

## 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	Open, randomized, comparative study of vigabatrin versus hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis Protocol number: 097/W/FR/03
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Period of the clinical trial	Date of First Patient Initiation: 21.04.90 Date of Last Patient Completion: 26.10.94
8. Countries where the clinical trial was conducted	France
9. Number of study participants	Planned: 30 Actual: 23
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To compare the efficacy and safety of vigabatrin versus hydrocortisone as first drug in infants suffering from newly diagnosed and untreated infantile spasms due to tuberous sclerosis.
11. Design of the clinical trial	Open, randomised, comparative, response-mediated cross-over study over a 2 month period. Patients crossed over to the other treatment group after one month in case of inefficacy and/or intolerance to first treatment.
12. Main inclusion criteria	Children of either sex could be included in the study, provided that they met the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• infants aged from 1 month to 2 years</li> <li>• patients presenting with tuberous sclerosis according to Gomez criteria, diagnosis was to be confirmed by CT scan and/or MRI</li> <li>• newly diagnosed as suffering from infantile spasms (defined as the association of epileptic spasms and diffuse or focal paroxysmal abnormalities)</li> <li>• children not previously treated for IS</li> <li>• informed written consent obtained from the parents of the child (or legal representative)</li> </ul>



13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vigabatrin and hydrocortisone administered as first-line monotherapy. Vigabatrin dosage: 150 mg/kg/d without any titration period. Hydrocortisone: 15 mg/kg/d without any titration period. Patients were crossed over to the other treatment group after one month in case of inefficacy and/or intolerance to the randomised drug.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	During the study period no concomitant antiepileptic medication had to be introduced. The only concomitant medication given during the study period was for one child (under VGB) who was concomitantly receiving amiodarone because of cardiac rhabdomyoma.
16. Efficacy evaluation criteria	The main efficacy criterium was the proportion of infants in each group with a total cessation of IS.
17. Safety evaluation criteria	Safety evaluation was based on the adverse event report.
18. Statistical methods	Quantitative data compared, using Student's t-test for means, F-test for variance. Qualitative data analyzed by the Chi-square test (with Yates's correction for small samples). Statistical significance defined as $p \leq 0.05$ .
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Mean age of onset of IS was 5.9 months. Mean age of initiation of treatment was 7.5 months.
20. Efficacy results	Complete primarily cessation of spasms in 11/11 VGB and 4/11 HC patients ( $p=0.001$ ). 7 HC patients crossed over to the VGB group either because of intolerance (1 patient) or lack of control of IS (6 infants). All HC patients who were crossed over to VGB were secondarily controlled under this drug. Mean time to response of $4.0 \pm 5.1$ days under VGB versus $12.8 \pm 11.9$ under HC, both drugs being given as first line drugs ( $p=0.058$ ). Taking into account all patients who were given VGB (as first or second line treatment), mean time to total control of IS was $3.48 \pm 4.08$ days under VGB and $12.8 \pm 11.9$ days under HC ( $p=0.01$ ). EEG patterns qualitatively assessed as improved after 8 weeks of treatment in most patients under VGB and the 4 infants maintained under HC.
21. Safety results	5 children under VGB (3 as first drug and 2 as second line treatment) and 9 under HC suffered from at least one adverse event ( $p=0.006$ ). Most frequent adverse reactions



	<p>under VGB were drowsiness and hyperexcitability disorders, whilst patients under HC mainly experienced hyperexcitability, sleep disorders and weight gain. All adverse events resolved in both groups.</p>
22. Conclusion	<p>In infants with newly diagnosed infantile spasms associated with tuberous sclerosis, VGB should be used as initial monotherapy treatment because of its better efficacy versus HC, its shorter time to effect and its better safety profile.</p> <p><u>Post study follow up:</u></p> <p>For patients who had been followed up for at least 2 years: 14 under VGB and 4 who had responded to HC.</p> <p>Occurrence of a relapse of IS in 3/14 children under VGB, after a mean period of control of 3.5 months.</p> <p>Occurrence of partial seizures in 11/14 VGB children (8 with VGB as first line treatment and 3 as second line), and 3/4 HC children.</p> <p>Maintenance of monotherapy on long term in 3/14 (21%) children treated with VGB and 1/4 (25%) infants treated with HC.</p> <p>In conclusion, relapse of IS and/or occurrence of partial seizures may require secondary concomitant anti-epileptic drugs in order to prevent children from intractable epilepsy.</p>

Applicant (Marketing  
Authorization Holder)

\_\_\_\_\_  
 (signature)  
 \_\_\_\_\_  
 (full name)



000080

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛІ®, 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	Відкрите рандомізоване порівняльне дослідження вігабатрину і гідрокортизону при інфантильних спазмах, спричинених туберозним склерозом Номер протоколу: 097/W/FR/03
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Дата ініціалізації першого пацієнта: 21.04.90 Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 26.10.94
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 Фактична: 23
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти ефективність і безпеку вігабатрину та гідрокортизону в якості першого лікарського засобу у немовлят із вперше діагностованими і раніше нелікованими інфантильними спазмами внаслідок туберозного склерозу.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване порівняльне перехресне дослідження, засноване на відповіді на лікування, тривалістю 2 місяці. Пацієнти переводилися в іншу групу лікування через один місяць у разі неефективності та/або непереносимості першого лікування.
12. Основні критерії включення	У дослідження могли бути включені діти будь-якої статі за умови, що вони відповідали наступним критеріям: <ul style="list-style-type: none"> <li>• немовлята віком від 1 місяця до 2 років</li> <li>• у пацієнтів з туберозним склерозом відповідно до критеріїв Гомеса діагноз повинен був</li> </ul>



000081

	<p>бути підтверджений комп'ютерною томографією та/або МРТ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вперше діагностовані інфантильні спазми (що визначається як поєднання епілептичних спазмів і дифузних або вогнищевих пароксизмальних аномалій)</li> <li>• діти раніше не отримували лікування з приводу інфантильних спазмів (ІС)</li> <li>• інформована письмова згода, підписана батьками дитини (або законним представником)</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Вігабатрин і гідрокортизон, що призначають в якості монотерапії першої лінії.  Дозування вігабатрину: 150 мг/кг/день без будь-якого періоду титрування.  Гідрокортизон: 15 мг/кг/день без будь-якого періоду титрування.  Пацієнти переводилися в іншу групу лікування через один місяць у разі неефективності та/або непереносимості рандомізованого препарату.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	<p>Протягом періоду дослідження не можна було призначити супутні протиепілептичні препарати.  Єдиним випадком одночасного застосування препарату, призначеного протягом періоду дослідження, була одна дитина (із групи ВГБ), яка одночасно отримувала аміодарон через рабдоміому серця.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Основним критерієм ефективності була частка немовлят у кожній групі з повним припиненням ІС.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки була заснована на реєстрації небажаних явищ.
18. Статистичні методи	<p>Кількісні дані порівнювалися з використанням t-критерію Стюдента для середніх значень, F-критерію для дисперсії. Якісні дані аналізувалися за допомогою критерію хі-квадрат (з коригуванням Ятса для невеликих вибірок).  Статистична значимість визначалася як <math>p \leq 0,05</math>.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середній вік початку ІС дорівнював 5,9 місяця.  Середній вік початку лікування дорівнював 7,5 місяця.</p>



20. Результати ефективності	<p>Повне первинне припинення спазмів у 11/11 пацієнтів із групи вігabatрину (ВГБ) і 4/11 пацієнтів із групи гідрокортизону (ГК) (<math>p=0,001</math>). 7 пацієнтів із групи ГК перейшли до групи ВГБ або через непереносимість (1 пацієнт), або через недостатність контролю ІС (6 немовлят). У всіх пацієнтів із групи ГК, які були переведені до групи ВГБ, спостерігався вторинний контроль цим препаратом. Середній час до відповіді <math>4,0 \pm 5,1</math> дня для ВГБ проти <math>12,8 \pm 11,9</math> для ГК, обидва препарати призначалися в якості препаратів першої лінії (<math>p=0,058</math>). Беручи до уваги всіх пацієнтів, яким призначали ВГБ (в якості лікування першої або другої лінії), середній час до повного контролю ІС дорівнював <math>3,48 \pm 4,08</math> дня для ВГБ і <math>12,8 \pm 11,9</math> дня для ГК (<math>p=0,01</math>). Результати ЕЕГ були якісно оцінені як покращені після 8 тижнів лікування у більшості пацієнтів при лікуванні ВГБ і у 4 немовлят, які продовжували лікування ГК.</p>
21. Результати безпеки	<p>У 5 дітей при лікуванні ВГБ (3 в якості першого препарату і 2 в якості лікування другої лінії) і 9 при лікуванні ГК спостерігалось принаймні одне небажане явище (<math>p=0,006</math>). Найбільш частими побічними реакціями при лікуванні ВГБ були сонливість і підвищена збудливість, в той час як у пацієнтів при лікуванні ГК в основному спостерігалися підвищена збудливість, порушення сну і збільшення маси тіла. Усі небажані явища минули в обох групах.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>У немовлят із вперше діагностованими інфантильними спазмами, пов'язаними з туберозним склерозом, ВГБ слід застосовувати в якості початкової монотерапії через його кращу ефективність порівняно з ГК, більш короткий час до розвитку ефекту і кращий профіль безпеки.</p> <p><u>Подальше спостереження після дослідження:</u>  Для пацієнтів, які спостерігалися щонайменше 2 роки: 14 при лікуванні ВГБ та 4, які відповіли на ГК.  Виникнення рецидиву ІС у 3/14 дітей для ВГБ, після середнього періоду контролю 3,5 місяця.  Виникнення парціальних судом у 11/14 дітей для ВГБ (8 з ВГБ в якості першої лінії лікування і 3 в якості другої лінії) і 3/4 дітей для ГК.</p>



000083

	<p>Продовження монотерапії протягом тривалого часу у 3/14 (21%) дітей, які отримували ВГБ, і 1/4 (25%) немовлят, які отримували ГК.</p> <p>Таким чином слід зазначити, що при рецидиві ІС та/або виникненні парціальних судом можуть знадобитися вторинні супутні протиепілептичні препарати для запобігання розвитку у дітей епілепсії, резистентної до лікування.</p>
--	---

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

КЕРІВНИК САНОБРОЗДУ З  
РЕГІОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА  
НІ  
УКРАЇНА  
Агентство з питань  
код ЗР  
(П.І.Б.)





000084

## 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	Safety and pharmacokinetics of vigabatrin single and repeated doses in healthy Japanese adults (protocol JGVG-CL-101). Single dose part: Vigabatrin dose proportionality and pharmacokinetics following single doses of 1g, 2 g and 4 g in Japanese healthy subjects Repeated administration part: Vigabatrin pharmacokinetics in Japanese healthy subjects following oral doses of 2 g once daily for five days
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	Single dose part: From July 1990 To September 1990 Repeated administration part: From October 1990 To December 1990
8. Countries where the clinical trial was conducted	Japan
9. Number of study participants	Planned: 16 subjects (single dose part: 8 subjects; repeated administration part: 8 subjects) Actual: 16 subjects (single dose part: 8 subjects; repeated administration part: 8 subjects)
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To investigate the safety, effects on psychomotor function, and pharmacokinetics of oral vigabatrin administration in healthy adult males.
11. Design of the clinical trial	Single-blind, placebo-controlled, dose-escalation single administration (single dose part), once daily for 5 days repeated administration (repeated administration part)
12. Main inclusion criteria	Healthy male adult: - patients age 20 to 35 years, degree of obesity -20% to + 20%



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- with no history of liver, kidney, lung, circulatory system, digestive system, or blood disease</li> <li>- who are not allergic to drugs</li> <li>- who are not taking drugs</li> </ul> <p>Written informed consent.</p>																																
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Vigabatrin powder (1.0 g package)  Oral administration (fasted)  Single and repeated oral administration  Dosage: single 1.0 g, 2.0 g, 4.0 g (fasting administration); repeat: 2.0 g once daily (administered after meals) for 5 days</p>																																
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable																																
15. Concomitant therapy	Not allowed																																
16. Efficacy evaluation criteria	Plasma and urinary pharmacokinetic parameters of vigabatrin																																
17. Safety evaluation criteria	Medical examination, subjective symptoms, physiological test, general clinical test (hematological test, blood biochemical test, urine test), endocrine test, platelet aggregation test, psychological work test																																
18. Statistical methods	Descriptive statistics																																
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Single dose part: 8 male subjects; race: Japanese; age: 20-27 years old; weight: 54.4-73.0 kg.																																
20. Efficacy results	<p><i>Pharmacokinetic results:</i>  <u>Single dose part</u>  In the study after a single oral administration, the mean <math>T_{max}</math> of plasma vigabatrin was about 1 hour (0.75 to 1.2 hours), and the mean <math>T_{1/2}</math> was about 7 hours (5.3 to 7.6 hours) (table below). <math>C_{max}</math> and AUC have been shown to increase approximately in proportion to dose (table below).</p> <p style="text-align: center;"><b>Vigabatrin pharmacokinetic parameters (single dose)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>PK parameter</th> <th>1 g dose mean <math>\pm</math> CV%</th> <th>2 g dose mean <math>\pm</math> CV%</th> <th>4 g dose mean <math>\pm</math> CV%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (<math>\mu</math>g/mL)</td> <td>35.6 <math>\pm</math> 27.0</td> <td>66.7 <math>\pm</math> 21.4</td> <td>147.3 <math>\pm</math> 18.1</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (hr)</td> <td>0.75 <math>\pm</math> 51.6</td> <td>1.0 <math>\pm</math> 46.6</td> <td>1.2 <math>\pm</math> 42.1</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-inf</sub> (<math>\mu</math>g/mL.hr)</td> <td>150.0 <math>\pm</math> 28.6</td> <td>270.2 <math>\pm</math> 20.9</td> <td>627.3 <math>\pm</math> 16.1</td> </tr> <tr> <td><math>T_{1/2}</math> (hr)</td> <td>7.6 <math>\pm</math> 68.2</td> <td>7.0 <math>\pm</math> 19.4</td> <td>5.3 <math>\pm</math> 12.9</td> </tr> <tr> <td><math>Cl_r</math> (mL/hr)</td> <td>3802 <math>\pm</math> 33.6</td> <td>3469 <math>\pm</math> 19.9</td> <td>4722 <math>\pm</math> 38.3</td> </tr> <tr> <td>% Urine recovery</td> <td>0.55 <math>\pm</math> 32.6</td> <td>0.46 <math>\pm</math> 16.0</td> <td>0.72 <math>\pm</math> 29.9</td> </tr> <tr> <td><math>V_{db}</math> (L)</td> <td>67.8 <math>\pm</math> 43.0</td> <td>77.6 <math>\pm</math> 28.2</td> <td>49.5 <math>\pm</math> 16.9</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Repeated administration part</u>  Both <math>C_{max}</math> and AUC<sub>0-24</sub> were almost the same at the time of the first administration and on the 5th day of administration, and almost no accumulation was observed (table below).</p>	PK parameter	1 g dose mean $\pm$ CV%	2 g dose mean $\pm$ CV%	4 g dose mean $\pm$ CV%	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	35.6 $\pm$ 27.0	66.7 $\pm$ 21.4	147.3 $\pm$ 18.1	$T_{max}$ (hr)	0.75 $\pm$ 51.6	1.0 $\pm$ 46.6	1.2 $\pm$ 42.1	AUC <sub>0-inf</sub> ( $\mu$ g/mL.hr)	150.0 $\pm$ 28.6	270.2 $\pm$ 20.9	627.3 $\pm$ 16.1	$T_{1/2}$ (hr)	7.6 $\pm$ 68.2	7.0 $\pm$ 19.4	5.3 $\pm$ 12.9	$Cl_r$ (mL/hr)	3802 $\pm$ 33.6	3469 $\pm$ 19.9	4722 $\pm$ 38.3	% Urine recovery	0.55 $\pm$ 32.6	0.46 $\pm$ 16.0	0.72 $\pm$ 29.9	$V_{db}$ (L)	67.8 $\pm$ 43.0	77.6 $\pm$ 28.2	49.5 $\pm$ 16.9
PK parameter	1 g dose mean $\pm$ CV%	2 g dose mean $\pm$ CV%	4 g dose mean $\pm$ CV%																														
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	35.6 $\pm$ 27.0	66.7 $\pm$ 21.4	147.3 $\pm$ 18.1																														
$T_{max}$ (hr)	0.75 $\pm$ 51.6	1.0 $\pm$ 46.6	1.2 $\pm$ 42.1																														
AUC <sub>0-inf</sub> ( $\mu$ g/mL.hr)	150.0 $\pm$ 28.6	270.2 $\pm$ 20.9	627.3 $\pm$ 16.1																														
$T_{1/2}$ (hr)	7.6 $\pm$ 68.2	7.0 $\pm$ 19.4	5.3 $\pm$ 12.9																														
$Cl_r$ (mL/hr)	3802 $\pm$ 33.6	3469 $\pm$ 19.9	4722 $\pm$ 38.3																														
% Urine recovery	0.55 $\pm$ 32.6	0.46 $\pm$ 16.0	0.72 $\pm$ 29.9																														
$V_{db}$ (L)	67.8 $\pm$ 43.0	77.6 $\pm$ 28.2	49.5 $\pm$ 16.9																														



Vigabatrin pharmacokinetic parameters (repeated dose)				
PK parameter	First dose (Day 1)		Last dose (Day 5)	
	Mean	CV%	Mean	CV%
C <sub>max</sub> (µg/mL)	42.6	12.0	42.5	18.9
T <sub>max</sub> (hr)	1.7	54.3	1.7	70.1
AUC <sub>0-24</sub> (µg/mL.hr)	255	13.8	291	16.0
T <sub>1/2</sub> (hr)	1.0	9.2	1.3	20.9
Cl <sub>r</sub> (mL/hr)	3668	47.9	3310	26.2
% Urine recovery	0.44	25.5	0.47	23.4
V <sub>db</sub> (L)			54.0	17.4
Accumulation ratio (AUC <sub>r</sub> )			1.15	12.0

Note: Accumulation ratio is the ratio of the area under plasma concentration-time curve for one dose interval (AUC<sub>r</sub>) at steady state to the AUC<sub>r</sub> for the first dose.

Dietary effects:  
The pharmacokinetics on the first day upon 2 g single administration (fasting administration) and 2 g repeated administration (postprandial administration) were compared. C<sub>max</sub> was 66.7 µg/mL and 42.6 µg/mL, respectively, for fasting and postprandial administration, and there was a slight difference in absorption rate (tables above). However, AUC upon fasting and postprandial administration was 270 µg/mL.hr (AUC<sub>0-inf</sub>) and 255 µg/mL.hr (AUC<sub>0-24</sub>). There was minimal difference observed in bioavailability.

21. Safety results	There were no abnormal findings of particular concern in this study of healthy subjects.
22. Conclusion	<p>8 Japanese healthy adult male subjects were orally administered single doses 1 g, 2 g, and 4 g of vigabatrin (powder), and the pharmacokinetics of the vigabatrin was investigated. The pharmacokinetics of vigabatrin in the steady state upon repeated oral administration vigabatrin (powder) across 5 days once a day at a dose of 2 g was also examined.</p> <p>In a single oral administration study, the mean T<sub>max</sub> of plasma vigabatrin was about 1 hour (0.75 to 1.2 hours), and the mean T<sub>1/2</sub> was about 7 hours (5.3 to 7.6 hours). C<sub>max</sub> and AUC have been shown to increase approximately in proportion to dose.</p> <p>During repeated oral administration, C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-24</sub> were compared on the 1st and 5th days, and almost no accumulation was observed due to repeat administration. Renal clearance and half-life showed similar values on days 1 and 5.</p> <p>A comparison of the pharmacokinetics on the first day at a dose of 2 g single administration (fasting administration) and 2 g repeated administration (postprandial administration) showed that although C<sub>max</sub> decreased slightly after meal administration, there was almost no</p>



000087

	<p>difference in AUC, so vigabatrin therefore demonstrate similar pharmacokinetics with respect to diet.</p> <p>In Japanese healthy adult male subjects, there was no issue with the tolerability of vigabatrin at a dose of 0.5 - 4.0 g single administration, or at 2.0 g once daily for 5 days during repeated administration.</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	Безпека та фармакокінетика одноразової та багаторазових доз вігабатрину у здорових дорослих японців (протокол JGVG-CL-101). Частина дослідження одноразової дози: Фармакокінетика та пропорційність до дози вігабатрину після одноразових доз 1 г, 2 г та 4 г у здорових японців Частина дослідження багаторазових доз: Фармакокінетика вігабатрину у здорових японців після пероральних доз 2 г один раз на добу протягом п'яти днів
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Частина дослідження одноразової дози: 3 липня 1990 року По вересень 1990 року Частина дослідження багаторазових доз: 3 жовтня 1990 року По грудень 1990 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 16 суб'єктів (частина дослідження одноразової дози: 8 суб'єктів; частина дослідження багаторазових доз: 8 суб'єктів) Фактична: 16 суб'єктів (частина дослідження одноразової дози: 8 суб'єктів; частина дослідження багаторазових доз: 8 суб'єктів)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити безпеку, вплив на психомоторну функцію та фармакокінетику перорального застосування вігабатрину у здорових дорослих чоловіків.
11. Дизайн клінічного випробування	Просте сліпе, плацебо-контрольоване дослідження зі збільшенням одноразової дози (частина дослідження одноразової дози), та багаторазових доз один раз на добу протягом 5 днів (частина дослідження багаторазових доз)
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі чоловіки:



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- віком від 20 до 35 років, із масою тіла в межах 20 % від ідеальної маси тіла;</li> <li>- без захворювань печінки, нирок, легень, системи кровообігу, травної системи та системи крові в анамнезі;</li> <li>- без алергії на препарати;</li> <li>- які не отримують препарати.</li> </ul> Підписання форми інформованої згоди.																				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вігабатрин порошок (1,0 г пакет) Пероральне застосування Одноразова та багаторазові дози Дозування: одноразові дози 1,0 г, 2,0 г, 4,0 г (натще); багаторазові дози: 2,0 г один раз на добу (після прийому їжі) протягом 5 днів																				
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно																				
15. Супутня терапія	Не дозволялась																				
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри вігабатрину у плазмі крові та сечі																				
17. Критерії оцінки безпеки	Фізикальне обстеження, суб'єктивні симптоми, фізіологічне тестування, загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі), лабораторні показники ендокринної системи, тест агрегації тромбоцитів, тест психологічної роботи																				
18. Статистичні методи	Методи описової статистики																				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Частина дослідження одноразової дози: 8 чоловіків; етнічна належність: японці; вік: 20–27 років; маса тіла: 54,4–73,0 кг.																				
20. Результати ефективності	<p><i>Фармакокінетичні результати:</i>  <u>Частина дослідження одноразової дози</u>          У цьому дослідженні після застосування одноразової дози вігабатрину середній <math>T_{max}</math> становив приблизно 1 год (від 0,75 до 1,2 год) та середній <math>T_{1/2}</math> – приблизно 7 год (від 5,3 до 7,6 год) (див. таблицю нижче). Спостерігалось приблизно пропорційне дозі збільшення <math>C_{max}</math> та AUC (див. таблицю нижче).</p> <p>Фармакокінетичні параметри вігабатрину в плазмі крові (одноразова доза)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Фармакокінетичний параметр</th> <th>Доза 1 г середнє значення <math>\pm CV\%</math></th> <th>Доза 2 г середнє значення <math>\pm CV\%</math></th> <th>Доза 4 г середнє значення <math>\pm CV\%</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (мкг/мл)</td> <td>35,6 <math>\pm</math> 27,0</td> <td>66,7 <math>\pm</math> 21,4</td> <td>147,3 <math>\pm</math> 18,1</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (год)</td> <td>0,75 <math>\pm</math> 51,6</td> <td>1,0 <math>\pm</math> 46,6</td> <td>1,2 <math>\pm</math> 42,1</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-inf</sub> (мкг/мл.год)</td> <td>150,0 <math>\pm</math> 28,6</td> <td>270,2 <math>\pm</math> 20,9</td> <td>627,3 <math>\pm</math> 16,1</td> </tr> <tr> <td><math>T_{1/2}</math> (год)</td> <td>7,6 <math>\pm</math> 68,2</td> <td>7,0 <math>\pm</math> 19,4</td> <td>5,3 <math>\pm</math> 12,9</td> </tr> </tbody> </table>	Фармакокінетичний параметр	Доза 1 г середнє значення $\pm CV\%$	Доза 2 г середнє значення $\pm CV\%$	Доза 4 г середнє значення $\pm CV\%$	$C_{max}$ (мкг/мл)	35,6 $\pm$ 27,0	66,7 $\pm$ 21,4	147,3 $\pm$ 18,1	$T_{max}$ (год)	0,75 $\pm$ 51,6	1,0 $\pm$ 46,6	1,2 $\pm$ 42,1	AUC <sub>0-inf</sub> (мкг/мл.год)	150,0 $\pm$ 28,6	270,2 $\pm$ 20,9	627,3 $\pm$ 16,1	$T_{1/2}$ (год)	7,6 $\pm$ 68,2	7,0 $\pm$ 19,4	5,3 $\pm$ 12,9
Фармакокінетичний параметр	Доза 1 г середнє значення $\pm CV\%$	Доза 2 г середнє значення $\pm CV\%$	Доза 4 г середнє значення $\pm CV\%$																		
$C_{max}$ (мкг/мл)	35,6 $\pm$ 27,0	66,7 $\pm$ 21,4	147,3 $\pm$ 18,1																		
$T_{max}$ (год)	0,75 $\pm$ 51,6	1,0 $\pm$ 46,6	1,2 $\pm$ 42,1																		
AUC <sub>0-inf</sub> (мкг/мл.год)	150,0 $\pm$ 28,6	270,2 $\pm$ 20,9	627,3 $\pm$ 16,1																		
$T_{1/2}$ (год)	7,6 $\pm$ 68,2	7,0 $\pm$ 19,4	5,3 $\pm$ 12,9																		



	Cl <sub>r</sub> (мл/год)	3802 ± 33,6	3469 ± 19,9	4722 ± 38,3	
	% відновлення у сечі	0,55 ± 32,6	0,46 ± 16,0	0,72 ± 29,9	
	V <sub>об</sub> (л)	67,8 ± 43,0	77,6 ± 28,2	49,5 ± 16,9	
	<b>Частина дослідження багаторазових доз</b>				
	Значення і C <sub>max</sub> , і AUC <sub>0-24</sub> були майже однаковими після першої дози та на день 5 застосування, і майже не спостерігалось накопичення (див. таблицю нижче).				
	<b>Фармакокінетичні параметри вігабатрину (багаторазові дози)</b>				
	Фармакокінетичний параметр	Перша доза (день 1)		Остання доза (день 5)	
		Середнє значення	CV%	Середнє значення	CV%
	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	42.6	12.0	42.5	18.9
	T <sub>max</sub> (год)	1.7	54.3	1.7	70.1
	AUC <sub>0-24</sub> (мкг/мл.год)	255	13.8	291	16.0
	T <sub>1/2</sub> (год)	1.0	9.2	1.3	20.9
	Cl <sub>r</sub> (мл/ год)	3668	47.9	3310	26.2
	% відновлення у сечі	0.44	25.5	0.47	23.4
	V <sub>об</sub> (л)			54.0	17.4
	Коефіцієнт накопичення (AUC <sub>r</sub> )			1.15	12.0
	Примітка: Коефіцієнт накопичення – це співвідношення площі під кривою концентрація-час для інтервалу однієї дози (AUC <sub>r</sub> ) у рівноважному стані до AUC <sub>r</sub> для першої дози.				
	<b>Вплив прийому їжі:</b>				
	Порівнювалися фармакокінетичні параметри в перший день при застосуванні одноразової дози 2 г (натще) та багаторазових доз 2 г (після прийому їжі).				
	C <sub>max</sub> становила 66,7 мкг/мл та 42,6 мкг/мл, відповідно, при застосуванні натще та після прийому їжі, також була невелика різниця у швидкості всмоктування (див. таблиці вище). Однак AUC при застосуванні натще та після прийому їжі становила 270 мкг/мл.год (AUC <sub>0-inf</sub> ) і 255мкг/мл.год (AUC <sub>0-24</sub> ) відповідно. Різниця у біодоступності була мінімальною.				
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні за участю здорових добровольців не було виявлено жодних відхилень від норми, що викликають особливе занепокоєння.				
22. Висновок (заключення)	8 здорових чоловіків-японців перорально отримували одноразові дози вігабатрину 1 г, 2 г та 4 г (порошок) та вивчалася фармакокінетика вігабатрину. Також досліджувалася фармакокінетика вігабатрину у рівноважному стані при застосуванні багаторазових доз 2 г один раз на добу (порошок) протягом 5 днів.				



	<p>При пероральному застосуванні одноразової дози <math>T_{max}</math> вігабатрину становив приблизно 1 год (від 0,75 до 1,2 год), а середній <math>T_{1/2}</math> – приблизно 7 год (від 5,3 до 7,6 год). Спостерігалось приблизно пропорційне дозі збільшення <math>C_{max}</math> та AUC.</p> <p>При пероральному застосуванні багаторазових доз порівнювалися <math>C_{max}</math> та AUC<sub>0-24</sub> в день 1 та день 5 і майже не спостерігалось накопичення після застосування багаторазових доз. Величини ниркового кліренсу та періоду напіввиведення були подібними в день 1 та день 5.</p> <p>Порівняння фармакокінетики в день 1 після застосування одноразової дози 2 г (натще) та застосування багаторазових доз 2 г (після прийому їжі) продемонструвало, що хоча <math>C_{max}</math> дещо знижувалася після прийому їжі, майже не було різниці в AUC, таким чином вігабатрин демонструє подібну фармакокінетику щодо застосування відносно прийому їжі.</p> <p>У здорових дорослих японців-чоловіків не спостерігалось непереносимості вігабатрину при застосуванні одноразових доз 0,5–4,0 г та багаторазових доз 2,0 г один раз на добу протягом 5 днів.</p>
--	--

Заявник (Власник  
реєстраційного  
посвідчення)

КЕРІВНИК  
РЕГУЛЯТОРНОГО  
НІКОЛАЄВ С. П.  
(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 Long Term Study of M071754 - An Open-Label Study in Patients With Infantile Spasms. Protocol No. LTS12745.
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Period of the clinical trial	From 31 January 2013 to 30 November 2016.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Japan
9. Number of study participants	Planned: 17 subjects Actual: 17 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To evaluate the safety of long-term administration of vigabatrin in subjects with infantile spasms and also to evaluate treatment efficacy.
11. Design of the clinical trial	Multicenter, open-label, uncontrolled 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 diagnosed with infantile spasms.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Name: Vigabatrin, 500 mg, granules for oral solution in sachets. Route of administration: Oral use. Dosage regimen: Vigabatrin 50 mg/kg/day to 150 mg/kg/day up to a maximum of 3 g/day, administered during dose adjustment phase (3 days-8 weeks), followed by maintenance administration phase. In the event of no improvement in seizures or deterioration in seizure symptoms despite dose of 150 mg/kg/day up to a maximum of 3 g/day, subjects were moved to dose tapering phase (3 weeks).
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	No data available.




16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Changes in frequency of spasms</li> <li>- Disappearance of spasms</li> <li>- Complete disappearance of infantile spasms and hypsarrhythmia</li> <li>- Brainwave findings</li> <li>- Comprehensive evaluation of efficacy by the Investigators including guardians' opinion.</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	<p>Number of subjects with abnormalities in laboratory tests, ophthalmologic examinations, vital signs, 12-lead ECG and magnetic resonance imaging (MRI) examinations, and number of subjects with adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs).</p>
18. Statistical methods	<p>Descriptive statistics were used.</p> <p>Primary end points were safety evaluations: number of subjects with abnormalities finding and number of subjects with adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs).</p> <p>Secondary end points include efficacy measures: percentage of subjects with reduction of at least 50% from baseline in frequency of spasms, percentage of subjects with disappearance of spasms, percentage of subjects with complete disappearance of infantile spasms (spasms had disappeared and brainwaves showed no signs of hypsarrhythmia), percentage of subjects with normal central brain wave assessment, percentage of subjects with comprehensive evaluation of efficacy by principal investigator or sub-investigator including impression of guardians.</p> <p>All end points were evaluated at Week 32 and Week 56 from start of maintenance administration phase.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>The mean (standard deviation) age of enrolled patients was 31.1 ± 18.4 months. There were 9 female and 8 male subjects.</p>
20. Efficacy results	<p>14 subjects were analyzed in efficacy analysis set.</p> <p>90 % (95 % confidence interval [CI]: 55.5 to 99.7) of subjects achieved at least 50% reduction from baseline in frequency of infantile spasms at Week 32, and 100 (95 % CI: 63.1 to 100) at Week 56.</p> <p>Percentage of subjects with disappearance of spasms on date of assessment of frequency of spasms was 60 % (95 % CI: 26.2 to 87.8) at Week 32 and 37.5 % (95 % CI: 8.5 to 75.5) at Week 56.</p> <p>There were 40 % of subjects whose spasms had disappeared and whose brainwaves showed no signs of hypsarrhythmia at Week 32, and 37.5 % at Week 56. At Week 32, 20 % of subjects had normal central brain wave assessment.</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 was effective in 90 % of subjects at Week 32, and in 100 % at Week 56.</p>



21. Safety results	<p>All AEs were collected from signature of the informed consent form up to the final visit (up to 184 weeks) regardless of seriousness or relationship to investigational product. Analysis was performed on safety analysis set.</p> <p>Serious adverse events were reported in 6/17 (35.29 %) subjects. There were no deaths during the study. Status epilepticus was reported in 2/17 (11.76%), in 1 case occurrences was considered related to treatment. Encephalopathy developed in 1/17 (5.88%) subject, which was related to treatment. Among other SAE were pyrexia, dehydration, bronchitis, bronchiolitis, pneumonia. All of events were not related to treatment.</p> <p>Magnetic Resonance Imaging abnormalities were revealed in 1/17 (5.88%) subject. Abnormal laboratory tests were reported in 2/17 (11.76%) subjects. Retinogram abnormal were reported in 2/17 (11.76%) subjects.</p>
22. Conclusion	<p>The results of this study indicate that Vigabatrin is generally well tolerated by infants and children.</p> <p>The drug is effective for treatment of infantile spasms.</p>

Applicant (Marketing  
Authorization Holder)



\_\_\_\_\_  
(signature)

\_\_\_\_\_  
(full name)



## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ <sup>®</sup> , 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	Довготривале дослідження M071754 – Відкрите дослідження за участю пацієнтів з інфантильними спазмами. Протокол № LTS12745.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 31 січня 2013 р. до 30 листопада 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія (6 центрів)
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 17 пацієнтів. Фактично: 17 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку вігабатрину при довготривалому застосуванні пацієнтам з інфантильними спазмами, а також оцінити ефективність лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите неконтрольоване 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 з діагнозом інфантильних спазмів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: вігабатрин, гранули для орального розчину по 500 мг. Шлях введення: перорально. Режим дозування: вігабатрин призначався дозою від 50 мг/кг/добу до 150 мг/кг/добу (максимальна доза 3 г/добу) протягом періоду коригування дози (3 дні–8 тижнів) з наступним періодом підтримувальної терапії. У разі відсутності поліпшення судом або погіршення судомних симптомів, незважаючи на дозу 150 мг/кг/добу до максимальної дози 3 г/добу, пацієнтів переводили до зниження дози (3 тижні).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне
15. Супутня терапія	Дані відсутні
16. Критерії оцінки ефективності	- Зміна частоти нападів. - Зникнення нападів. - Повне зникнення інфантильних спазмів і гіпсаритмії. - Результати електроенцефалографії.



	- Комплексна оцінка ефективності дослідниками, включаючи думку опікунів.
17. Критерії оцінки безпеки	Кількість пацієнтів із відхиленнями в результатах лабораторних досліджень, офтальмологічних досліджень, ЕКГ у 12 відведеннях та магнітно-резонансної томографії (МРТ), відхиленнями показників життєво важливих функцій, а також кількість пацієнтів із побічними явищами (ПЯ) та серйозними побічними явищами (СПЯ).
18. Статистичні методи	<p>Використовувалась описова статистика.</p> <p>Первинними кінцевими точками були оцінки безпеки: кількість пацієнтів з відхиленнями у результатах обстеження та кількість пацієнтів із побічними явищами (ПЯ) та серйозними побічними явищами (СПЯ).</p> <p>Вторинні кінцеві точки включають показники ефективності: відсоток пацієнтів зі зниженням частоти нападів щонайменше на 50 % від вихідного рівня, відсоток пацієнтів зі зникненням нападів, відсоток пацієнтів з повним зникненням інфантильних спазмів (судоми зникли, а на електроенцефалограмі не виявлено ознак гіпсаритмії), відсоток пацієнтів із нормальною оцінкою електроенцефалограми центральною лабораторією, відсоток пацієнтів за комплексною оцінкою ефективності головним дослідником або співдослідниками, включаючи думку опікунів.</p> <p>Усі кінцеві точки оцінювали на 32-му та 56-му тижні від початку періоду підтримувальної терапії.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній (стандартне відхилення) вік включених у дослідження пацієнтів становив $31,1 \pm 18,4$ місяця. Було залучено 9 пацієнтів жіночої статі та 8 пацієнтів чоловічої статі.
20. Результати ефективності	<p>Дані 14 пацієнтів було проаналізовано у ході аналізу ефективності.</p> <p>У 90 % (95 % довірчий інтервал [ДІ]: 55,5–99,7) пацієнтів досягнуто щонайменше 50 % зниження частоти інфантильних спазмів порівняно з вихідним рівнем на 32 тижні, і у 100 % – на 56 тижні.</p> <p>Відсоток пацієнтів зі зникненням нападів на дату оцінки частоти нападів становив 60 % (95 % ДІ: 26,2–87,8) на 32 тижні і 37,5 % (95 % ДІ: 8,5–75,5) на 56 тижні.</p> <p>У 40 % пацієнтів напади зникли і на електроенцефалограмі не виявлено ознак гіпсаритмії на 32 тижні, а у 37,5 % – на 56 тижні.</p> <p>Згідно з комплексною оцінкою ефективності вігабатрину головним дослідником або співдослідниками, включаючи думку опікунів, як «ефективного або неефективного», препарат був ефективним у 90 % пацієнтів на 32 тижні і у 100 % пацієнтів на 56 тижні.</p>
21. Результати безпеки	Усі дані щодо ПЯ були зібрані, починаючи з дати підписання форми інформованої згоди до дати останнього візиту (до 184 тижнів) незалежно від серйозності ПЯ або зв'язку з лікуванням досліджуваним лікарським засобом. Аналіз був проведений у вибірці для аналізу безпеки.



	<p>Серйозні побічні явища були зареєстровані у 6/17 (35,29 %) пацієнтів. Під час дослідження летальних випадків не зареєстровано. Епілептичний статус був зареєстрований у 2/17 (11,76 %) пацієнтів, в 1 випадку його виникнення вважалось пов'язаним з лікуванням. У 1/17 (5,88 %) пацієнтів розвинулась енцефалопатія, що було пов'язано з лікуванням. Серед інших СПЯ були лихоманка, зневоднення, бронхіт, бронхіоліт, пневмонія. Усі явища не були пов'язані з лікуванням.</p> <p>Відхилення у результатах магнітно-резонансної томографії були виявлені у 1/17 (5,88 %) пацієнтів. У 2/17 (11,76 %) пацієнтів були зареєстровані відхилення від норми у результатах лабораторних досліджень. Відхилення від норми у результатах ретинограми були зареєстровані у 2/17 (11,76 %) пацієнтів.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати даного дослідження свідчать, що вігабатрин загалом добре переноситься немовлятами та дітьми.</p> <p>Препарат є ефективним у лікуванні інфантильних спазмів.</p>

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 multicenter, retrospective, cohort, comparative epidemiologic study of the incidence of pre-specified abnormalities in cranial MRI in pediatric subjects with seizure disorders. Protocol number: OV-1019
6. Clinical trial phase	Not applicable
7. Period of the clinical trial	Not applicable
8. Countries where the clinical trial was conducted	US, Canada
9. Number of study participants	Planned: at least 150 subjects Actual: 205
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>Primary objective:</u> To compare the incidence of pre-specified abnormalities on cranial magnetic resonance imaging (MRI) between vigabatrin (VGB)-exposed and VGB-naïve cohorts of pediatric subjects treated for Infantile Spasms (IS).</p> <p><u>Secondary objectives:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To compare the prevalence of pre-specified abnormalities on cranial MRI between VGB-exposed and VGB-naïve cohorts of pediatric subjects treated for IS.</li> <li>• To quantify transient occurrences of the pre-specified MRI abnormalities.</li> <li>• To assess risk factors for pre-specified abnormalities on cranial MRI in VGB-exposed and VGB-naïve cohorts of pediatric subjects treated for IS.</li> <li>• To understand the time course of pre-specified MRI signal abnormalities in pediatric subjects treated for IS.</li> </ul>
11. Design of the clinical trial	This was a multicenter, retrospective cohort, comparative, observational study of pediatric subjects with IS who had cranial MRIs performed. All MRIs performed from birth through 1 year following discontinuation of VGB were collected for VGB-exposed



	subjects. For those not exposed to VGB, all MRIs performed from birth up to age 4 years were collected.
12. Main inclusion criteria	Subjects treated for IS who were $\leq 24$ months of age at the time of diagnosis and who had cranial MRIs performed after diagnosis of IS were to be included in the study.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	In this retrospective observational study, subjects were treated with a range of AEDs for management of their IS. The exposure of interest was VGB (Vigabatrin). Vigabatrin dose information was recorded by participating sites, as available.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Different medications depending on individual indications.
16. Efficacy evaluation criteria	No formal efficacy assessments were planned or completed.
17. Safety evaluation criteria	<p>No safety assessments were planned or completed.</p> <p><u>Imaging Outcomes:</u> MRIs were assessed by 2 independent, masked neuroradiologists who conducted the primary review. The overall assessment of interpretable MRIs included 4 options: (1) "Within normal limits for age," (2) Radiographically well characterized pathologic processes as "Tuberous sclerosis" (TS), "Cerebral dysgenesis," "Cavernous angioma," or "Other," (3) "Indeterminate" (with or without other lesions present on some sequences), and (4) "Presence of signal abnormalities consistent with uncertain pathologic process on T2, FLAIR, and/or DWI." More than one option could be selected, with the exception of "within normal limits for age," which had to be selected without any other options.</p> <p>Discrepant primary reviewer assessments were adjudicated by a third independent neuroradiologist, who had to provide a definitive assessment that had to agree with 1 of the 2 primary reviewers.</p>
18. Statistical methods	Descriptive statistics for the VGB-exposed and the VGB-naïve groups were summarized.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The majority of all subjects were male (55.1%), Caucasian (62.0%), and were born at term ( $>37$ weeks; 74.1%). Similar percentages of subjects were born of normal and complicated pregnancies (47.8% and 46.8%, respectively; 5.4% unknown).



20. Efficacy results	No formal efficacy assessments were planned or completed.
21. Safety results	<p>No safety assessments were planned or completed.</p> <p><u>Results for Imaging Outcomes:</u></p> <p>VGB exposure is associated with an increase in the occurrence of the pre-specified MRI abnormalities in infants with IS. The prevalence in this study of pre-specified MRI abnormalities of 21.5% (17/79, 95% CI 13.1, 32.2%) in all VGB-exposed subjects is comparable to prior estimates of 10-20%. The incidence of pre-specified MRI abnormalities was 36% (9/25, 95% CI 18.0, 57.5%) in all VGB-exposed subjects, compared to 5.9% (1/17, 95% CI 0.1, 28.7%) in VGB-naïve subjects. There was evidence to support a dose effect, in that subjects exposed to <math>\geq 125</math> mg/kg/day VGB had a prevalence of 29.5% (13/44) of pre-specified MRI abnormalities, whereas subjects exposed to <math>&lt;125</math> mg/kg/day had a prevalence of 12.5% (4/32). Similarly, subjects exposed to <math>\geq 125</math> mg/kg/day had an incidence of 41.7% (5/12) of pre-specified MRI abnormalities, whereas subjects exposed to <math>&lt;125</math> mg/kg/day had an incidence of 33.3% (4/12). The majority of abnormalities appear to be reversible while either on or off VGB therapy. No clinical accompaniments or sequelae of the imaging findings were identified in this study.</p>
22. Conclusion	<p>This study has added new information to the understanding of MRI abnormalities in IS. While there is a rate of incidence of abnormalities of 5.9% and prevalence of 4.1% in VGB-naïve subjects, exposure to VGB is clearly associated with an increased incidence of MRI abnormalities. There was an incidence of pre-specified abnormalities in 36.0% of VGB-exposed subjects and prevalence of 21.5%. There is evidence to support a dose relationship, with an incidence in high-dose VGB of 41.7% versus 33.3% in low-dose VGB. The corresponding prevalence estimates were 29.5% in high-dose VGB and 12.5% in low-dose VGB.</p> <p>The prevalence rate found in this study of 21.5% is comparable to prior estimates of 10-20%. The data of this study support, but do not prove, a dose effect. In the majority of cases in this study, as well as in published reports, the MRI abnormalities associated with VGB are reversible while on or off VGB. No long-term clinical sequelae have been identified in published reports or in</p>



000101

	this study. The current data do not identify any clinical accompaniment of the MRI abnormalities.
--	---

Applicant (Marketing  
Authorization Holder)

(signature) ІЛУ 3  
(full name) ІАНЬ





## 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	Багатоцентрове ретроспективне когортне порівняльне епідеміологічне дослідження частоти виникнення заздалегідь визначених аномалій при МРТ черепа у дітей із судомними розладами. Номер протоколу: OV-1019
6. Фаза клінічного випробування	Не застосовується
7. Період проведення клінічного випробування	Не застосовується
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Канада
9. Кількість досліджуваних	Запланована: щонайменше 150 учасників Фактична: 205
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинна ціль:</u> порівняти частоту виникнення заздалегідь визначених аномалій при магнітно-резонансній томографії черепа (МРТ) між групами дітей, які отримували лікування від інфантильних спазмів (ІС) із застосуванням вігабатрину (ВГБ) та без застосування ВГБ. <u>Вторинні цілі:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Порівняти поширеність заздалегідь визначених аномалій на МРТ черепа між групами дітей, які отримували лікування від ІС із застосуванням ВГБ та без застосування ВГБ.</li> <li>• Кількісно оцінити транзиторні прояви заздалегідь визначених аномалій МРТ.</li> <li>• Оцінити фактори ризику для заздалегідь визначених аномалій на МРТ черепа між групами дітей, які отримували лікування від ІС із застосуванням ВГБ та без застосування ВГБ.</li> <li>• Отримати інформацію про часові параметри заздалегідь визначених аномалій сигналу МРТ у дітей, які отримували лікування від ІС.</li> </ul>



11. Дизайн клінічного випробування	Це було багатоцентрове ретроспективне когортне порівняльне обсерваційне дослідження у дітей з ІС, яким виконували МРТ черепа. Збирали інформацію про результати всіх МРТ, виконаних дітям з народження до 1 року, які до того отримували ВГБ. Для тих дітей, які не отримували ВГБ, збирали інформацію про результати всіх МРТ, виконаних з народження до 4 років.
12. Основні критерії включення	У дослідження включали тих пацієнтів, які отримували лікування від ІС, яким на момент постановки діагнозу було менше 24 місяців і яким після постановки діагнозу ІС була проведена МРТ черепа.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	У цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні пацієнти отримували цілий ряд протиепілептичних препаратів (ПЕП) для лікування ІС. Оцінюваним препаратом був вігабатрин. Центри проведення дослідження реєстрували інформацію про дозуванні вігабатрину (за наявності).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Різні препарати залежно від індивідуальних показань.
16. Критерії оцінки ефективності	Жодних оцінок ефективності не планувалося і не проводилося.
17. Критерії оцінки безпеки	Жодних оцінок безпеки не планувалося і не проводилося. <u>Результати візуалізації:</u> первинна оцінка МРТ була проведена 2 незалежними нейрорадіологами замаскованим чином. Загальна оцінка інтерпретованих результатів МРТ включала 4 варіанти: (1) «в межах норми для віку», (2) рентгенологічно визначені патологічні процеси, такі як «туберозний склероз (ТС)», «щербральний дисгенез», «кавернозна ангиома» або «інше», (3) «невизначений» варіант (з іншими ураженнями, присутніми на деяких послідовностях, або без них) і (4) «наявність аномалій сигналу, відповідних невизначеному патологічному процесу на T2, FLAIR та/або DWI». Можна було вибрати більше одного варіанту, за винятком «в межах норми для віку», який повинен був бути обраний без будь-яких інших варіантів.



	Суперечливі оцінки первинних рецензентів були розглянуті третім незалежним нейрорадіологом, який повинен був надати остаточну оцінку, що мала бути узгоджена з 1 із 2 первинних рецензентів.
18. Статистичні методи	Були узагальнені описові статистичні дані для груп, які отримували ВГБ, і груп, які не отримували ВГБ.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Більшість пацієнтів були чоловічої статі (55,1%), європеоїдами (62,0%) і народилися в строк (>37 тижнів; 74,1%). Однаковий відсоток дітей народилися від нормальної і ускладненої вагітності (47,8% і 46,8% відповідно; 5,4% невідомо).
20. Результати ефективності	Жодних оцінок ефективності не планувалося і не проводилося.
21. Результати безпеки	<p>Жодних оцінок безпеки не планувалося і не проводилося.</p> <p><u>Результати візуалізації:</u></p> <p>Застосування ВГБ пов'язане зі збільшенням частоти виникнення заздалегідь визначених аномалій МРТ у немовлят з ІС. У цьому дослідженні поширеність заздалегідь визначених аномалій МРТ 21,5% (17/79, 95% ДІ 13,1, 32,2%) у всіх пацієнтів, які отримували ВГБ, була порівнянна з попередніми оцінками на рівні 10-20%. Частота виникнення заздалегідь визначених аномалій МРТ дорівнювала 36% (9/25, 95% ДІ 18,0, 57,5%) у всіх пацієнтів, які отримували ВГБ, порівняно з 5,9% (1/17, 95% ДІ 0,1, 28,7%) у пацієнтів, які не отримували ВГБ. Була підтверджена залежність ефекту від дози: у пацієнтів, які отримували ВГБ у дозі <math>\geq 125</math> мг/кг/день, поширеність заздалегідь визначених аномалій МРТ була 29,5% (13/44), тоді як у пацієнтів, які отримували препарат у дозі <math>&lt; 125</math> мг/кг/день, поширеність становила 12,5% (4/32). Аналогічним чином, у пацієнтів, які отримували препарат у дозі <math>\geq 125</math> мг/кг/день, частота виникнення заздалегідь визначених аномалій МРТ була 41,7% (5/12), тоді як у пацієнтів, які отримували препарат у дозі <math>&lt; 125</math> мг/кг/день, частота виникнення становила 33,3% (4/12). Більшість аномалій були оборотними при лікуванні та без лікування ВГБ. У цьому дослідженні не було виявлено жодних клінічних проявів або наслідків результатів візуалізації.</p>
22. Висновок (заключення)	Це дослідження додало нову інформацію до розуміння аномалій МРТ при ІС. Незважаючи на те, що частота виникнення аномалій становить 5,9%, а



поширеність - 4,1% у пацієнтів, які не отримували ВГБ, лікування ВГБ явно пов'язане зі збільшенням частоти виникнення аномалій МРТ. У пацієнтів, які отримували ВГБ, частота виникнення заздалегідь визначених аномалій була 36,0%, а поширеність дорівнювала 21,5%. Є дані, що підтверджують залежність від дози: частота виникнення при високих дозах ВГБ становить 41,7% порівняно з 33,3% при низьких дозах ВГБ. Відповідні показники поширеності дорівнювали 29,5% при високих дозах ВГБ і 12,5% при низьких дозах ВГБ.

Показники поширеності, що спостерігалися в цьому дослідженні на рівні 21,5%, були порівнянні з попередніми показниками 10-20%. Дані цього дослідження підтверджують, але не доводять залежність ефекту від дози. У більшості випадків у цьому дослідженні, а також в опублікованих звітах, аномалії МРТ, пов'язані із застосуванням ВГБ, є оборотними під час або після застосування ВГБ. В опублікованих звітах та в цьому дослідженні не було виявлено жодних довгострокових клінічних наслідків. Поточні дані не свідчать про будь-які клінічні прояви аномалій МРТ.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)





000106

## 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 double-blind, double-dummy, randomized, comparative, positive and placebo controlled, crossover design trial to assess the effects of vigabatrin on cardiac repolarization following a therapeutic and suprathreshold dose in healthy volunteers (protocol OV-1033).
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 09 April 2008 (enrollment of first subject) To 01 May 2008 (last subject visit)
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 60 subjects Actual: 58 subjects The 2 subjects who discontinued prematurely from the study completed Periods 1 through 3 but did not complete Period 4.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<u>The primary objective:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>To evaluate the effect of vigabatrin on the QT interval corrected using Fridericia's formula (QTcF) following single oral doses in healthy adult subjects.</li> </ul> <u>The secondary objectives:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>To evaluate the effect of vigabatrin on the QT interval corrected using Bazett's formula (QTcB) and the QT interval corrected using an individual formula (QTcI) in healthy adult subjects.</li> <li>To evaluate vigabatrin dose and plasma exposure on the cardiac repolarization (QTinterval).</li> <li>To characterize the pharmacokinetic profile and safety of vigabatrin in healthy adult subjects.</li> </ul>
11. Design of the clinical trial	Double-blind, double-dummy, randomized, positive- and placebo-controlled, crossover study Subjects received single doses of therapeutic and suprathreshold doses of vigabatrin (3.0 g and 6.0 g, respectively), moxifloxacin 400



000107

	<p>mg (positive control), and placebo on Days 1, 4, 7, and 10 in one of 4 treatment sequences.</p> <p>Treatment A: 3.0 g vigabatrin solution + 1 moxifloxacin placebo tablet</p> <p>Treatment B: 6.0 g vigabatrin solution + 1 moxifloxacin placebo tablet</p> <p>Treatment C: 400 mg moxifloxacin tablet (overencapsulated) + vigabatrin placebo solution</p> <p>Treatment D: Moxifloxacin placebo tablet + vigabatrin placebo solution</p>
12. Main inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Age 18-45 years; male and female healthy subjects.</li> <li>2. Persons weighing 50 kg or more and having a BMI of 18 to 30 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Persons who are judged to be in good health by medical history, medical examination, vital signs and clinical examination.</li> <li>4. Those who have normal 12- lead ECG and meet the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normal sinus rhythm</li> <li>- No clinically meaningful transmission impairment</li> <li>- PR interval: 120 - 230 ms</li> <li>- Heart rate: 50 - 100 bpm</li> <li>- QRS interval: 110 ms or less</li> <li>- QTc : male - less than 450 ms, female - less than 470 ms.</li> </ul> </li> </ol>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Vigabatrin: 3.0 g (6 × 500 mg packets) or 6.0 g (12 × 500 mg packets) of powder</p> <p>Oral administration</p> <p>Vigabatrin powder was dissolved in 250 mL aqueous solution</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Moxifloxacin: 400 mg overencapsulated tablet; oral administration.</li> <li>2) Placebo for vigabatrin: 250 mL solution; oral administration.</li> <li>3) Placebo for moxifloxacin: overencapsulated tablet; oral administration.</li> </ol>
15. Concomitant therapy	<p>The regular use of any prescribed drugs (including oral contraceptives for females of childbearing potential) or over-the-counter drugs (including vitamins and alternative or complementary medicines/therapies) were not permitted from 14 days (28 days for herbal supplements) or 5 half-lives, whichever was longer, before Check-in (Day -2) and throughout the duration of the study. Enrollment of a subject who had taken any medications, vitamins, and/or herbal supplements within the 14-day period before Day -2 was at the discretion of the Investigator with the consultation of the Sponsor. All previous medications within 28 days before Check-in and all concomitant medications were recorded in the eCRF.</p>



	Acetaminophen (paracetamol) was permitted if deemed necessary by the Investigator with the approval of the Sponsor.
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Pharmacokinetics:</u> The following plasma pharmacokinetic parameters were to be calculated from the plasma concentration data using noncompartmental methods: area under the concentration-time curve (AUC) from time 0 to the time of last quantifiable concentration (lqc) (AUC0-lqc); AUC from time 0 extrapolated to infinity (AUC0-inf); AUC from time 0 to 24 hours after dosing (AUC0-24); observed maximum plasma concentration (C<sub>max</sub>); observed time to reach C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>); lag time of absorption (t<sub>lag</sub>); terminal-phase elimination rate constant (whenever possible) (<math>\lambda_z</math>); terminal elimination half-life (t<sub>1/2</sub>); apparent total body clearance (CL/F); apparent volume of distribution (V<sub>d</sub>/F); and mean residence time (MRT).</p> <p><u>Pharmacodynamics (Digital ECGs):</u> The RR, QRS, PR, and QT intervals, heart rate, and the presence of U waves were determined from the digital Holter monitoring data. Also derived were corrected QT intervals using the following formulae: QTcF (QT/[RR]<sup>0.333</sup>); QTcB (QT/[RR]<sup>0.5</sup>); and QTcI (QT/RR<sup>b<sub>i</sub></sup>), where b<sub>i</sub> was the subject specific correction exponent derived by regression of the log QT versus log RR (units of seconds) within each subject while not exposed to active drug (i.e., QT baseline day).</p>
17. Safety evaluation criteria	Safety assessments included adverse events (AEs), clinical laboratory test results (hematology, serum chemistry, and urinalyses), vital sign measurements, physical examination findings, and standard 12-lead ECG results.
18. Statistical methods	<p><u>Pharmacokinetics:</u> Summary statistics were generated for vigabatrin and moxifloxacin plasma concentrations and pharmacokinetic parameters.</p> <p><u>Electrocardiograms:</u> The primary endpoint was the largest time-matched difference in QTcF between active treatment and placebo (baseline-adjusted) during the treatment period. Secondary analyses included time-matched mean differences in QTcB and QTcI between active treatment and placebo (baseline-adjusted), outlier analyses in QTcF, QTcB, and QTcI intervals, PR interval, QRS duration, and heart rate, the presence of abnormal T-U wave complex, and assay sensitivity.</p> <p>The primary hypothesis was: H<sub>0</sub>: <math>\Delta\Delta\_QTcF \geq 10</math> milliseconds versus H<sub>a</sub>: All <math>\Delta\Delta\_QTcF &lt; 10</math> milliseconds. A repeated measures mixed effects linear model was used to test the primary hypothesis. The primary endpoint was analyzed by a standard analysis of variance for a crossover design that included the effects of treatment sequence,</p>



	<p>study drug, study period, time, and time by treatment interaction as fixed effects and subjects within treatment sequence as random effect. A compound symmetry covariance structure was assumed for the repeated measures. In addition, a mixed model was used to analyze the primary endpoint for each individual time point. For each time point, the mean corrected difference before dosing between each vigabatrin dose and placebo, estimated from the <math>\Delta\Delta_{QTc}</math>-adjusted model, was presented along with a 2-sided 90% confidence interval (CI) for the difference (the upper bound of this interval was the 1-sided upper 95% CI). The null hypothesis was rejected if all 1-sided upper 95% CIs for each vigabatrin dose were less than 10 milliseconds. The unadjusted differences in baseline-subtracted means between each vigabatrin dose and placebo were also calculated, along with their 1-sided 95% CIs.</p> <p>The secondary endpoints were analyzed using the same statistical analysis methods as described for the primary endpoint. To detect assay sensitivity, 1-sided lower 95% CIs on the difference between moxifloxacin and placebo were calculated at all ECG time points between 1 and 4 hours after dosing. To explore plasma concentrations versus QT (QTc) interval, a linear mixed effects model was employed with the time-matched placebo-subtracted differences in baseline-subtracted QTc intervals as the independent variable and the corresponding vigabatrin concentration as the dependent variable. Mean and 1-sided upper 95% CIs on the differences from placebo were estimated at relevant concentrations.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Safety population (N = 60):  Gender, n (%): male 30 (50), female 30 (50)  Mean age (years): 33.79 (range: 19.9-45.9)  Race, n (%): white 48 (80.0), black or african american 12 (20.0)  Mean body mass index (kg/m<sup>2</sup>): 25.47 (range: 19.7-30.0)</p>
20. Efficacy results	<p><u>Electrocardiograms:</u></p> <p>Results of the primary endpoint analyses showed that all 1-sided upper 95% CIs for the differences in QTcF between each vigabatrin dose and placebo were less than 10 milliseconds for all time points. Therefore, the primary endpoint was characterized as a “negative” study as set forth in the FDA Guidance for Industry E-14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation, October 2005.</p> <p>Results of the secondary endpoint analyses showed that all 1-sided upper 95% CIs were less than 10 milliseconds for both QTcB and QTcI. One subject was observed to have a QTcI measurement greater than 480 milliseconds (493 milliseconds) at 8 hours after dosing with 3.0 g vigabatrin; however, this outlier was determined to represent a QT interval prolongation secondary to an extrinsic cause that resulted in a sudden increase in heart rate and was not secondary to vigabatrin.</p>



No other subjects were observed to have QTcF or QTcB measurements greater than 480 milliseconds and no subjects had QTc increases from Baseline greater than 60 milliseconds.

Vigabatrin plasma concentration and corrected QT interval results demonstrated no relationship between the plasma drug concentration and a corresponding effect on ventricular repolarization. The concentration versus QTc results demonstrated a very slight decrease in QTcF (less than 2 milliseconds) at the 6.0 g vigabatrin dose compared with the 3.0 g vigabatrin dose, and the change in QTcF for both doses nearly matched the QT intervals in the placebo group.

Assay sensitivity was confirmed by the 1-sided lower 95% CI of the baseline-adjusted placebo-subtracted QTc intervals that were greater than 5 milliseconds at 2 and 3 hours after dosing with moxifloxacin 400 mg. These findings were also confirmed for both the QTcB and QTcI corrections. No treatment- or dose-related trends were observed in the gender interaction results or the morphological analyses.

Pharmacokinetics:

After a single oral 3.0 g or 6.0 g dose of vigabatrin, mean total and peak exposures (assessed by AUCs and C<sub>max</sub>, respectively) were observed to increase approximately in proportion with increasing dose level. Median T<sub>max</sub> occurred at approximately 1 hour after dosing for both dose levels, and mean t<sub>1/2</sub> values were similar for both dose levels at approximately 7 hours.

Arithmetic Mean (%CV) of Plasma Pharmacokinetic Parameters of Vigabatrin

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Treatment	
	3.0 g Vigabatrin	6.0 g Vigabatrin
	N = 57	N = 57
AUC <sub>0-lqc</sub> (µg•h/mL)	419 (15)	854 (16)
AUC <sub>0-inf</sub> (µg•h/mL)	423 (15)	860 (16)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	107 (19)	196 (22)
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	0.85 (0.6–2.1)	1.10 (0.6–2.1)

%CV = percent coefficient of variation

Note: Pharmacokinetic parameters were calculated from actual sampling times.

<sup>a</sup> Median (Range)

After a single oral 400 mg dose of moxifloxacin, the mean AUC and C<sub>max</sub> reported were similar to that reported in the literature.

Arithmetic Mean (%CV) of Plasma Pharmacokinetic Parameters of Moxifloxacin

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Treatment
	6.0 g Vigabatrin
	N = 57
AUC <sub>0-lqc</sub> (µg•h/mL)	30.4 (20)
AUC <sub>0-inf</sub> (µg•h/mL)	32.4 (20)



	<table border="1"> <tr> <td>C<sub>max</sub> (µg/mL)</td> <td>2.29 (26)</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub> (h)<sup>a</sup></td> <td>2.10 (0.6–4.1)</td> </tr> </table> <p>%CV = percent coefficient of variation  Note: Pharmacokinetic parameters were calculated from actual sampling times.  <sup>a</sup> Median (Range)</p>	C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.29 (26)	T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	2.10 (0.6–4.1)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.29 (26)				
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	2.10 (0.6–4.1)				
21. Safety results	<p>Overall, 44 subjects (73.3%) reported a total of 85 AEs. The incidence of AEs was greatest after administration of moxifloxacin (32%), followed by 6.0 g vigabatrin (28%), placebo (25%), and 3.0 g vigabatrin (20%).</p> <p>The AE with the highest incidence in all 4 treatment groups was contact dermatitis, attributed to the placement of the ECG electrodes. Other AEs reported by more than 1 subject included dizziness, nausea, and vomiting with the 6.0 g dose of vigabatrin, dizziness, constipation, and headache with moxifloxacin administration, and constipation, nausea, and headache with placebo administration.</p> <p>The majority of AEs reported were considered mild in intensity and not related to the study drug. No deaths or SAEs were reported. Two subjects discontinued from the study because of AEs; 1 subject experienced hypersensitivity (event diagnosis: allergic reaction) after receiving 400 mg moxifloxacin that was considered probably related to the study drug, and 1 subject experienced costochondritis after receiving placebo that was considered possibly related to the study drug.</p> <p>Overall, no treatment- or dose-related trends were observed in the AE findings, clinical laboratory results, vital sign measurements, standard 12-lead ECG results, or physical examination findings. After receiving 6.0 g vigabatrin, 1 subject experienced increased blood pressure considered probably related to the study drug, and 1 subject experienced tachycardia considered possibly related to the study drug.</p>				
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigabatrin, administered orally in doses of 3.0 g and 6.0 g, did not increase the QT/QTc intervals. The 1-sided upper 95% CIs for the baseline-adjusted placebo-subtracted (double delta) QTc intervals (QTcF, QTcB, and QTcI) were less than 10 milliseconds at all time points from the onset of dosing to 22 hours after dosing.</li> <li>• Vigabatrin plasma concentration and corrected QT interval results demonstrated no relationship between the plasma drug concentrations and a corresponding effect on ventricular repolarization. The concentration versus QTc results demonstrated a very slight decrease in QTcF (less than 2 milliseconds) at the 6.0 g vigabatrin dose compared with the 3.0 g vigabatrin dose, and the change in QTcF for both doses nearly matched the QT intervals in the placebo group.</li> <li>• Assay sensitivity was confirmed by the 1-sided lower 95% CI of the baseline-adjusted placebo-subtracted QTc intervals that were greater</li> </ul>				



000112

	<p>than 5 milliseconds at 2 and 3 hours after dosing with moxifloxacin 400 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• After a single oral 3.0 g or 6.0 g dose of vigabatrin, the mean AUC and Cmax values were dose proportional.</li><li>• Administration of vigabatrin at 2 times the proposed therapeutic dose was generally well tolerated among healthy adult subjects.</li></ul>
--	---

Applicant (Marketing  
Authorization Holder)

  
\_\_\_\_\_  
(signature)  
\_\_\_\_\_  
НИКОЛАЕВ СЕРГІЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ  
(full name)  
Ідентифікаційний код 33648623  
Міністерство охорони здоров'я України  
Державне управління з питань регулювання фармацевтичного ринку



## 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	Подвійно-сліпе, з подвійною імітацією, рандомізоване, порівняльне, з плацебо- та позитивним контролем, перехресне дослідження з метою оцінки впливу вігабатрину на серцеву реполяризацію після терапевтичних та супратерапевтичних доз у здорових добровольців (протокол OV-1033).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 09 квітня 2008 року (включення першого суб'єкта) По 01 травня 2008 року (останній візит пацієнта)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 суб'єктів Фактична: 58 суб'єктів 2 суб'єкти передчасно вибули з дослідження після завершення періодів 1–3 дослідження, але не завершили період 4 дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинна ціль:</u> • Оцінити вплив вігабатрину на інтервал QT, коригований за формулою Фрідеріка (QTcF) після одноразових пероральних доз у здорових дорослих суб'єктів. <u>Вторинні цілі:</u> • Оцінити вплив вігабатрину на інтервал QT, коригований за формулою Базетта (QTcB) та інтервал QT, коригований за індивідуальною формулою (QTcI) у здорових дорослих суб'єктів. • Оцінити вплив дози вігабатрину та експозиції вігабатрину в плазмі крові на серцеву реполяризацію (інтервал QT). • Охарактеризувати фармакокінетичний профіль та безпеку вігабатрину у здорових дорослих суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійно-сліпе, з подвійною імітацією, рандомізоване, з плацебо- та позитивним контролем, перехресне дослідження Суб'єкти отримували одноразові терапевтичні та супратерапевтичні дози вігабатрину (3,0 г та 6,0 г відповідно),



	<p>моксифлоксацин 400 мг (позитивний контроль) та плацебо в дні 1, 4, 7 та 10 в одній з 4 послідовностей лікування.  Лікування А: розчин вігабатрину 3,0 г + 1 таблетка плацебо моксифлоксацину  Лікування В: розчин вігабатрину 6,0 г + 1 таблетка плацебо моксифлоксацину  Лікування С: таблетка моксифлоксацину 400 мг (поміщена у капсулу) + розчин плацебо вігабатрину  Лікування D: Таблетка плацебо моксифлоксацину + розчин плацебо вігабатрину</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Вік 18–45 років; здорові суб'єкти чоловічої та жіночої статі.</li> <li>2. З масою тіла 50 кг або більше та з ІМТ від 18 до 30 кг/м<sup>2</sup>.</li> <li>3. Особи, у яких стан здоров'я визначений як хороший за результатами даних з медичної картки, фізикального огляду, основними показниками життєдіяльності та клінічного обстеження.</li> <li>4. Наявна ЕКГ у 12 відведеннях, що відповідає наступним критеріям: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Нормальний синусовий ритм.</li> <li>- Без клінічно значущих порушень провідності.</li> <li>- Інтервал PR: 120–230 мс.</li> <li>- Частота серцевого ритму: 50–100 уд/хв.</li> <li>- Інтервал QRS: 110 мс або менше.</li> <li>- QTc : чоловіки – менше 450 мс, жінки – менше 470 мс.</li> </ul> </li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Вігабатрин: порошок 3,0 г (6 пакетів по 500 мг) або 6,0 г (12 пакетів по 500 мг).  Пероральне застосування.  Порошок вігабатрину розчинявся у 250 мл водного розчину.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Моксифлоксацин: поміщені у капсулу таблетки по 400 мг; пероральне застосування.</li> <li>2) Плацебо для вігабатрину: 250 мл розчину; пероральне застосування.</li> <li>3) Плацебо для моксифлоксацину: поміщена у капсулу таблетка; пероральне застосування.</li> </ol>
15. Супутня терапія	<p>Пероральне застосування будь-яких рецептурних препаратів (включаючи оральні контрацептиви для жінок репродуктивного віку) або безрецептурних препаратів (включаючи вітаміни та харчові добавки/препарати нетрадиційної медицини) не дозволялись за 14 днів (28 днів для рослинних препаратів) або 5 періодів напіввиведення, залежно від того, що довше, до включення до дослідження (день -2) та під час дослідження. Включення суб'єктів, які приймали які-небудь препарати, вітаміни та/або харчові добавки в 14-денний період перед включенням до дослідження, було за рішенням дослідника після</p>



	<p>консультації зі спонсором. Усі попередньо застосовувані препарати упродовж 28 днів перед включенням до дослідження та всі супутні препарати фіксувалися в електронній індивідуальній реєстраційній картці.</p> <p>Ацетамінофен (парацетамол) дозволявся, якщо це вважалося за необхідне за рішенням дослідника після схвалення спонсором.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакокінетика:</u>  Наступні фармакокінетичні параметри плазми крові повинні бути розраховані на основі даних про концентрацію в плазмі крові за допомогою некомпартментних методів: площа під кривою концентрація-час (AUC) від часу 0 до часу останньої вимірюваної концентрації (I<sub>qc</sub>) (AUC<sub>0-I<sub>qc</sub></sub>); AUC від часу 0, екстрапольована на нескінченність (AUC<sub>0-inf</sub>); AUC від часу 0 до 24 годин після дозування (AUC<sub>0-24</sub>); спостережувана максимальна концентрація у плазмі крові (C<sub>max</sub>); спостережуваний час досягнення C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>); час затримки всмоктування (t<sub>lag</sub>); константа швидкості виведення у термінальній фазі (де було можливим) (λ<sub>z</sub>); період напіввиведення у термінальній фазі (t<sub>1/2</sub>); видимий загальний кліренс (CL/F); видимий об'єм розподілу (V<sub>d</sub>/F); та середній час утримання препарату (MRT).</p> <p><u>Фармакодинаміка (цифрова ЕКГ):</u>  Інтервали RR, QRS, PR та QT; частота серцевого ритму та наявність зубців U визначалися за даними цифрового холтерівського моніторування. Також були отримані інтервали QT, кориговані за наступними формулами: QTcF (QT/[RR]<sup>0,333</sup>); QTcB (QT/[RR]<sup>0,5</sup>); та QTcI (QT/RR<sup>b<sub>i</sub></sup>), де b<sub>i</sub> був показником специфічної для суб'єкта корекції, отриманим шляхом регресії log QT проти log RR (одиниці – секунди) у кожного суб'єкта до експозиції досліджуваним препаратом (тобто, інтервалу QT на початковому рівні).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінювання безпеки включало побічні явища, результати клінічних лабораторних тестів (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі), основні показники життєдіяльності, результати фізикального обстеження та результати стандартної ЕКГ у 12 відведеннях.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетика:</u>  Зведені статистичні дані було згенеровано для даних про концентрацію в плазмі крові та фармакокінетичних показників вігабатрину та моксифлоксацину.</p> <p><u>Дані ЕКГ:</u>  Первинною кінцевою точкою була найбільша узгоджена за часом відмінність у інтервалах QTcF між активним лікуванням та плацебо (з коригуванням за початковим рівнем) під час періоду лікування. Вторинні аналізи включали узгоджені за часом середні відмінності в інтервалах QTcB та QTcI між активним лікуванням</p>



	<p>та плацебо (з коригуванням за початковим рівнем), аналізи відхилень в інтервалах QTcF, QTcB та QTcI, в інтервалі PR, у тривалості інтервалу QRS та частоти серцевого ритму, наявності патологічних комплексів зубців T-U та аналіз чутливості.</p> <p>Первинною гіпотезою була: <math>H_0: \Delta\Delta\_QTcF \geq 10</math> мс проти <math>H_a</math>: всі <math>\Delta\Delta\_QTcF &lt; 10</math> мс. Для перевірки первинної гіпотези використовувалася лінійна модель змішаних ефектів повторних вимірювань. Первинну кінцеву точку аналізували за допомогою стандартного дисперсійного аналізу для перехресного дизайну, що включав ефекти послідовності лікування, досліджуваного препарату, періоду дослідження, часу та часу за взаємодією лікування як фіксовані ефекти та суб'єктів у рамках послідовності лікування як випадковий ефект. Для повторних вимірювань було прийнято коваріаційну структуру зі складною симетрією. Крім того, для аналізу первинної кінцевої точки для кожної окремої часової точки була використана змішана модель. Для кожної часової точки була представлена середня коригована різниця перед дозуванням між кожною дозою вігabatрину та плацебо, оцінена за моделлю з коригуванням <math>\Delta\Delta\_QTc</math>, разом із двостороннім 90 % довірчим інтервалом (ДІ) для різниці (верхньою межею цього інтервалу був односторонній верхній 95 % ДІ). Нульова гіпотеза відхилялась, якщо всі односторонні верхні 95 % ДІ для кожної дози вігabatрину були менше 10 мс. Були також розраховані некориговані відмінності в середніх значеннях із вирахованими вихідними величинами, між кожною дозою вігabatрину та плацебо, а також їх односторонні 95% ДІ.</p> <p>Аналіз вторинних кінцевих точок проводився з використанням тих самих методів статистичного аналізу, описаних для первинної кінцевої точки. Для визначення чутливості аналізу було розраховано односторонній нижчий 95 % ДІ різниці між моксифлоксацином і плацебо в усіх часових точках ЕКГ між 1 та 4 годинами після введення дози. Для вивчення наявності зв'язку між концентраціями у плазмі крові та інтервалом QT (QTc) була використана лінійна модель змішаних ефектів, у цій моделі незалежною змінною були відповідні за часом, з вирахуванням плацебо відмінності в інтервалах QTc з вирахуванням вихідним значенням та залежною змінною – відповідна концентрація вігabatрину. Середнє значення та односторонній верхній 95 % ДІ для відмінності від плацебо оцінювали при відповідних концентраціях.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Популяція безпеки (N = 60):  Стать, n (%): чоловіки 30 (50), жінки 30 (50).  Середній вік (років): 33,79 (діапазон: 19,9–45,9).  Раса, n (%): європеїдна – 48 (80,0), негроїдна або афроамериканці – 12 (20,0).  Середній індекс маси тіла (кг/м<sup>2</sup>): 25,47 (діапазон: 19,7–30,0)</p>



## 20. Результати ефективності

ЕКГ:

Результати аналізу первинної кінцевої точки показали, що всі односторонні верхні 95 % ДІ для відмінностей у QTcF між кожною дозою вігабатрину та плацебо становили менше 10 мс для усіх часових точок. Таким чином, первинна кінцева точка була охарактеризована як «негативне» дослідження, як зазначено в галузевому керівництві FDA для оцінки подовження інтервалу QT/QTc (жовтень 2005 року).

Результати аналізу вторинної кінцевої точки показали, що всі односторонні верхні 95 % ДІ були менше 10 мс як для QTcB, так і для QTcI. У одного суб'єкта був визначений інтервал QTcI більше 480 мс (493 мс) через 8 годин після прийому дози 3,0 г вігабатрину; однак було визначено, що це суттєве відхилення представляє подовження інтервалу QT внаслідок зовнішньої причини, що призвело до раптового збільшення частоти серцевих скорочень і не було вторинним по відношенню до вігабатрину. У жодного іншого суб'єкта не спостерігалось, щоб визначені інтервали QTcF або QTcB перевищували 480 мс, і у жодного суб'єкта не спостерігалось збільшення QTc від вихідного рівня більше ніж на 60 мс.

Концентрація вігабатрину в плазмі крові та результати коригованого інтервалу QT не продемонстрували наявності зв'язку між концентрацією препарату в плазмі крові та відповідним впливом на реполяризацію шлуночків. Порівняння даних концентрації з QTc продемонструвало дуже незначне зменшення QTcF (менше 2 мс) при дозі 6,0 г вігабатрину порівняно з дозою 3,0 г вігабатрину, а зміна QTcF для обох доз майже відповідала інтервалам QT у групі плацебо.

Чутливість аналізу була підтверджена одностороннім нижнім 95 % ДІ коригованих за вихідним рівнем, із вирахуванням плацебо інтервалів QTc, які перевищували 5 мс через 2 та 3 години після прийому моксифлоксацину 400 мг. Ці результати також були підтвержені для коригованих QTcB та QTcI. У результатах гендерної взаємодії або морфологічних аналізах не спостерігалось жодних тенденцій, пов'язаних з лікуванням або дозою.

Фармакокінетика:

Після одноразової пероральної дози вігабатрину 3,0 г або 6,0 г середні загальні та максимальні показники експозиції (оцінювалися за AUC та  $C_{max}$  відповідно) зростали приблизно пропорційно до збільшення рівня дози. Медіана  $T_{max}$  становила приблизно 1 годину для обох рівнів доз, а середні значення  $t_{1/2}$  були подібними для обох рівнів доз і становили приблизно 7 годин.

Середні арифметичні значення (%CV) фармакокінетичних показників вігабатрину в плазмі крові

	Лікування
--	-----------



Фармакокінетичний показник (одиниці)	Вігабатрин, 3 г	Вігабатрин, 6 г
		N = 57
AUC <sub>0-1qс</sub> (мкг•год/мл)	419 (15)	854 (16)
AUC <sub>0-inf</sub> (мкг•год/мл)	423 (15)	860 (16)
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	107 (19)	196 (22)
T <sub>max</sub> (год) <sup>a</sup>	0,85 (0,6–2,1)	1,10 (0,6–2,1)

%CV = відсотковий коефіцієнт варіації  
Примітка: Фармакокінетичні показники були розраховані за фактичними часовими точками забору зразків.  
<sup>a</sup> Медіана (діапазон)  
Після одноразової пероральної дози моксифлоксацину 400 мг середні значення AUC та C<sub>max</sub> були подібними до повідомлених у літературі.  
Середні арифметичні значення (%CV) фармакокінетичних показників моксифлоксацину в плазмі крові

Фармакокінетичний показник (одиниці)	Лікування
	Моксифлоксацин 400 мг
	N = 57
AUC <sub>0-1qс</sub> (мкг•год/мл)	30,4 (20)
AUC <sub>0-inf</sub> (мкг•год/мл)	32,4 (20)
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	2,29 (26)
T <sub>max</sub> (год) <sup>a</sup>	2,10 (0,6–4,1)

%CV = відсотковий коефіцієнт варіації  
Примітка: Фармакокінетичні показники були розраховані за фактичними часовими точками забору зразків.  
<sup>a</sup> Медіана (діапазон)

21. Результати безпеки

Уцілому 44 суб'єкти (73,3 %) повідомляли загалом про 85 побічних явищ. Частота побічних явищ була вищою після застосування моксифлоксацину (32%), потім вігабатрину в дозі 6,0 г (28 %), плацебо (25 %) та вігабатрину в дозі 3,0 г (20 %). Побічним явищем з найвищою частотою в усіх 4 групах лікування був контактний дерматит, пов'язаний із розміщуваними електродами для ЕКГ. Інші побічні явища, про які повідомлялось у більше ніж 1 суб'єкта, включали запаморочення, нудоту та блювання при застосуванні вігабатрину в дозі 6,0 г, запаморочення, запор та головний біль при застосуванні моксифлоксацину та запор, нудоту й головний біль при застосуванні плацебо.  
Більшість повідомлених побічних явищ були розцінені як легкого ступеня тяжкості та не пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату. Випадків смерті або серйозних побічних явищ не було. Два суб'єкти припинили участь у дослідженні через побічні явища. У одного суб'єкта розвинулась гіперчутливість (діагноз випадку: алергічна реакція) після прийому 400 мг моксифлоксацин, що була розцінена як ймовірно



	<p>пов'язана з досліджуваним препаратом. У іншого суб'єкта розвинувся костохондрит після прийому плацебо, що був розцінений як ймовірно пов'язаний із досліджуваним препаратом. Загалом не спостерігалось жодних тенденцій, пов'язаних з лікуванням або дозою, у даних про побічні явища, клінічних лабораторних результатах, показниках життєво важливих функцій, стандартних результатах ЕКГ у 12 відведеннях або результатах фізикального обстеження. Після прийому 6,0 г вігабатрину в 1 суб'єкта виникло підвищення артеріального тиску, що розцінене як ймовірно пов'язане з досліджуваним препаратом, та в 1 суб'єкта спостерігалась тахікардія, розцінена як така, що могла бути пов'язана з досліджуваним препаратом.</p>
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пероральне застосування вігабатрину в дозах 3,0 г, та 6,0 г. не спричиняло подовження інтервалів QT/QTc. 1-сторонні верхні 95 % ДІ для коригованих за вихідним рівнем, з вирахуванням плацебо (подвійна дельта) інтервалів QTc (QTcF, QTcB і QTcI) становили менше 10 мс у всіх часових точках від моменту дозування до 22 годин після дозування.</li> <li>• Дані концентрації вігабатрину в плазмі крові та коригованого інтервалу QT не продемонстрували наявності взаємозв'язку між концентраціями препарату у плазмі крові та відповідним впливом на реполяризацію шлуночків. Порівняння даних концентрації з результатами QTc продемонструвало дуже незначне зменшення QTcF (менше ніж на 2 мс) для вігабатрину в дозі 6,0 г. порівняно з вігабатрином у дозі 3,0, при цьому зміна в QTcF для обох доз майже відповідала інтервалам QT у групі плацебо.</li> <li>• Чутливість аналізу була підтверджена одностороннім нижнім 95 % ДІ коригованих за вихідним рівнем, із вирахуванням плацебо інтервалів QTc, які перевищували 5 мс через 2 та 3 години після прийому моксифлоксацину 400 мг.</li> <li>• Після одноразових пероральних доз вігабатрину 3,0 г або 6,0 г, середні значення AUC та C<sub>max</sub> були пропорційними дозі.</li> <li>• Застосування вігабатрину в дозі, що у 2 рази перевищує рекомендовану терапевтичну дозу, загалом добре переносилося здоровими дорослими суб'єктами.</li> </ul>

Заявник (Власик  
реєстраційного  
посвідчення)


  
 (П.І.Б.)



000120

### 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	The Steady-State Pharmacokinetic Interaction Between Vigabatrin and Phenytoin in Healthy Male Subjects Protocol number: VGPR0260
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	The first set of 5 subjects enrolled in the trial on 7 Aug 96 and completed the trial on 14 Oct 96. The remaining 10 subjects enrolled in the trial on 30 Nov 96 and completed the trial on 16 Jan 97.
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 15 subjects Actual: 15 subjects
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>Primary objectives</u> To characterize the pharmacokinetics of phenytoin following three weeks of coadministration of phenytoin and vigabatrin. To monitor the trough plasma concentrations of vigabatrin during coadministration of phenytoin and vigabatrin.</p> <p><u>Secondary objective</u> To investigate the time dependence of the interaction by comparing data after 3 weeks of phenytoin/vigabatrin coadministration with data after 6 weeks of coadministration using a subset of the total data.</p>
11. Design of the clinical trial	The trial was conducted as a single-center, open-label, single treatment design comparing phenytoin pharmacokinetics prior to and after coadministration with vigabatrin.



000121

12. Main inclusion criteria	Healthy male subjects
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vigabatrin 500 mg film-coated tablet
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Phenytoin 50 mg chewable tablet, Dilantin®
16. Efficacy evaluation criteria	Plasma concentrations of phenytoin, the 5pHPPH metabolite of phenytoin, and free phenytoin were measured serially for 12 hours after the morning dose on days 12, 44, and 65 (subjects 0001-0005 only) and trough concentrations were measured approximately weekly. Vigabatrin plasma trough concentrations were measured on days 21-23, 42-44, and 63-65. Concentrations of phenytoin, total 5pHPPH, and unconjugated 5pHPPH were measured in urine over the 12 hour dosing interval on days 12, 44 and 65.
17. Safety evaluation criteria	Adverse events, electrocardiograms, clinical laboratories and physical examinations were monitored for safety evaluations.
18. Statistical methods	Comparisons between earlier and later day plasma and urine parameters were evaluated with an analysis of the natural log transformed data. An analysis of variance, with terms for subject and day, was done for each parameter from which 90% confidence intervals for the ratio of days were obtained. Trough concentrations were evaluated with an analysis of the natural log transformed data. An analysis of variance, with terms for subject and day, was done within each week from which 90% confidence intervals for the ratio of days were obtained.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Healthy male subjects
20. Efficacy results	Mean phenytoin pharmacokinetic parameters were not statistically significantly altered by coadministration of phenytoin and vigabatrin. There was a mean trend toward decrease in total phenytoin plasma area under the curve, maximum concentration, and trough concentration of approximately 17-23%, decrease in free phenytoin parameters of approximately 11-12%, and decrease in the 5pHPPH metabolite plasma parameters of approximately 20-25%. Urinary excretion showed trends toward an



	<p>average decrease in urinary excretion of total phenytoin with renal clearance decreasing by 13%. The amount excreted in urine for total, conjugated or unconjugated 5pHPPH was unchanged on average, however, the renal clearance of total 5pHPPH was increased. There was no significant difference in phenytoin pharmacokinetics after 3 weeks as compared to 6 weeks of phenytoin and vigabatrin coadministration.</p> <p>Individual changes in phenytoin pharmacokinetics demonstrated varying results that were not always reflected by the mean. Although the majority of subjects showed a decrease in total phenytoin maximum concentrations (5 subjects &gt; 30%) during vigabatrin coadministration, two subjects had a percent increase in maximum concentration from baseline of 16 and 97%.</p> <p>Plasma vigabatrin trough concentrations were not significantly affected by coadministration with phenytoin.</p>
21. Safety results	<p>Phenytoin and vigabatrin were well tolerated in this trial. Minor but expected increase in the hepatic enzyme GGT and decrease in the hepatic enzyme ALT were detected.</p>
22. Conclusion	<p>Mean phenytoin pharmacokinetic parameters were not significantly altered by coadministration of phenytoin and vigabatrin. There was no significant difference in phenytoin pharmacokinetics after 3 weeks as compared to 6 weeks of phenytoin and vigabatrin coadministration.</p> <p>Individual changes in phenytoin pharmacokinetics demonstrated varying results that were not always reflected in the mean response. Consequently, plasma phenytoin concentrations of patients on phenytoin therapy should be monitored for approximately 3 weeks after adding vigabatrin to the patient's therapeutic regimen. Phenytoin dose adjustment should be considered in those cases in which plasma levels of phenytoin are no longer in the therapeutic range and/or clinical effects of concentration changes are demonstrated.</p> <p>Plasma vigabatrin trough concentrations were not significantly affected by coadministration with phenytoin.</p>



000123

	<p>Phenytoin and vigabatrin were well tolerated when taken in combination. Changes in clinical laboratories are similar to that previously reported when either phenytoin or vigabatrin are taken alone.</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, кодований номер клінічного випробування	Рівноважна фармакокінетична взаємодія між вігабатрином і фенітоїном у здорових чоловіків-добровольців Номер протоколу: VGPR0260
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Перша група з 5 добровольців: включення в дослідження 7 серпня 1996 року, завершення дослідження 14 жовтня 1996 року. Решта 10 добровольців: включення в дослідження 30 листопада 1996 року, завершення дослідження 16 січня 1997 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 15 добровольців Фактична: 15 добровольців
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Первинні цілі</u> Охарактеризувати фармакокінетику фенітоїну після трьох тижнів одночасного застосування фенітоїну та вігабатрину. Провести моніторинг мінімальних концентрацій вігабатрину в плазмі крові при одночасному застосуванні фенітоїну та вігабатрину. <u>Вторинна ціль:</u> Дослідити часову залежність взаємодії шляхом порівняння даних після 3 тижнів одночасного застосування фенітоїну та вігабатрину з даними після 6 тижнів одночасного застосування з використанням підгрупи загальних даних.
11. Дизайн клінічного випробування	У дослідженні з одноцентровим відкритим однотипним дизайном порівнювалася



	фармакокінетика фенітоїну до і після одночасного застосування з вігабатрином.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої статі
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вігабатрин Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Фенітоїн Таблетки жувальні, по 50 мг, Дилантин®
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрації фенітоїну в плазмі крові, метаболіту фенітоїну 5pHPPH і вільного фенітоїну вимірювали послідовно протягом 12 годин після ранкової дози в дні 12, 44 і 65 (тільки для добровольців 0001-0005), а мінімальні концентрації вимірювалися приблизно щотижня. Мінімальні концентрації вігабатрину в плазмі крові вимірювали в дні 21-23, 42-44 і 63-65. Концентрації фенітоїну, загального 5pHPPH і некон'югованого 5pHPPH вимірювали в сечі протягом 12-годинного інтервалу дозування в дні 12, 44 і 65.
17. Критерії оцінки безпеки	Для оцінки безпеки здійснювався моніторинг небажаних явищ, електрокардіографії, клінічних лабораторних показників та фізикальних оглядів.
18. Статистичні методи	Порівняння між попередніми та пізнішими параметрами плазми та сечі були оцінені за допомогою аналізу даних, перетворених з використанням натурального логарифму. Для кожного параметра був проведений дисперсійний аналіз з визначенням добровольців та днів та отриманням 90% довірчих інтервалів для співвідношення днів. Мінімальні концентрації були оцінені за допомогою аналізу даних, перетворених з використанням натурального логарифму. Протягом кожного тижня був проведений дисперсійний аналіз з визначенням добровольців та днів та отриманням 90% довірчих інтервалів для співвідношення днів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці чоловічої статі
20. Результати ефективності	При одночасному застосуванні фенітоїну та вігабатрину середні фармакокінетичні параметри фенітоїну статистично значуще не змінювалися. У середньому спостерігалася тенденція до зменшення



	<p>площі під кривою плазматична концентрація загального фенітоїну - час, максимальної концентрації та мінімальної концентрації приблизно на 17-23%, зниження параметрів вільного фенітоїну приблизно на 11-12% та зниження параметрів метаболіту 5rHPPH у плазмі приблизно на 20-25%. Екскреція із сечею у середньому мала тенденцію до зниження екскреції із сечею загального фенітоїну при зниженні ниркового кліренсу на 13%. Кількість виведеного із сечею загального, кон'югованого або некон'югованого 5rHPPH в середньому не змінилася, проте нирковий кліренс загального 5rHPPH був збільшений. Не було суттєвої різниці у фармакокінетиці фенітоїну через 3 тижні порівняно з 6 тижнями одночасного застосування фенітоїну та вігабатрину.</p> <p>Індивідуальні зміни фармакокінетики фенітоїну демонстрували різні результати, які не завжди відбивалися середнім значенням. Хоча у більшості добровольців спостерігалось зниження загальної максимальної концентрації фенітоїну (у 5 добровольців &gt; 30%) під час одночасного застосування вігабатрину, у двох добровольців спостерігалось процентне збільшення максимальної концентрації порівняно з вихідним рівнем на 16 і 97%.</p> <p>Одночасне застосування з фенітоїном не чинило істотного впливу на мінімальні концентрації вігабатрину в плазмі крові.</p>
21. Результати безпеки	<p>Фенітоїн і вігабатрин добре переносилися в цьому дослідженні. Було виявлено незначне, але очікуване підвищення рівня печінкового ферменту ГГТ і зниження рівня печінкового ферменту АЛТ.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>При одночасному застосуванні фенітоїну та вігабатрину середні фармакокінетичні параметри фенітоїну значуще не змінювалися. Не було суттєвої різниці у фармакокінетиці фенітоїну через 3 тижні порівняно з 6 тижнями одночасного застосування фенітоїну та вігабатрину.</p> <p>Індивідуальні зміни фармакокінетики фенітоїну демонстрували різні результати, які не завжди відбивалися середнім значенням. Таким чином, концентрацію фенітоїну в плазмі крові пацієнтів, які отримують терапію фенітоїном, слід контролювати протягом приблизно 3 тижнів після додавання</p>



вігабатрину до терапевтичного режиму пацієнта. Корекцію дози фенітоїну слід розглянути в тих випадках, коли рівні фенітоїну в плазмі крові більше не знаходяться в терапевтичному діапазоні та/або спостерігаються клінічні прояви зміни концентрації.

Одночасне застосування з фенітоїном не чинило істотного впливу на мінімальні концентрації вігабатрину в плазмі крові.

Фенітоїн і вігабатрин добре переносяться при застосуванні в комбінації. Зміни клінічних лабораторних показників були аналогічні тим, про які повідомлялося раніше, коли фенітоїн або вігабатрин приймалися окремо.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

КЕРІВНИК  
РЕГУЛЯТОР  
НІКОЛАЄВА  
(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 bioequivalence study comparing the rate and extend of release of vigabatrin from Sabril Tablets 500 mg and Sabril sachets 1 g (protocol VIG/AUS/91/1).
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From October 1991 to November 1991.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Australia
9. Number of study participants	Planned: 16 participants. Actual: 15 participants. One subject failed to attend the clinical unit for dosing on the first leg and was consequently excluded from the study.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this study is to compare to bioavailability of vigabatrin from similar doses of Sabril tablets and sachets.
11. Design of the clinical trial	The study was a randomized, single dose, cross-over design with a one wash out period between doses. The treatment groups were crossed over after a one week washout period.
12. Main inclusion criteria	Male between the ages of 18-55 years. No history of concurrent disease, or concurrent chronic medication. All subjects will be within 10% of their ideal body weight. The subjects will give written, informed consent to participate in the study.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vigabatrin powder, presented as 1 g sachet (Sabril sachets 1 g) Powder from one 1 g sachet dissolved in 200 mL of water Oral administration
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Vigabatrin tablets 500 mg (Sabril tablets 500 mg) Two 500 mg Sabril tablets as a single dose Oral administration



15. Concomitant therapy	All non study medication was excluded for a period of 14 days prior to dosing and during the conduct of the study.
16. Efficacy evaluation criteria	Ratio of pharmacokinetic parameters of formulations and 90% confidence intervals for their differences
17. Safety evaluation criteria	Not applicable.
18. Statistical methods	<p>The data for the <math>AUC_{(0-24 \text{ hours})}</math>, <math>C_{\max}</math> and <math>T_{\max}</math> were log-transformed. The analysis was by analysis of variance, taking account of subject, period and formulation. The variation due to subjects was partitioned to examine sequence effect.</p> <p>Main differences between sachet and tablet were estimated on the log-scale, together with 90% confidence intervals for the differences. The mean differences and the limits of confidence intervals were back-transformed to give estimates of the ratios for AUC: sachet vs. tablet.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>15 healthy male volunteers</p> <p>A mean age of 27.7 years (range 20 to 42 years).</p>
20. Efficacy results	<p>The estimate of AUC ratio for sachet vs. tablet was 1.07. The 90% confidence interval is entirely within the range 0.8 to 1.2 (actual 0.97 - 1.17). Individual ratios were within the range 0.72 to 1.35 for all except for subject 8, where the ratio was 1.62.</p> <p>There was a statistically significant difference between the two formulations for <math>C_{\max}</math> ratio sachet vs. tablet of 1.15. The 90% confidence interval is outside the range 0.8 to 1.2 (actual 1.04 - 1.26). The mean difference between formulations was 8.6 <math>\mu\text{g/mL}</math>.</p> <p>There was also a statistically significant difference between the two formulations for <math>T_{\max}</math> ratio sachet vs. tablet of 0.72. The 90% confidence interval is outside the range 0.8 to 1.2 (actual 0.56 - 0.92). The mean difference between formulations was 12 minutes</p>
21. Safety results	Not applicable.
22. Conclusion	The results from this study demonstrate that the powder is equivalent to the tablet in extent of bioavailability. There is a slight inequivalence in respect of rate as demonstrated by a statistically significant difference in $C_{\max}$ and $T_{\max}$ between the powder and tablet forms. However this difference in $C_{\max}$ of 15% and $T_{\max}$ of 0.2 hours is of no clinical significance.

Applicant (Marketing  
Authorization Holder)


  
 (signature)

---

(full name)



000130

## 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	Дослідження біоеквівалентності з метою порівняння швидкості та ступеня біодоступності вігабатрину з лікарських форм таблетки 500 мг та саше 1 г препарату Сабрил (протокол VIG/AUS/91/1).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 жовтня 1991 року по листопад 1991 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 16 учасників. Фактична: 15 учасників. Один суб'єкт не з'явився на візит перед дозуванням першого етапу та у подальшому був виключений із дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження є порівняння біодоступності вігабатрину після подібних доз лікарських форм таблетки та саше препарату Сабрил.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було рандомізованим, однодозовим, перехресним з однотижневим періодом вимивання між дозами.
12. Основні критерії включення	Чоловіки віком 18–55 років. Без супутніх захворювань та без тривалого супутнього медикаментозного лікування в анамнезі. Маса тіла в межах 10 % від ідеальної маси тіла. Підписання форми інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вігабатрин порошок, представлений у саше по 1 г (Сабрил саше 1 г) Порошок з одного саше 1 г розчинявся у 200 мл води. Пероральне застосування.



000131

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Вігабатрин таблетки по 500 мг (Сабрил таблетки по 500 мг) Дві таблетки препарату Сабрил по 500 мг як одноразова доза. Пероральне застосування.
15. Супутня терапія	Усі недосліджувані препарати виключалися за 14 днів до дозування та під час проведення цього дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Співвідношення фармакокінетичних показників лікарських форм та 90 % довірчі інтервали для їх відмінностей.
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовно.
18. Статистичні методи	Дані для $AUC_{(0-24 \text{ год})}$ , $C_{\max}$ та $T_{\max}$ були лог-трансформовані. Проводився дисперсійний аналіз із урахуванням суб'єкта, періоду та лікарської форми. Варіації, зумовлені суб'єктами, були розділені для вивчення ефекту послідовності. Основні відмінності між саше та таблетками оцінювалися за логарифмічною шкалою разом із 90 % довірчими інтервалами для цих відмінностей. Середні відмінності та межі довірчих інтервалів були перетворені назад, щоб отримати оцінки співвідношень для $AUC$ : саше та таблетки.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	15 здорових чоловіків-добровольців Середній вік становив 27,7 року (діапазон: 20–42 роки).
20. Результати ефективності	Оцінка співвідношення $AUC$ для саше та таблеток становила 1,07. 90 % довірчий інтервал повністю знаходиться в діапазоні від 0,8 до 1,2 (фактичний 0,97–1,17). Індивідуальні значення співвідношення були в межах від 0,72 до 1,35 для всіх, за винятком суб'єкта 8, у якого це співвідношення становило 1,62. Спостерігалася статистично значуща відмінність між даними двома лікарськими формами за співвідношенням величин $C_{\max}$ для саше та таблеток, що становило 1,15. 90 % довірчий інтервал знаходився за межами діапазону від 0,8 до 1,2 (фактичний 1,04–1,26). Середня різниця у $C_{\max}$ між лікарськими формами становила 8,6 мкг/мл. Також спостерігалася статистично значуща відмінність між даними двома лікарськими формами за співвідношенням величин $T_{\max}$ для саше та таблеток, що становило 0,72. 90% довірчий інтервал знаходився за межами діапазону від 0,8 до 1,2 (фактичний 0,56–0,92). Середня різниця у $T_{\max}$ між даними лікарськими формами становила 12 хвилин.



000132

21. Результати безпеки	Не застосовно.
22. Висновок (заключення)	Результати цього дослідження демонструють, що порошок за ступенем біодоступності еквівалентний таблеткам. Має місце невелика нееквівалентність щодо швидкості біодоступності, про що свідчить статистично значуща різниця в $C_{max}$ та $T_{max}$ між порошком та таблетками. Однак ця різниця в $C_{max}$ (15 %) та $T_{max}$ (0,2 години) не має клінічного значення.

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 Multicentre, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vigabatrin Versus Placebo as First Line Therapy in the Treatment of Newly Diagnosed Infantile Spasms Protocol number: 71754/3/W/019
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Period of the clinical trial	Date of First Patient Initiation: 19th April 1994 Date of Last Patient Completion: 4th January 1996
8. Countries where the clinical trial was conducted	UK
9. Number of study participants	Planned: up to 50 subjects: either 40 "protocol correct" subjects or when 50 subjects have been entered Actual: 40 subjects
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To determine the safety and efficacy of vigabatrin, under placebo control, as initial monotherapy in children with newly diagnosed and previously untreated infantile spasms. To provide information on the duration of response to treatment by assessing both relapse rate and time to relapse.
11. Design of the clinical trial	This was a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study, with-an open follow-up period. This study consisted of a baseline period of 2-3 days, then a five day double-blind treatment phase during which patients were treated with vigabatrin or placebo according to a predetermined randomisation code. Patients were then followed for a period of six months during which all patients continuing in the study were treated openly with vigabatrin.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aged between one and 18 months.</li> <li>• Either sex.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infants with newly diagnosed and previously untreated infantile spasms. (Spasms could be associated with partial seizures).</li> <li>• Infants whose parents (or guardian) were able to provide written informed consent to participate in the study.</li> <li>• Infants whose parents (or guardian) were considered by the investigator to be capable of accurately completing a seizure diary.</li> <li>• Infants whose parents (or guardian) were considered by the investigator to be able to attend the clinic at the required intervals.</li> </ul>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	The study drug was administered double-blind and divided into twice-daily doses. The initial starting dose was 50 mg/kg/day study medication. This dose could be raised to 100 mg/kg/day or further increased to a maximum of 150 mg/kg/day if it was deemed necessary.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	The following concomitant medications were not permitted during the double-blind phase of the study: any drug having anti-seizure action, e.g., carbamazepine, ethosuximide, lamotrigine, acetazolamide, phenytoin, progabide, clonazepam, clobazam, nitrazepam, lorazepam, hydrocortisone, corticosteroids, ACTH, phenobarbitone.
16. Efficacy evaluation criteria	Efficacy was assessed by the frequency of spasms: per day during the double-blind phase, per week during the open phase. The primary efficacy variable was the average percent change in frequency of spasms as assessed in a two-hour sampling window each day to the final two days of the double-blind period. Secondary efficacy variables in the double-blind phase included: the average percent change in frequency of spasms as assessed over the whole 24-hour period each day to the final two days of the double-blind period, and the average percent change in frequency of spasms as assessed in a two-hour sampling window and over the whole 24-hour period each day to the final day of the double-blind period; the number of patients achieving cessation of spasms; the frequency and duration of clusters; the proportion of patients showing disappearance of hypsarrhythmia; and the Investigator's Global Assessment of efficacy. In the open phase the number of



	responders, therapeutic successes, time to response and number of patients relapsing were investigated.																		
17. Safety evaluation criteria	Safety variables were: type and frequency of adverse events; laboratory screen assessment neurological examination (including developmental status), physical examination and vital signs.																		
18. Statistical methods	The data for the primary efficacy variable were summarised by frequency of categories of percentage improvement from baseline. A log analysis was also performed and least square means and 95% confidence intervals calculated as estimates of the percentage of baseline spasms still present after treatment. The log analysis compared the treatment groups. These data were also analysed by the Wilcoxon Rank Sum and Mantel-Haenszel tests. Other efficacy data were analysed by Wilcoxon Rank Sum test alone. The open phase efficacy data were listed and summarised as appropriate. All safety data were listed and summarised as appropriate and in addition, the number of patients experiencing at least one adverse event were compared between treatment groups by Fisher's Exact Test.																		
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The ITT sample of 40 patients comprised 19 males (48%) and 21 females (53%) and were predominantly Caucasian (n=35, 88%). The median age was 8 months (range 4-20 months), the median weight was 8kg (range 4-13kg) and the median height was 69 cm (range 56-91cm). The median age at onset of infantile spasms was six months (range 0-17 months). There were no notable differences in the demographics of the two treatment groups.																		
20. Efficacy results	<p>Efficacy - Double-blind phase</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Efficacy parameter</th> <th colspan="2">Treatment</th> <th rowspan="2">P value</th> </tr> <tr> <th>Vigabatrin</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>% of reduction in spasms from baseline to final two days (2-hour window)</td> <td>54.4%</td> <td>41.5%</td> <td>0.562</td> </tr> <tr> <td>% of reduction in spasms from baseline to final two days (24-hour window)</td> <td>68.9%</td> <td>17.0%</td> <td>0.030</td> </tr> <tr> <td>Patients achieving complete cessation of spasms on final day (0 or 1 spasms)</td> <td>45.0%</td> <td>15.0%</td> <td>0.036</td> </tr> </tbody> </table>	Efficacy parameter	Treatment		P value	Vigabatrin	Placebo	% of reduction in spasms from baseline to final two days (2-hour window)	54.4%	41.5%	0.562	% of reduction in spasms from baseline to final two days (24-hour window)	68.9%	17.0%	0.030	Patients achieving complete cessation of spasms on final day (0 or 1 spasms)	45.0%	15.0%	0.036
Efficacy parameter	Treatment		P value																
	Vigabatrin	Placebo																	
% of reduction in spasms from baseline to final two days (2-hour window)	54.4%	41.5%	0.562																
% of reduction in spasms from baseline to final two days (24-hour window)	68.9%	17.0%	0.030																
Patients achieving complete cessation of spasms on final day (0 or 1 spasms)	45.0%	15.0%	0.036																



	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Patients achieving complete cessation of spasms on final day (0 spasms)</td> <td>35.0%</td> <td>10.0%</td> <td>0.063</td> </tr> <tr> <td>Patients achieving disappearance of hypsarrhythmia on final day</td> <td>20.0%</td> <td>5.0%</td> <td>0.342</td> </tr> <tr> <td>Investigator's Overall assessment</td> <td></td> <td></td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>- marked or moderate improvement</td> <td>80.0%</td> <td>15.0%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- minimal improvement or unchanged</td> <td>20.0%</td> <td>65.0%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- minimally or much worse</td> <td>0.0%</td> <td>20.0%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Patients achieving complete cessation of spasms on final day (0 spasms)	35.0%	10.0%	0.063	Patients achieving disappearance of hypsarrhythmia on final day	20.0%	5.0%	0.342	Investigator's Overall assessment			<0.0001	- marked or moderate improvement	80.0%	15.0%		- minimal improvement or unchanged	20.0%	65.0%		- minimally or much worse	0.0%	20.0%	
Patients achieving complete cessation of spasms on final day (0 spasms)	35.0%	10.0%	0.063																						
Patients achieving disappearance of hypsarrhythmia on final day	20.0%	5.0%	0.342																						
Investigator's Overall assessment			<0.0001																						
- marked or moderate improvement	80.0%	15.0%																							
- minimal improvement or unchanged	20.0%	65.0%																							
- minimally or much worse	0.0%	20.0%																							
	<p>Efficacy - Open Phase</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Number of patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Completed study</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Completed study on vigabatrin monotherapy</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Responder (4 week spasm free and only receiving vigabatrin)</td> <td>15 (42%)</td> </tr> <tr> <td>Therapeutic success (spasm free for final 12 weeks and only receiving vigabatrin)</td> <td>11 (31%)</td> </tr> <tr> <td>Total number of patients</td> <td>36</td> </tr> </tbody> </table>		Number of patients	Completed study	28	Completed study on vigabatrin monotherapy	15	Responder (4 week spasm free and only receiving vigabatrin)	15 (42%)	Therapeutic success (spasm free for final 12 weeks and only receiving vigabatrin)	11 (31%)	Total number of patients	36												
	Number of patients																								
Completed study	28																								
Completed study on vigabatrin monotherapy	15																								
Responder (4 week spasm free and only receiving vigabatrin)	15 (42%)																								
Therapeutic success (spasm free for final 12 weeks and only receiving vigabatrin)	11 (31%)																								
Total number of patients	36																								
21. Safety results	<p>During the double-blind phase 12 vigabatrin patients (60%) and six placebo patients (30%) reported at least one adverse event. In the vigabatrin group, the most common adverse event was drowsiness, which was reported by eight patients. During the open phase 67% of patients (n=24) reported adverse events. Overall the most common adverse events were: bronchitis (eight reports), drowsiness and rhinitis (seven reports each), fever (five reports); throat irritation and otitis media (four reports each); constipation, diarrhoea, gingivitis, ear disorder, agitation, anaemia, pneumonia and rash were all reported twice each All other adverse events were reported once each only. Serious adverse events were reported only in the open phase: four patients reported serious adverse events, including one death which occurred just after the patient completed the study.</p> <p>No other issues relating to safety were identified from any other safety variables.</p>																								
22. Conclusion	<p>This study, the first double-blind, placebo controlled study of an anti-epilepsy medication as monotherapy, confirms the efficacy of vigabatrin in patients with newly</p>																								



	<p>diagnosed and previously untreated infantile spasms. Vigabatrin is very well tolerated by infants over a period of up to 24 weeks. The present study also confirms the findings of a larger retrospective study that vigabatrin can be considered as the first choice medication in this syndrome on the grounds that a response is often established within a matter of weeks after initiating treatment, thus avoiding lengthy patient exposure.</p>
--	---

Applicant (Marketing  
Authorization Holder)

\_\_\_\_\_  
(signature)  
\_\_\_\_\_  
(full name)





000138

## 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, кодований номер клінічного випробування	Багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах для оцінки безпеки та ефективності вігабатрину порівняно з плацебо в якості терапії першої лінії при лікуванні вперше діагностованих інфантильних спазмів Номер протоколу: 71754/3/W/019
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Дата ініціалізації першого пацієнта: 19 квітня 1994 року Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 4 січня 1996 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: до 50 пацієнтів: або 40 пацієнтів, які відповідають протоколу, або залучення 50 пацієнтів Фактична: 40 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити безпеку і ефективність вігабатрину з плацебо-контролем в якості початкової монотерапії у дітей із вперше діагностованими інфантильними спазмами, які раніше не отримували лікування. Отримати інформацію про тривалість відповіді на лікування шляхом оцінки як частоти рецидивів, так і часу до рецидиву.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах з відкритим періодом подальшого спостереження. Це дослідження складалося з вихідного періоду тривалістю 2-3 дні, потім п'ятиденної фази подвійного сліпого лікування, протягом якої



	пацієнти отримували вігабатрин або плацебо відповідно до заздалегідь визначеного коду рандомізації. Потім за пацієнтами спостерігали на протязі шести місяців, протягом яких всіх пацієнтів, які продовжували брати участь у дослідженні, відкрито лікували вігабатрином.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вік від одного до 18 місяців.</li> <li>• Будь-яка стать.</li> <li>• Немовлята із вперше діагностованими інфантильними спазмами, які раніше не отримували лікування. (Спазми могли бути пов'язані з парціальними судомами).</li> <li>• Немовлята, чиї батьки (або опікуни) змогли надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.</li> <li>• Немовлята, чиї батьки (або опікуни), на думку дослідника, були здатні правильно заповнювати щоденник судом.</li> <li>• Діти, чиї батьки (або опікуни), на думку дослідника, могли відвідувати клініку з необхідною періодичністю.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат застосовували подвійним сліпим методом і ділили дозу на два введення на день. Початкова доза становила 50 мг/кг досліджуваного препарату на день. Ця доза могла бути збільшена до 100 мг/кг/день або ще додатково збільшена до максимуму 150 мг/кг/день, якщо це вважалося необхідним.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Під час подвійної сліпої фази дослідження не дозволялося одночасно застосовувати наступні препарати: будь-які препарати з протисудомною дією, наприклад, карбамазепін, етосуксимід, ламотриджин, ацетазоламід, фенітоїн, прогабід, клоназепам, клобазам, нітразепам, лоразепам, гідрокортизон, кортикостероїди, АКТГ, фенобарбітал.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність оцінювалася за частотою спазмів: в день під час подвійної сліпої фази, в тиждень під час відкритої фази. Первинною змінною ефективності була середня процентна зміна частоти спазмів, оцінювана протягом двогодинного інтервалу



	<p>оцінювання щодня до останніх двох днів подвійного сліпого періоду. Вторинні змінні ефективності на етапі подвійного сліпого дослідження: середня процентна зміна частоти спазмів, оцінювана протягом всього 24-годинного періоду щодня до останніх двох днів подвійного сліпого періоду, і середня процентна зміна частоти спазмів, оцінювана протягом двогодинного інтервалу оцінювання і протягом всього 24-годинного періоду щодня до останнього дня подвійного сліпого періоду; число пацієнтів, у яких спазми припинилися; частота і тривалість кластерів; частка пацієнтів, у яких зникла гіпсаритмія; глобальна оцінка ефективності дослідником. У відкритій фазі оцінювали кількість пацієнтів з відповіддю, терапевтичну ефективність, час до відповіді і кількість пацієнтів з рецидивом.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Змінними безпеки були: тип і частота небажаних явищ; лабораторні параметри, неврологічне обстеження (включаючи рівень розвитку), фізикальне обстеження і основні показники життєдіяльності.</p>
18. Статистичні методи	<p>Дані щодо первинної змінної ефективності були узагальнені за частотою категорій процентного покращення порівняно з вихідним рівнем. Також був проведений логарифмічний аналіз і розраховані зважені середні значення і 95% довірчі інтервали для оцінювання відсотка вихідних спазмів, які залишалися після лікування. Групи лікування порівнювалися за допомогою логарифмічного аналізу. Ці дані також були проаналізовані за допомогою критеріїв рангової суми Вілкоксона і Мантеля-Хензеля. Інші дані щодо ефективності були проаналізовані тільки за допомогою критерію рангової суми Вілкоксона. Дані щодо ефективності протягом відкритої фази були перераховані і узагальнені відповідним чином.</p> <p>Усі дані з безпеки були перераховані та узагальнені відповідним чином, і, крім того, кількість пацієнтів, у яких спостерігалось принаймні одне небажане явище, порівнювалася між групами лікування за допомогою точного критерію Фішера.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Вибірка ІТТ (40 пацієнтів) складалася з 19 пацієнтів чоловічої статі (48%) і 21 пацієнта жіночої статі (53%), пацієнти була переважно європеїдами (n=35,</p>



000141

88%). Медіана віку становила 8 місяців (діапазон 4-20 місяців), медіана маси тіла становила 8 кг (діапазон 4-13 кг), а медіана зросту становила 69 см (діапазон 56-91 см). Медіана віку на момент початку інфантильних спазмів становила шість місяців (діапазон 0-17 місяців). Не було помітних відмінностей у демографічних параметрах двох груп лікування.

#### Ефективність - подвійна сліпа фаза

Параметр ефективності	Лікування		Р-значення
	Вігабатрин	Плацебо	
% зменшення спазмів від вихідного рівня до останніх двох днів (2-годинний інтервал)	54,4%	41,5%	0,562
% зменшення спазмів від вихідного рівня до останніх двох днів (24-годинний інтервал)	68,9%	17,0%	0,030
Пацієнти з повним припиненням спазмів в останній день (0 або 1 спазм)	45,0%	15,0%	0,036
Пацієнти з повним припиненням спазмів в останній день (0 спазмів)	35,0%	10,0%	0,063
Пацієнти зі зникненням гіпсаритмії в останній день	20,0%	5,0%	0,342
Загальна оцінка дослідником			< 0,0001
- помітне або помірне покращення	80,0%	15,0%	
- мінімальне покращення або без змін	20,0%	65,0%	
- мінімальне або значно гірше	0,0%	20,0%	

20. Результати ефективності



Ефективність - відкрита Фаза	
	Кількість пацієнтів
Завершили дослідження	28
Завершили дослідження на монотерапії вігабатрином	15
Пацієнти з відповіддю (4 тижні без спазмів і отримували тільки вігабатрин)	15 (42%)
Терапевтична ефективність (відсутність спазмів протягом останніх 12 тижнів і отримували тільки вігабатрин)	11 (31%)
Загальна кількість пацієнтів	36

21. Результати безпеки	<p>Під час подвійної сліпої фази у 12 пацієнтів групи вігабатрину (60%) і шести пацієнтів групи плацебо (30%), спостерігалось принаймні одне небажане явище. У групі вігабатрину найбільш частим небажаним явищем була сонливість, яка спостерігалася у восьми пацієнтів. Під час відкритої фази у 67% пацієнтів (n=24) спостерігалися небажані явища. Загалом найбільш частими небажаними явищами були: бронхіт (вісім повідомлень), сонливість і риніт (по сім повідомлень кожного), лихоманка (п'ять повідомлень); подразнення горла і середній отит (по чотири повідомлення кожного); запор, діарея, гінгівіт, порушення слуху, збудження, анемія, пневмонія і висип - всі вони були повідомлені двічі, всі інші небажані явища повідомлялися тільки по одному разу. Про серйозні небажані явища повідомлялося тільки у відкритій фазі: у чотирьох пацієнтів повідомлялося про серйозні небажані явища, включаючи один летальний випадок відразу після завершення пацієнтом дослідження.</p> <p>Жодних інших проблем, пов'язаних з безпекою, ґрунтуючись на інших змінних безпеки, виявлено не було.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Це дослідження, перше подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження протиепілептичного препарату в якості монотерапії, підтверджує ефективність вігабатрину у пацієнтів із вперше діагностованими інфантильними спазмами, які раніше не отримували лікування. Вігабатрин дуже добре переносився немовлятами протягом періоду до 24 тижнів. Це дослідження також підтверджує результати більш масштабного ретроспективного дослідження стосовно того, що вігабатрин можна</p>



000143

	розглядати як препарат першого вибору при цьому синдромі на тій підставі, що відповідь часто спостерігається протягом декількох тижнів після початку лікування, що дозволяє уникнути тривалої експозиції пацієнта.
--	--

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



(підпис)

(П. Г. Б.)