Decreased alanine aminotransferase was reported in 4/13 (30.77 %) subjects.</p>
22. Conclusion	<p>The results of this study indicate that vigabatrin is effective for treatment of infantile spasms in infants under 2 years of age.</p> <p>The safety analysis showed that vigabatrin is generally well tolerated by infants.</p>

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



 (signature)

(full name)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ [®] , гранули для орального розчину по 500 мг
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН 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 (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження M071754 III фази – Односторонньо сліпе дослідження за участю пацієнтів з інфантильними спазмами. Протокол № EFC12369.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 31 січня 2013 р. до 27 березня 2014 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія (9 центрів)
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 12 пацієнтів. Фактично: 13 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити ефективність вігабатрину при пероральному застосуванні пацієнтам з інфантильними спазмами, використовуючи зміну частоти нападів як кінцеву точку. Також дослідити безпеку та фармакокінетику.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове односторонньо сліпе плацебо-контрольоване дослідження. Дослідження складалося з 5 періодів: період скринінгу, період коригування дози, період підтримувальної терапії, період зниження дози та період спостереження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти (віком ≥ 4 тижнів, < 2 років) з діагнозом інфантильних спазмів, що проявляються нападами та гіпсаритмією на електроенцефалограмі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: вігабатрин. Шлях введення: перорально. Режим дозування: вігабатрин (починаючи з 4-го дня) призначався дозою від 50 мг/кг/добу (25 мг/кг/добу двічі на день) до 150 мг/кг/добу (75 мг/кг/добу двічі на день) (максимальна доза 3 г/добу) протягом трьох періодів: період коригування дози (6–8 тижнів), потім період підтримувальної терапії (2 тижні), а потім період зниження дози (3 тижні).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва: плацебо (вода). Шлях введення: перорально. Режим дозування: двічі на добу протягом перших 3 днів періоду коригування дози.

15. Супутня терапія	Дані відсутні
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка: зміна частоти нападів до та після прийому досліджуваного лікарського засобу (відсоток пацієнтів зі зниженням частоти нападів щонайменше на 50 % від вихідного рівня на дату первинної оцінки нападів).</p> <p>Вторинні кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - зміна частоти нападів; - зникнення нападів; - повне зникнення інфантильних спазмів і гіпсаритмії; - результати електроенцефалографії; - комплексна оцінка ефективності дослідниками, включаючи думку опікунів. <p>Кінцеві точки оцінювали за 2 дні до дати початку періоду підтримувальної терапії.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Дані про побічні явища (ПЯ) збирали, починаючи з дати підпису інформованої згоди до дати заключного візиту (19-й тиждень).
18. Статистичні методи	Використовували методи описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	13 пацієнтів (7 жіночої статі та 6 чоловічої статі) були проліковані досліджуваним лікарським засобом. Середній (стандартне відхилення) вік пацієнтів становив $13,8 \pm 6,9$ місяця.
20. Результати ефективності	<p>Первинна кінцева точка: у 61,5 % (95 % довірчий інтервал [ДІ]: 31,6–86,1) пацієнтів досягнуто щонайменше 50 % зниження частоти інфантильних спазмів порівняно з вихідним рівнем на дату оцінки первинної кінцевої точки щодо нападів (визначено як 2 дні до дати початку періоду підтримувальної терапії).</p> <p>У 88,9 % (95 % ДІ: 51,8–99,7) пацієнтів досягнуто щонайменше 50 % зниження частоти інфантильних спазмів порівняно з вихідним рівнем на дату оцінки у період підтримувальної терапії (вторинна кінцева точка).</p> <p>Відсоток пацієнтів зі зникненням нападів на дату оцінки частоти нападів у період підтримувальної терапії становив 66,7 % (95 % ДІ: 29,9–92,5) (вторинна кінцева точка).</p> <p>У 44,4 % пацієнтів, у яких зникли напади на дату оцінки у період підтримувальної терапії і на електроенцефалограмі у цей період не виявлено ознак гіпсаритмії, зареєстровано повне зникнення нападів (вторинна кінцева точка).</p> <p>Відсоток пацієнтів, у яких виявлено будь-яку зміну гіпсаритмії на останній день періоду підтримувальної терапії порівняно зі статусом гіпсаритмії в період скринінгу, був таким: у 44,4 % ознаки гіпсаритмії зникли, у 33,3 % – покращилися. У 22,2 % пацієнтів не було змін гіпсаритмії; погіршення гіпсаритмії не зареєстровано у жодного пацієнта (вторинна кінцева точка).</p> <p>Згідно з комплексною оцінкою ефективності вігабатрину головним дослідником або співдослідниками, включаючи думку опікунів, як «ефективного або неефективного», препарат вважався ефективним у 88,9 % пацієнтів і неефективним у 11,1 % (вторинна кінцева точка).</p>

21. Результати безпеки	<p>Лише у 1/13 (7,69 %) пацієнта спостерігалось серйозне побічне явище (ПЯ). Цим ПЯ була астма (КСО Розлади з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння), і її виникнення не пов'язано з лікуванням досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Під час дослідження летальних випадків не зареєстровано.</p> <p>У 9 пацієнтів спостерігалися ПЯ з КСО Психічні розлади: збудження у 4/13 (30,77 %), безсоння у 2/13 (15,38 %), зміна настрою у 2/13 (15,38 %), порушення сну у 1/13 (7,69 %). Сонливість (КСО Розлади з боку нервової системи) спостерігалася у 6/13 (46,15 %) пацієнтів. Причинно-наслідковий зв'язок цих ПЯ з досліджуваним лікарським засобом не встановлено.</p> <p>В окремих випадках повідомлялося про такі побічні ефекти, як лихоманка, запор, блювання, зниження апетиту, нейтропенія.</p> <p>Про зниження рівня аланінамінотрансферази повідомлялося у 4/13 (30,77 %) пацієнтів.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати даного дослідження свідчать, що вігабатрин є ефективним у лікуванні інфантильних спазмів у дітей віком до 2 років.</p> <p>За результатами аналізу безпеки, вігабатрин загалом добре переноситься немовлятами.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

КЕРІВНИК
РЕГУЛЯТОРНО-ІНФОРМАЦІЙНОЇ
СЛУЖБИ (підпис)
НІКОЛА



(П.І.Б.)