

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg film coated tablets
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	Clinical Experience and Use of Vigabatrin (Sabril®) in Subjects with Infantile Spasms Protocol number: 1-A
6. Clinical trial phase	Phase III
7. Period of the clinical trial	Studied Period (years): 1996-2002 Date First Subject Enrolled: January 22, 1996 Date Last Subject Completed: April 2, 2002
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 37-40 subjects were initially planned. Actual: The protocol was amended to allow up to 250 subjects. When study was stopped, a total of 227 subjects had been enrolled in the study.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this study was to evaluate the safety and efficacy of vigabatrin (Sabril®) in subjects less than 2 years of age with new onset infantile spasms (IS).
11. Design of the clinical trial	This study was designed as a multicenter, randomized, single-blind study of 14 to 21 days duration with an open-label, flexible dosing, long-term follow-up in subjects with new onset IS.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis of IS. • Diagnostic criteria. • Age: less than 2 years with a diagnosed duration of IS of 3 months or less. • Weight: at least 3.5 kg. • MRI or CT scan of the brain within 12 months of the baseline visit to confirm the absence of a progressive lesion. • Subject had a typical EEG pattern. • Subject was unresponsive to 50 mg intravenous bolus of pyridoxine when appropriate.

	<ul style="list-style-type: none"> • Subject was on a stable dose of non-IS antiepileptic medication, if applicable. • Subject had a normal ophthalmologic examination or an abnormal examination that represents a static problem. • Informed consent was signed.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Sabril® (vigabatrin), 500 mg tablets, oral</p> <p>Following a baseline visit, subjects were randomized to receive high-dose (100-148 mg/kg/day) or low-dose (18-36 mg/kg/day) vigabatrin during the initial 14 days of the study. Within these dose regimens, subjects received doses according to their weight. Vigabatrin was supplied as 500 mg scored tablets in open-label bottles and was administered orally twice daily unless the total dose was <250 mg/day, in which case once daily dosing was permitted. The caregivers were blinded to the randomization of vigabatrin and the dose was titrated over a 7-day period followed by 7 days of constant dose. If a subject became spasm free within the first 14 days of therapy, they remained on therapy for an additional seven days prior to entering the flexible dose treatment phase. A closed-circuit television electroencephalogram (CCTV EEG) evaluation was to be performed within 3 days of the seventh day of spasm freedom. If the subject had not attained clinical spasm free status by day 14, they entered a flexible dose treatment phase for a minimum of 2 weeks and up to 3 years. During this period, the dosage of vigabatrin could be increased or decreased at the investigator's discretion. The rate of change could not exceed 25-50 mg/kg per day on a weekly basis.</p> <p>Duration of treatment planned: a minimum of 1 month and a maximum of 3 years with regularly scheduled follow-up.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	<p>The subjects were frequently treated with other AEDs and concomitant therapies. All subjects treated with other AEDs were required to be on a stable dose prior to being enrolled in the study. During the course of the study, medications that were essential for the subject's well-being were initiated or continued based on the investigator's judgment. All concomitant AEDs were recorded on the subject's CRFs. However, subjects could not receive ACTH, corticosteroids, valproic acid, felbamate, or any investigational drugs other than vigabatrin during the first 2 weeks of the study.</p>

16. Efficacy evaluation criteria	<p>The primary endpoint of this study was the proportion of subjects who were free of spasms for 7 consecutive days beginning within the first 14 days of vigabatrin therapy.</p> <p>The secondary efficacy endpoints of the study assessed spasm freedom without the use of a CCTV EEG.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>The following safety evaluations were made:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The incidence of all adverse events (AEs), classified by system/organ class, relation to vigabatrin therapy, and severity of the AE. • The incidence of AEs occurring in the first 2 weeks, classified by system/organ class, and vigabatrin dose. • The distribution of AEs by etiology groups. • The distribution of serious adverse events (SAEs) by etiology groups. • The incidence of SAEs by system/organ class and relation to vigabatrin therapy. • The incidence of abnormal laboratory values using the maximum value per subject. • The incidence of abnormal laboratory values using the minimum value per subject. • Concordance of laboratory abnormal assessments between investigator and laboratory criteria. • The frequency of normal and abnormal ophthalmologic examination results.
18. Statistical methods	<p>The primary efficacy analysis of this study used a chi square (χ^2) test to compare the proportions of subjects in the high- and low-dose vigabatrin treatment groups who were free of spasms, according to the primary endpoint definition of spasm freedom.</p> <p>The secondary efficacy analyses used the χ^2 test to compare the proportions of subjects in the high- and low-dose vigabatrin treatment groups who were free of spasms, according to the respective endpoint definitions.</p> <p>The safety analysis in this study was performed using descriptive statistics.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Patients under 2 years of age weighing 3.5 kg or more.</p> <p>High dose group: 108 patients / 107 patients Male; 45 / Female; 61 0.6 years old (0.1 to 1.7 years old)</p> <p>Low dose group: 114 patients / 114 patients Male; 63 / Female; 50 0.6 years old (range 0.1-1.7 years old)</p>
20. Efficacy results	<p>In the analysis of the primary efficacy endpoint, 11% (25/221) of the subjects were free of spasms for 7</p>

	<p>consecutive days beginning within the first 14 days of vigabatrin therapy with CCTV-EEG confirmation within 3 days of spasm freedom, with a greater response in the high-dose treatment group compared with the low-dose treatment group.</p> <p>Physician and caregiver assessments each showed improvement in both low and high-dose groups, with a change from "mild improvement" to "moderate improvement" over a 3-month period.</p> <p>In conclusion, vigabatrin was effective in a dose-dependent fashion and across a number of efficacy endpoints in causing spasm cessation in subjects with IS.</p>
21. Safety results	<p>Throughout the course of the study, 93% of the 222 exposed subjects in the safety cohort had a total of 2002 adverse events (AEs), of which 1586 were unique. The most common AEs were respiratory tract infection (114), otitis media (88), pyrexia (61), irritability (56), and viral infections (42).</p> <p>The incidence of adverse events was similar in the high and low-dose groups.</p>
22. Conclusion	<p>Vigabatrin is effective in treating subjects with IS and is well tolerated. Efficacy was determined using both clinical and electrophysiological measures. The response rates of subjects in the high-dose treatment group were statistically significantly greater than subjects in the low-dose treatment group. This difference in spasm cessation between high- and low- dose groups began within the first week of therapy and continued to increase over the next several weeks. Relapse rates were low and most subjects attained enduring spasm freedom.</p> <p>Global assessments by physician and caregiver also supported the efficacy of vigabatrin in the treatment of IS. Only 19 of 222 subjects discontinued vigabatrin therapy as a result of an AE or SAE; 6 of these discontinuations were classified as unrelated to vigabatrin. Most AEs and SAEs were not classified as related to vigabatrin, with only 5 SAEs ascribed to vigabatrin. The safety profile was similar for subjects in the low- and high-dose vigabatrin treatment groups.</p>

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



 (signature)

(full name)

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 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	Клінічний досвід та застосування вігабатрину (Сабрил®) пацієнтам з інфантильними спазмами Номер протоколу: 1-А
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Період проведення дослідження (роки): 1996-2002 Дата включення першого пацієнта: 22 січня 1996 року Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 2 квітня 2002 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Спочатку планувалося 37-40 пацієнтів. Фактична: У протокол були внесені поправки, що дозволяють включення до 250 пацієнтів. Коли дослідження було припинено, в ньому взяли участь загалом 227 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою даного дослідження була оцінка безпеки та ефективності вігабатрину (Сабрил®) у пацієнтів віком до 2 років із вперше діагностованими інфантильними спазмами (ІС).
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було розроблене як багатоцентрове рандомізоване звичайне сліпе дослідження тривалістю від 14 до 21 дня з відкритим гнучким дозуванням та довгостроковим спостереженням пацієнтів із вперше діагностованими ІС.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Діагноз ІС. • Діагностичні критерії. • Вік: менше 2 років, тривалість встановлення діагнозу ІС не більше 3 місяців.

	<ul style="list-style-type: none"> • Маса тіла: не менше 3,5 кг. • МРТ або КТ головного мозку протягом 12 місяців до візиту вихідного рівня для підтвердження відсутності прогресуючого ураження. • Типова картина ЕЕГ у пацієнта. • Пацієнт не реагував на внутрішньовенне болюсне введення 50 мг піридоксину (у відповідних випадках). • Пацієнт отримував стабільну дозу протиепілептичних препаратів (ПЕП), призначених не за показанням ІС (у відповідних випадках). • При проведенні офтальмологічного обстеження у пацієнта патологічних змін не спостерігалось або патологічні зміни були стабільними. • Було підписано інформовану згоду.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Сабрил® (вігабатрин), таблетки по 500 мг, перорально</p> <p>Після візиту вихідного рівня пацієнти були рандомізовані для отримання високих доз (100-148 мг/кг/день) або низьких доз (18-36 мг/кг/день) вігабатрину протягом перших 14 днів дослідження. У рамках цих режимів дозування пацієнти отримували дози, розраховані за масою тіла. Вігабатрин постачався у вигляді таблеток із ризикою по 500 мг у пляшках із незамаскованим маркуванням і вводився перорально два рази на день, за винятком випадків, коли загальна доза була <250 мг/день, у такому разі дозволялося дозування один раз на день. Особи, які здійснювали догляд, не мали інформації про рандомізацію вігабатрину, дозу титрували протягом 7-денного періоду, а потім 7 днів вводили постійну дозу. Якщо у пацієнта припинялись спазми протягом перших 14 днів лікування, він продовжував отримувати лікування ще протягом семи днів до початку фази лікування з гнучкою дозою. Оцінювання із використанням електроенцефалографії з відеонаглядом (ЕЕГ з відеонаглядом) виконували протягом 3 днів після сьомого дня з моменту припинення спазмів. Якщо пацієнт не досягав клінічного стану без спазмів до 14-го дня, він вступав у фазу лікування з гнучкою дозою протягом від щонайменше 2 тижнів і до 3 років. Протягом цього періоду дозування вігабатрину збільшувалося або зменшувалося на розсуд дослідника. Швидкість зміни не могла перевищувати 25-50 мг/кг в день на щотижневій основі.</p>

	Планована тривалість лікування: мінімум 1 місяць і максимум 3 роки з регулярним подальшим спостереженням.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Пацієнти часто отримували інші ПЕП і супутні методи лікування. Усі пацієнти, які отримували інші ПЕП, повинні були отримувати стабільну дозу до включення в дослідження. У ході дослідження прийом препаратів, які були необхідні для здоров'я пацієнта, розпочинався або продовжувався на розсуд дослідника. Усі супутні ПЕП були зареєстровані в ІРК пацієнта. Однак пацієнти не могли отримувати АКТГ, кортикостероїди, вальпроєву кислоту, фелбамаат або будь-які інші досліджувані препарати, крім вігабатрину, протягом перших 2 тижнів дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною кінцевою точкою цього дослідження була частка пацієнтів, у яких не було спазмів протягом 7 днів поспіль, що починалося у межах перших 14 днів лікування вігабатрином. Вторинні кінцеві точки ефективності дослідження оцінювали відсутність спазмів без використання ЕЕГ з відеонаглядом.
17. Критерії оцінки безпеки	Були проведені наступні оцінки безпеки: <ul style="list-style-type: none"> • Частота всіх небажаних явищ (НЯ), класифікованих за класами систем органів, зв'язок з лікуванням вігабатрином і тяжкість НЯ. • Частота НЯ, що виникали в перші 2 тижні, класифікованих за класами систем органів і дозою вігабатрину. • Розподіл НЯ на етіологічні групи. • Розподіл серйозних небажаних явищ (СНЯ) на етіологічні групи. • Частота виникнення СНЯ за класами систем органів і зв'язок з лікуванням вігабатрином. • Частота відхилень лабораторних показників від норми з використанням максимального значення для кожного пацієнта. • Частота відхилень лабораторних показників від норми з використанням мінімального значення для кожного пацієнта. • Відповідність між оцінюванням відхилень лабораторних показників від норми дослідником і лабораторними критеріями.

	<ul style="list-style-type: none"> Частота наявності та відсутності патології за результатами офтальмологічного обстеження.
18. Статистичні методи	<p>У первинному аналізі ефективності цього дослідження використовувався тест хі-квадрат (χ^2) для порівняння частки пацієнтів у групах лікування високими та низькими дозами вігабатрину, у яких припинились спазми, відповідно до визначення первинної кінцевої точки – припинення спазмів.</p> <p>У вторинному аналізі ефективності використовувався тест χ^2 для порівняння частки пацієнтів у групах лікування вігабатрином у високих і низьких дозах, у яких припинились спазми, відповідно до відповідних визначень кінцевої точки.</p> <p>Аналіз безпеки в цьому дослідженні був проведений з використанням описової статистики.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Пацієнти віком до 2 років з масою тіла 3,5 кг і більше.</p> <p>Група високої дози: 108 пацієнтів /107 пацієнтів чоловічої статі; 45 / жіночої статі; 61 вік 0,6 року (від 0,1 до 1,7 року)</p> <p>Група низької дози: 114 пацієнтів / 114 пацієнтів чоловічої статі; 63 /жіночої статі; 50 вік 0,6 року (діапазон 0,1-1,7 року)</p>
20. Результати ефективності	<p>В аналізі первинної кінцевої точки ефективності у 11% (25/221) пацієнтів спазми були відсутні протягом 7 днів поспіль, починаючи з перших 14 днів лікування вігабатрином, з підтвердженням ЕЕГ з відеонаглядом протягом 3 днів після припинення спазмів, з більшою відповіддю в групі лікування високою дозою порівняно з групою лікування низькою дозою.</p> <p>Оцінки лікаря та особи, яка здійснює догляд, продемонстрували покращення як у групі з низькою, так і в групі з високою дозою, зі зміною від «легкого покращення» до «помірного покращення» протягом 3-місячного періоду.</p> <p>Таким чином, вігабатрин був ефективний залежно від дози та по ряду кінцевих точок ефективності щодо припинення спазмів у пацієнтів з ІС.</p>
21. Результати безпеки	<p>Протягом усього дослідження у 93% з 222 пацієнтів з експозицією в когорті безпеки було в цілому 2002 небажаних явища (НЯ), з яких 1586 були унікальними. Найбільш частими НЯ були інфекції дихальних шляхів (114), середній отит (88), пірексія (61), дратівливість (56) і вірусні інфекції (42).</p>

	Частота небажаних явищ була однаковою в групах з високою і низькою дозою.
22. Висновок (заключення)	<p>Вігабатрин ефективний при лікуванні пацієнтів з ІС і добре переноситься. Ефективність визначалася з використанням як клінічних, так і електрофізіологічних показників. Частота відповідей у пацієнтів у групі лікування високою дозою була статистично значимо вищою, ніж у пацієнтів у групі лікування низькою дозою. Ця різниця в припиненні спазмів між групами з високою і низькою дозою починалася протягом першого тижня терапії і продовжувала збільшуватися протягом наступних кількох тижнів. Частота рецидивів була низькою, більшість пацієнтів досягли стійкого припинення спазмів.</p> <p>Глобальні оцінювання, проведені лікарем і особою, що здійснює догляд, також підтвердили ефективність вігабатрину при лікуванні ІС. Тільки 19 з 222 пацієнтів припинили лікування вігабатрином в результаті НЯ або СНЯ; 6 таких випадків були класифіковані як не пов'язані з вігабатрином. Більшість НЯ і СНЯ не були класифіковані як пов'язані з вігабатрином, і тільки 5 СНЯ були віднесені до вігабатрину. Профіль безпеки був аналогічним у пацієнтів у групах лікування низькою та високою дозою вігабатрину.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg film coated tablets
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 Pharmacokinetics of the R(-)- and S(+)-Enantiomers of γ -Vinyl GABA in Healthy, Elderly Volunteers after an Oral Dose of the Racemate. Protocol number: 71.754-1-7
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	August, 1982
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany
9. Number of study participants	Planned: 6 subjects Actual: 6 subjects
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Objectives: 1) To determine pharmacokinetics of the R(-)- and S(+)-enantiomers of γ -vinyl GABA after a single oral dose of racemic γ -vinyl GABA in normal elderly volunteers. 2) To determine tolerance of normal elderly subjects to an oral dose of 1.5 g (R, S)- γ -vinyl GABA.
11. Design of the clinical trial	Single dose, 1-period study. The study was done on two consecutive days for each subject. Subjects arrived at the Unit in the fasted state the morning of the 1st test day. 1.5 g (R, S)- γ -vinyl GABA was administered orally as 6 hard gelatin capsules of 250 mg/capsule with 300 ml water at 8 a.m. Subjects drank 200 ml water at 2, 4 and 6 h after the morning dose and received a standard meal and fluid ad libitum 8 hours post-dose. Volunteers were kept at the Unit for 24 hours and returned again at 36 and 48 h post-dose. If clinical symptoms were absent, they were allowed activity ad libitum 48 h post-dose.
12. Main inclusion criteria	Subjects did not have liver, kidney, cardiac, gastrointestinal, or hematological diseases, no history of

	<p>drug addiction or psychiatric dependence nor any sign of neurological or psychiatric abnormality.</p> <p>A physical examination, including ophthalmologic and neurologic examinations, was done to confirm the absence of abnormalities.</p> <p>They had no clinically significant abnormalities on a laboratory screen consisting of:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CBC, differential, platelet count - urine analysis including pH, specific gravity, creatinine, sugar, protein, microscopic examination of sediment - serum analysis consisting of glucose, urea nitrogen, total bilirubin, alkaline phosphatase, SGOT, SGPT, LDH, uric acid, creatinine, total protein, albumin, calcium, and phosphorus. <p>An electrocardiogram did not display clinically significant abnormalities.</p> <p>Written informed consent was obtained from each subject admitted into the study..</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	1.5 g (R, S)- γ -vinyl GABA was administered orally as 6 hard gelatin capsules of 250 mg/capsule.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	<p>Subjects did not take chronic medications or any prescription or nonprescription medication or investigational drug for 2 weeks before entering the study. No other medications were permitted during the course of this study. Caffeinated and alcoholic beverages were not permitted for the duration of the study.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Creatinine clearance:</u></p> <p>Plasma creatinine concentration (CCr) was determined before, 24 h, and 48 h post-dose. Creatinine clearance was calculated from plasma creatinine concentrations 24 h, and 48 h post-dose and urinary creatinine excretion at the 0-24, and 24-48 h intervals. Additionally, creatinine clearance CICr was estimated by the formula of Cockcroft and Gault.</p> <p><u>Pharmacokinetics:</u></p> <p><u>Blood:</u></p> <p>Blood samples of 5 ml were taken before and at 5', 15', 30', 45', 1 h, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, and 24 hours post-dose. Blood was transferred into heparinized vials, centrifuged, and plasma frozen and stored at -70°C until analysis.</p> <p><u>Urine:</u></p>

	<p>Urine was collected during two 24 h periods beginning on the day of drug administration. Each 24 h-urine volume was measured, an aliquot kept, frozen and stored at -70°C until analysis.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p><u>Subjective symptoms:</u> Each volunteer was asked frequently for subjective symptoms.</p> <p><u>Physical examination:</u> Each volunteer was examined once before ingestion of the dose and 48 h later. Vital signs (including pulse and blood pressure after 10 minutes supine and in the erect position after standing for 2 minutes) were registered before and 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24 and 48 hours post-dose.</p> <p><u>Laboratory monitoring:</u> The laboratory screen was repeated 24 h and 48 h after drug administration.</p>
18. Statistical methods	<p>Analysis of plasma and urinary concentrations of γ-vinyl GABA concentrations was accomplished.</p> <p>The determination of the areas under the plasma concentration versus time curves was done by the RIP feathering method and the trapezoid method.</p> <p>Descriptive statistics were reported for the pharmacokinetic parameters; i.e., mean and standard deviation.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>6 healthy, elderly volunteers (3 male, 3 female). The mean age of the subjects was 64.7 years (range: 60-75); height, 167.8 cm (range: 157-178); and weight 71.5 kg (range: 58-89).</p>
20. Efficacy results	<p>In 5 of 6 subjects a rapid absorption of γ-vinyl GABA following oral administration was observed with peak concentrations between 0.5 and 1.0 h post-dose. However, one subject exhibited a slower absorption with peak concentration occurring 3 h post-dose. Peak concentrations of the R(-)-enantiomer were always greater than those of the S(+)-enantiomer. This may indicate a more rapid absorption of the R(-)-enantiomer. Alternatively, different initial distribution characteristics may be the reason for this phenomenon.</p> <p>Plasma concentrations exhibited their largest intraindividual variations at the 3-12 h interval. During this interval continuing ongoing distribution phenomena must be assumed. On the other hand, a parallel decline of plasma concentration was found at the 16 to 20 h post-dose interval for both enantiomers.</p>

	<p>Urinary recovery as well as renal clearance of both enantiomers was dependent on renal function. However, terminal half-life, as estimated by the feathering method, exhibited an inverse relationship to renal function. An explanation may be that smaller distribution volumes in those patients with lower creatinine clearance and lower γ-vinyl GABA clearance resulted in higher plasma concentrations during the 2 to 12 post-dose observation period. In turn, these higher plasma value may have played a role in compensating for reduced renal elimination by increased extrarenal mechanisms and thus, led to comparable values of total body clearance in different individuals and an inverse relationship between the distribution volume V_{DSS} and the elimination coefficient γ (see Fig. 13). This may be also be interpreted as follows: The lower the creatinine clearance, the longer the distribution phase and the longer the distribution phase, the more the ongoing distribution process can influence the terminal $T_{1/2}$.</p> <p>Furthermore, the presented pharmacokinetic study does not provide data obtained after i.v. administration. Since the calculation of total body clearance after oral administration depends on bioavailability and dose, the presented pharmacokinetic calculations could be biased by reduced bioavailability in these elderly patients.</p>
21. Safety results	<p>Subjects reported two subjective side-effects, headache (3 subjects) and tiredness (2 subjects).</p> <p>No clinically relevant changes in the lab screen were observed. A comparison of the values (blood pressure, lying and standing, as well as pulse rate) found at "0" hour and "48" hour with the Student-t-test for paired samples showed significant ($p < 0.05$) decreases for both mean systolic and diastolic lying blood pressures. Furthermore, a significant ($p < 0.05$) decrease in erect diastolic blood pressure from "0" to "48" hours post-dose as well as an increase in erect pulse rate were found.</p> <p>Otherwise, the final physical examination showed no changes compared to the original findings. The effects on blood pressure and pulse rate are most likely due to some agitation of the volunteers at the onset of the study procedure.</p>
22. Conclusion	<p>Results indicate that reduced renal function and creatinine clearance values as low as 60 ml/min do not impede the elimination of γ-vinyl GABA in these elderly patients. However, repeated doses at 8 h-intervals may</p>

lead to higher plasma concentrations as a consequence of the smaller distributional volumes in those with reduced renal functions. Thus, the two oldest subjects (aged 75 and 69 years) had the lowest distribution volumes and the lowest values of creatinine clearance. On the other hand, it seems necessary to compare these pharmacokinetic data in elderly subjects with those obtained from another study in young healthy subjects with the same analytical method. Previous results in young healthy subjects, using plasma concentration determined by an amino-acid analyzer method, suggest that the elimination half-life of γ -vinyl GABA may be shorter in younger people than those found in elderly healthy volunteers reported here.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



(signature)

(full name)


Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН ФРАНЦІЯ
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетика R(-)- і S(+)-енантіомерів γ -вініл-ГАМК у здорових добровольців літнього віку після перорального введення рацемату. Номер протоколу: 71.754-1-7
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Серпень 1982 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 6 осіб Фактична: 6 осіб
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі: 1) Визначити фармакокінетику R(-)- і S (+)-енантіомерів γ -вініл-ГАМК (вігабатрину) після одноразового перорального введення рацемічної γ -вініл-ГАМК здоровим добровольцям літнього віку. 2) Визначити переносимість перорального введення 1,5 г (R, S)- γ -вініл-ГАМК у здорових добровольців літнього віку.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження з одноразовим введенням та одним періодом. Дослідження проводилося два дні поспіль для кожного добровольця. Добровольці прибували до відділення у стані натще вранці 1-го дня тестування. 1,5 г (R, S)- γ -вініл-ГАМК вводили перорально у вигляді 6 твердих желатинових капсул по 250 мг/капсула з 300 мл води о 8 годині ранку. Добровольці випивали 200 мл води через 2, 4 і 6 годин після ранкової дози і отримували стандартну їжу і рідину по бажанню через 8 годин після прийому дози.

	Добровольці знаходилися у відділенні протягом 24 годин і поверталися знову через 36 і 48 годин після введення дози. Якщо клінічні симптоми були відсутні, їм дозволялася активність по бажанню через 48 годин після прийому дози.
12. Основні критерії включення	<p>У добровольців не було захворювань печінки, нирок, серця, шлунково-кишкового тракту або гематологічних захворювань, в анамнезі не було наркоманії або психіатричної залежності, а також будь-яких ознак неврологічних або психіатричних відхилень.</p> <p>Був проведений фізикальний огляд, включаючи офтальмологічне та неврологічне обстеження, щоб підтвердити відсутність відхилень.</p> <p>У них не було клінічно значущих відхилень за результатами лабораторному скринінгу, що складався з наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> - загальний аналіз крові, формула крові, кількість тромбоцитів - аналіз сечі, включаючи рН, питому вагу, креатинін, цукор, білок, мікроскопічне дослідження осаду - аналіз сироватки з визначенням глюкози, азоту сечовини, загального білірубіну, лужної фосфатази, АСТ, АЛТ, ЛДГ, сечової кислоти, креатиніну, загального білка, альбуміну, кальцію і фосфору. <p>ЕЕГ без клінічно значущих відхилень.</p> <p>Письмова інформована згода була отримана від кожного добровольця, залученого до проведення дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	1,5 г (R, S)- γ -вініл-ГАМК (вігабатрин) вводили перорально у вигляді 6 твердих желатинових капсул по 250 мг/капсула.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Добровольці не приймали жодних препаратів постійно, або будь-яких препаратів, що відпускаються за рецептом або без рецепта, або досліджуваних препаратів протягом 2 тижнів до початку дослідження. Прийом інших препаратів у ході цього дослідження не дозволявся. На час дослідження не дозволялися напої з кофеїном і алкоголем.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Кліренс креатиніну:</u></p> <p>Концентрацію креатиніну в плазмі (CCr) визначали до, через 24 години і 48 годин після введення дози.</p>

	<p>Кліренс креатиніну розраховували за концентраціями креатиніну в плазмі крові через 24 години і 48 годин після прийому дози, екскрецію креатиніну із сечею з інтервалами 0-24 і 24-48 годин. Крім того, кліренс креатиніну (ClCr) оцінювали за формулою Кокрофта і Голта.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u></p> <p><u>Кров:</u> Зразки крові об'ємом 5 мл брали до і через 5', 15', 30', 45', 1 годину, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 і 24 години після прийому дози.</p> <p>Кров переносили у флакони з гепарином, центрифугували, а плазму заморожували і зберігали при -70°C до проведення аналізу.</p> <p><u>Сеча:</u> Сечу збирали протягом двох 24-годинних періодів, починаючи з дня введення препарату. Кожні 24 години вимірювали об'єм сечі, аліквоту зберігали, заморожували і зберігали при температурі -70°C до проведення аналізу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><u>Суб'єктивні симптоми:</u> Кожного добровольця часто опитували щодо суб'єктивних симптомів.</p> <p><u>Фізикальний огляд:</u> Кожен доброволець був обстежений перед прийомом дози і через 48 годин після цього. Основні показники життєдіяльності (включаючи пульс і артеріальний тиск після 10 хвилин лежання на спині і у вертикальному положенні після стояння протягом 2 хвилин) реєстрували до і через 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24 і 48 годин після прийому дози.</p> <p><u>Лабораторний моніторинг:</u> Лабораторний аналіз повторювали через 24 і 48 годин після введення препарату.</p>
18. Статистичні методи	<p>Був проведений аналіз концентрацій γ-вініл-ГАМК (вігабатрину) в плазмі і сечі.</p> <p>Визначення площ під кривими плазматична концентрація - час проводилося методом RIP-розтушовування і методом трапеції.</p> <p>Для фармакокінетичних параметрів була представлена описова статистика, тобто середнє значення і стандартне відхилення.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>6 здорових добровольців літнього віку (3 чоловіки, 3 жінки). Середній вік добровольців становив 64,7</p>

	року (діапазон: 60-75); зріст 167,8 см (діапазон: 157-178); маса тіла 71,5 кг (діапазон: 58-89).
20. Результати ефективності	<p>У 5 з 6 добровольців спостерігалось швидке всмоктування γ-вініл-ГАМК після перорального введення з максимальними концентраціями між 0,5 і 1,0 год після прийому дози. Однак у одного добровольця спостерігалось більш повільне всмоктування з максимальною концентрацією через 3 години після прийому дози. Максимальні концентрації R (-)-енантіомеру завжди були вищими, ніж S(+)-енантіомеру. Це може вказувати на більш швидке всмоктування R (-)-енантіомеру. Як варіант, причиною цього явища можуть бути різні початкові характеристики розподілу.</p> <p>Концентрації в плазмі крові мали найбільші інтраіндивідуальні коливання в інтервалі 3-12 годин. Протягом цього інтервалу можна припустити продовження феноменів розподілу. З іншого боку, паралельне зниження концентрації в плазмі крові було виявлено через 16-20 год після введення дози для обох енантіомерів.</p> <p>Виведення із сечею, а також нирковий кліренс обох енантіомерів залежали від функції нирок. Однак кінцевий період напіввиведення, оцінений методом розтушовування, демонстрував зворотну залежність від функції нирок. Пояснення може полягати в тому, що менші об'єми розподілу у пацієнтів з нижчим кліренсом креатиніну і нижчим кліренсом γ-вініл-ГАМК призводили до більш високих концентрацій у плазмі протягом періоду спостереження від 2 до 12 після введення дози. У свою чергу, ці більш високі значення в плазмі, можливо, зіграли певну роль в компенсації зниженої ниркової елімінації за рахунок посилення позаниркових механізмів і, таким чином, призвели до порівнянних значень загального кліренсу у різних людей і зворотної залежності між об'ємом розподілу V_{DSS} і коефіцієнтом елімінації γ. Це також можна інтерпретувати наступним чином: чим нижче кліренс креатиніну, тим довша фаза розподілу, і чим довша фаза розподілу, тим більше триваючий процес розподілу може впливати на кінцевий показник $T_{1/2}$.</p> <p>Крім того, представлене фармакокінетичне дослідження не містить даних, отриманих після внутрішньовенного введення. Оскільки розрахунок загального кліренсу після перорального прийому</p>

	<p>залежить від біодоступності та дози, представлені фармакокінетичні розрахунки можуть бути спотворені зниженою біодоступністю у цих пацієнтів літнього віку.</p>
21. Результати безпеки	<p>Добровольці повідомили про два суб'єктивні побічні ефекти: головний біль (3 добровольця) і втомлюваність (2 добровольця).</p> <p>Жодних клінічно значущих змін при проведенні лабораторного скринінгу не спостерігалось. Порівняння значень (артеріального тиску, лежачи і стоячи, а також частоти пульсу), виміряних в годину 0 і через 48 годин, з використанням t-тесту Стюдента для парних зразків, продемонструвало значуще ($p < 0,05$) зниження як середнього систолічного, так і діастолічного артеріального тиску лежачи. Крім того, спостерігалось значуще ($p < 0,05$) зниження діастолічного артеріального тиску стоячи з години 0 до години 48 після прийому дози, а також збільшення частоти пульсу стоячи.</p> <p>В іншому заключний фізикальний огляд не продемонстрував жодних змін порівняно з вихідними результатами. Вплив на артеріальний тиск і частоту пульсу, швидше за все, пов'язаний з деяким хвилюванням добровольців на початку процедури дослідження.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати продемонстрували, що погіршена функція нирок і зниження кліренсу креатиніну до 60 мл/хв не перешкоджають виведенню γ-вініл-ГАМК у цих пацієнтів літнього віку. Однак повторні дози з інтервалом у 8 годин можуть призвести до підвищення концентрації у плазмі крові внаслідок меншого об'єму розподілу в осіб зі зниженою функцією нирок. Зокрема, у двох найстаріших добровольців (віком 75 і 69 років) були найнижчі об'єми розподілу і найнижчі значення кліренсу креатиніну. З іншого боку, представляється необхідним порівняти ці фармакокінетичні дані у осіб літнього віку з даними, отриманими в ході іншого дослідження у молодих здорових добровольців з використанням того самого аналітичного методу. Попередні результати у молодих здорових добровольців з визначенням концентрації в плазмі методом амінокислотного аналізатора свідчать про те, що період напіввиведення γ-вініл-ГАМК може бути коротшим</p>

000086

	у молодих людей, ніж у здорових добровольців літнього віку, дані яких повідомляються тут.
--	---

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

КЕРІВНИК (ПІДПИС)
РЕГУЛЯТОР АЖАНІСА
НІКОЛАЙ (П.І.Б.)
Однієї казими
код 35648023



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg film coated tablets
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	PATHEON FRANCE
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Pharmacokinetics of the R(-) and S(+) Enantiomers of γ -vinyl GABA after oral doses of the racemic mixture of R,S- γ -vinyl GABA to healthy volunteers. Protocol No. 82-DL-09-ST.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	Date of report June 15, 1982.
8. Countries where the clinical trial was conducted	France
9. Number of study participants	Planned: 4 subjects. Actual: 4 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To evaluate the pharmacokinetics of the R(-)- and S(+)-enantiomers of γ -vinyl GABA after repeated oral administration of the racemic mixture to healthy male volunteers.
11. Design of the clinical trial	Oral doses of racemic R,S- γ -vinyl GABA (vigabatrin) were administered to healthy male volunteers. Doses were either 0.5 g or 1 g. Following a first dose, 24 h-urine was collected. The second dose of γ -vinyl GABA was then given 24 h later and the third to sixth doses thereafter every 12 h. Subsequent to the last dose, blood samples were obtained at 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 h post-dose and again 24 h-urine collected. Urines and plasma samples were analysed for the R(-)- and S(+)-enantiomers of γ -vinyl GABA using a combined gas chromatography/mass spectrometry (GC-MS-COMP)-technique.
12. Main inclusion criteria	Healthy male volunteers given written consent
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	R,S- γ -vinyl GABA was supplied in hard gelatin capsules containing 250 mg of drug. Dosage: single oral dose, either 0.5 g or 1 g.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Not applicable.

16. Efficacy evaluation criteria	<p>Pharmacokinetic Analysis The decay of the plasma concentrations was analysed by linear regression analysis, treating the time points between approximately 0.5 and 3 h as the first decay phase, yielding $t_{1/2\alpha}$. The time points between approximately 4 and 12 h were regarded as the second compartment, yielding $t_{1/2\beta}$.</p> <p>The following parameters were calculated:</p> <ul style="list-style-type: none"> - individual half-lives; - area under the plasma concentration curve extrapolated to infinity ($AUC_{0-\infty}$); - total body clearance (Cl_T); - apparent volume of distribution (aV_D).
17. Safety evaluation criteria	Not applicable.
18. Statistical methods	Not applicable.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	All volunteers were male, aged 25 to 32 years.
20. Efficacy results	<p>Pharmacokinetic Results:</p> <p>Peak plasma concentrations of the two enantiomers for both doses were reached in all cases within 1 hour after the last dose had been given. Peak plasma concentrations of the R(-)-enantiomer of γ-vinyl GABA significantly exceeded the corresponding concentrations of the S(+)-enantiomer, with an approximate ratio of 2:1 of R versus S-enantiomer. From peak, plasma concentrations decayed for both enantiomers in a biphasic manner. Plasma half-lives for the R(-)-enantiomer were $t_{1/2\alpha} = 1.60$ and 1.76 h ; $t_{1/2\beta} = 6.09$ and 5.46 h for the 0.5 g and 1 g dose regimen, respectively. The corresponding plasma half-lives for the S(+)-enantiomer were $t_{1/2\alpha} = 4.02$ and 3.38 h ; $t_{1/2\beta} = 6.03$ and 5.56 h. Since plasma concentrations of the R(-)-enantiomer always exceeded the plasma concentrations of the S(+)-enantiomer, $AUC_{0-\infty}$ of the R(-)-enantiomer was larger and thus Cl_T and aV_D were found to be smaller for the R(-)-enantiomer. Twenty-four hour urinary recovery of unchanged drug, following the first-dose, was 33.6 and 42.3 % of the R(-)-enantiomer and 22.5 and 29.2 % of the S(+)-enantiomer for the 0.5 and 1 g dose, respectively. The relative urinary excretion of the R(-)-enantiomer was thus 59.8 and 58.7 % and for the S(+)-enantiomer 40.2 and 41.3 %. Since $AUC_{0-\infty}$ doubled, when comparing the obtained values after the 0.5 g and 1 g doses, and since other pharmacokinetic parameters, such as aV_D and Cl_T were not changed, a dose-linear pharmacokinetic relationship is indicated.</p>
21. Safety results	Not applicable.
22. Conclusion	The outlined GC-MS-COMP method has made it possible to simultaneously determine the R(-)- and S(+)-enantiomers of γ -vinyl

000089

	<p>GABA in body fluids after oral administration of the racemic mixture. The results demonstrate that the enantiomers exhibit different pharmacokinetics in human volunteers. Since only one enantiomer, S(+)-γ-vinyl GABA, is an active GABA-transaminase inhibitor, the results are of clinical importance.</p>
--	---

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

_____ (signature)
_____ (full name)



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
2. Заявник	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН ФРАНЦІЯ
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетика R(-) та S(+) енантіомерів γ -вініл-ГАМК після перорального прийому рацемічної суміші R,S- γ -вініл-ГАМК здоровими добровольцями. Протокол № 82-DL-09-ST.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата звіту 15 червня 1982 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 4 здорових добровольці. Фактично: 4 здорових добровольці.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити фармакокінетику R(-) та S(+) енантіомерів γ -вініл-ГАМК після повторного перорального застосування рацемічної суміші здоровими добровольцями.
11. Дизайн клінічного випробування	Здоровим добровольцям чоловічої статі призначали перорально рацемічний R,S- γ -вініл ГАМК (вігабатрин). Дози становили 0,5 г або 1 г. Після першого прийому збирали сечу протягом 24 годин. Другу дозу γ -вініл ГАМК приймали через 24 години, а надалі – з третьої до шостої дози кожні 12 год. Після останньої дози відбирали зразки крові через 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 год після прийому і знову збирали добову сечу. Сечу та зразки плазми крові аналізували на R(-)- та S(+)-енантіомери γ -вініл ГАМК за допомогою комбінованого методу газової хроматографії/мас-спектрометрії (GC-MS-COMP).
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої статі, які підписали інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	R,S- γ -вініл ГАМК (вігабатрин) постачався у формі твердих желатинових капсул, що містять 250 мг препарату. Дозування: одноразова пероральна доза, 0,5 г або 1 г.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	Не застосовне.
16. Критерії оцінки ефективності	Аналіз фармакокінетики

	<p>Зниження концентрацій у плазмі крові аналізували за допомогою аналізу лінійної регресії, розглядаючи часові точки приблизно від 0,5 до 3 год як першу фазу розпаду, в результаті чого отримували показник $t_{1/2\alpha}$. Часові точки приблизно від 4 до 12 год розглядалися як друга фаза, в результаті чого отримували $t_{1/2\beta}$.</p> <p>Були розраховані такі параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> - окремі періоди напіввиведення; - площа під кривою концентрації в плазмі крові, екстрапольована до нескінченності ($AUC_{0-\infty}$); - загальний кліренс (Cl_T); - видимий об'єм розподілу (aV_D).
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовне
18. Статистичні методи	Не застосовне.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усі добровольці були чоловічої статі віком від 25 до 32 років.
20. Результати ефективності	<p>Результати аналізу фармакокінетики</p> <p>Максимальні концентрації у плазмі крові двох енантіомерів при застосуванні обох доз досягалися у всіх випадках протягом 1 години після прийому останньої дози. Максимальні концентрації R(-)-енантіомера γ-вініл ГАМК у плазмі крові значно перевищували відповідні концентрації S(+)-енантіомера з приблизним співвідношенням 2:1 R відносно S-енантіомера. Після максимальних значень спостерігалось двофазне зниження концентрацій в плазмі крові обох енантіомерів. Періоди напіввиведення з плазми крові для R(-)-енантіомера становили $t_{1/2\alpha} = 1,60$ та $1,76$ год; $t_{1/2\beta} = 6,09$ і $5,46$ год при режимі дозування $0,5$ г і 1 г відповідно. Відповідні періоди напіввиведення S(+)-енантіомера становили $t_{1/2\alpha} = 4,02$ і $3,38$ год; $t_{1/2\beta} = 6,03$ і $5,56$ год. Оскільки концентрації R(-)-енантіомера в плазмі крові завжди перевищували концентрації S(+)-енантіомера, значення $AUC_{0-\infty}$ R(-)-енантіомера було більшим, і, таким чином, Cl_T і aV_D були меншими для R(-)-енантіомера. Добове виведення незміненого препарату із сечею після першої дози становило $33,6$ та $42,3$ % для R(-)-енантіомера та $22,5$ і $29,2$ % для S(+)-енантіомера при застосуванні дози $0,5$ г та 1 г відповідно. Таким чином, відносна екскреція R(-)-енантіомера з сечею становила $59,8$ та $58,7$ %, а S(+)-енантіомера – $40,2$ та $41,3$ %. Оскільки при порівнянні значень, отриманих після прийому $0,5$ г і 1 г, $AUC_{0-\infty}$ збільшилася вдвічі, а інші фармакокінетичні параметри, такі як aV_D і Cl_T, не змінилися, можна говорити про лінійну залежність фармакокінетики від дози.</p>
21. Результати безпеки	Не застосовне.
22. Висновок (заключення)	Описаний метод GC-MS-COMP дозволив одночасно визначити R(-)- і S(+)-енантіомери γ -вініл ГАМК в рідинах організму після перорального прийому рацемічної суміші. Результати демонструють, що енантіомери мають різну фармакокінетику у добровольців. Оскільки лише один енантіомер, S(+) γ -вініл

000092

	ГАМК, є активним інгібітором ГАМК-трансамінази, результати мають клінічне значення.
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) _____



_____ (підпис) _____

РЕГІСТРАЦІЙНИЙ ЦЕНТР

НІКО

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg film coated tablets
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	Suboccipital cerebrospinal fluid concentrations of vigabatrin in patients with epilepsy (protocol 84-L-41-ST).
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From February 1981 To September 1984
8. Countries where the clinical trial was conducted	Netherlands
9. Number of study participants	Planned: 6 patients Actual: 6 patients
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To determine the suboccipital cerebrospinal fluid (CSF) concentrations of vigabatrin following chronic administration of different doses of the drug to epileptic patients.
11. Design of the clinical trial	Single-blind multiple dose study
12. Main inclusion criteria	Consenting adult epileptic patients know to respond to treatment with orally administered vigabatrin
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vigabatrin 250 mg capsules Oral administration (fasted), twice a day Dosage: 1, 1.5, 2, 3, 4 and 4.5 g/d Patient were followed for 158 to 188 weeks on chronic vigabatrin therapy.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Antiepilepsy medications: acetazolamide, carbamazepine, clobazam, clonazepam, diazepam, ethosuximide, methsuximide, primidone, sodium valproate
16. Efficacy evaluation criteria	CSF concentrations of vigabatrin
17. Safety evaluation criteria	A physical examination, hematology, serum, urine, electrocardiogram, electroencephalogram.
18. Statistical methods	Descriptive statistics were used.

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	6 epilepsy patients – 4 males and 2 females between ages of 25 and 59 years																												
20. Efficacy results	<p>Oral administration of vigabatrin resulted in linear dose-dependent increase in the suboccipital CSF concentrations of the drug. CSF concentrations of vigabatrin ranged from 0.24 nMol/ml following 1 g/d to 10.82 nMol/ml following 4.5 g/d, the highest dose administered. The means and ranges associated with each dose of vigabatrin are presented in table below.</p> <p>Mean and range of CSF concentrations of vigabatrin at selected doses</p> <table border="1" data-bbox="608 680 1447 994"> <thead> <tr> <th>Dose of vigabatrin (g/d)</th> <th>N</th> <th>Mean CSF concentration (nMol/ml)</th> <th>Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>6</td> <td>1.41</td> <td>0.24-2.52</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>2</td> <td>3.7</td> <td>3.1-4.3</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>4</td> <td>4.68</td> <td>2.8-7.4</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>5</td> <td>7.88</td> <td>5.7-9.73</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1</td> <td>9.45</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4.5</td> <td>1</td> <td>10.82</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Dose of vigabatrin (g/d)	N	Mean CSF concentration (nMol/ml)	Range	1	6	1.41	0.24-2.52	1.5	2	3.7	3.1-4.3	2	4	4.68	2.8-7.4	3	5	7.88	5.7-9.73	4	1	9.45	-	4.5	1	10.82	-
Dose of vigabatrin (g/d)	N	Mean CSF concentration (nMol/ml)	Range																										
1	6	1.41	0.24-2.52																										
1.5	2	3.7	3.1-4.3																										
2	4	4.68	2.8-7.4																										
3	5	7.88	5.7-9.73																										
4	1	9.45	-																										
4.5	1	10.82	-																										
21. Safety results	<p>Chronic vigabatrin treatment was well tolerated. No adverse reactions were reported during the final year of treatment.</p> <p>No clinically significant changes in blood pressure, pulse rate, body weight or rectal temperature were observed. Similarly, no changes in electrocardiographic or electroencephalographic tracing were noted.</p> <p>No clinically significant alterations were observed in hematologic, biochemical or urinary studies, and the results of neurological and ophthalmological examinations remained within normal limits for all patients.</p>																												
22. Conclusion	<p>Chronic oral administration of 1, 1.5, 2, 3, 4 and 4.5 g/d vigabatrin to 6 adult epileptic patients resulted in linear dose-dependent increases in suboccipital CSF concentrations of the compound.</p> <p>A maximal concentration of 10.82 nMol/ml was observed following the highest dose of 4.5 g/d vigabatrin with the minimal concentration being 0.24 nMol/ml after 1 g/d.</p> <p>Chronic administration of vigabatrin for up to 188 weeks was well tolerated with no changes observed in any of the clinical or biochemical examinations conducted.</p>																												

Applicant (Marketing
Authorization Holder)

КЕРІВНИК САНІТАРНО-РЕГУЛЯТОРНОЇ СЛУЖБИ
УКРАЇНИ
ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 35040023

(signature) _____

(full name) _____

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН ФРАНЦІЯ
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Концентрації вігабатрину у спинномозковій рідині, отриманій шляхом субокципітальної пункції, у пацієнтів з епілепсією (протокол 84-L-41-ST).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 лютого 1981 року По вересень 1984 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Нідерланди
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 6 пацієнтів Фактична: 6 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити концентрації вігабатрину у спинномозковій рідині, отриманій шляхом субокципітальної пункції (субокципітальна СМР), після тривалого застосування різних доз препарату пацієнтам з епілепсією.
11. Дизайн клінічного випробування	Просте сліпе дослідження багаторазових доз
12. Основні критерії включення	Дорослі пацієнти з епілепсією, які надали інформовану згоду, з відомою відповіддю на пероральне застосування вігабатрину.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вігабатрин, капсули по 250 мг Пероральне застосування (натще), два рази на добу. Дози: 1, 1,5, 2, 3, 4 та 4,5 г/добу. Пацієнти спостерігалися протягом 158–188 тижнів тривалої терапії вігабатрином.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Протиепілептичні препарати: ацетазоламід, карбамазепін, клобазам, клоназепам, діазепам, етосуксимід, метсуксимід, примідон, натрію вальпроат.
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрації вігабатрину у СМР.

17. Критерії оцінки безпеки	Фізикальне обстеження, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі, ЕКГ, ЕЕГ.																												
18. Статистичні методи	Застосовувалися методи описової статистики.																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	6 пацієнтів з епілепсією – 4 чоловіки та 2 жінки, віком від 25 до 59 років.																												
20. Результати ефективності	<p>Пероральне застосування вігабатрину призводило до лінійного дозозалежного зростання концентрацій препарату в субокципітальній СМР. Концентрації вігабатрину в СМР були в діапазоні від 0,24 нмоль/мл при дозуванні 1 г/добу до 10,82 нмоль/мл при дозуванні 4,5 г/добу (найвища застосовувана доза). Середні значення та діапазон концентрацій для кожної дози вігабатрину представлені у таблиці нижче.</p> <p>Середні значення та діапазон концентрацій вігабатрину в СМР при вибраних дозах</p> <table border="1" data-bbox="595 869 1425 1249"> <thead> <tr> <th>Доза вігабатрину (г/добу)</th> <th>N</th> <th>Середнє значення концентрації у СМР (нмоль/мл)</th> <th>Діапазон</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>6</td> <td>1,41</td> <td>0,24-2,52</td> </tr> <tr> <td>1,5</td> <td>2</td> <td>3,7</td> <td>3,1-4,3</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>4</td> <td>4,68</td> <td>2,8-7,4</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>5</td> <td>7,88</td> <td>5,7-9,73</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1</td> <td>9,45</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4,5</td> <td>1</td> <td>10,82</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Доза вігабатрину (г/добу)	N	Середнє значення концентрації у СМР (нмоль/мл)	Діапазон	1	6	1,41	0,24-2,52	1,5	2	3,7	3,1-4,3	2	4	4,68	2,8-7,4	3	5	7,88	5,7-9,73	4	1	9,45	-	4,5	1	10,82	-
Доза вігабатрину (г/добу)	N	Середнє значення концентрації у СМР (нмоль/мл)	Діапазон																										
1	6	1,41	0,24-2,52																										
1,5	2	3,7	3,1-4,3																										
2	4	4,68	2,8-7,4																										
3	5	7,88	5,7-9,73																										
4	1	9,45	-																										
4,5	1	10,82	-																										
21. Результати безпеки	<p>Тривале лікування вігабатрином добре переносилося. Протягом останнього року лікування про побічні реакції не повідомлялося. Не спостерігалось клінічно значущих змін артеріального тиску, частоти пульсу, маси тіла чи ректальної температури. Також не виявлені зміни в результатах ЕКГ та ЕЕГ.</p> <p>Не спостерігалось клінічно значущих відхилень у результатах загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі, а також в результатах неврологічного та офтальмологічного обстежень, які були в межах норми у всіх пацієнтів.</p>																												
22. Висновок (заключення)	<p>Тривале пероральне застосування вігабатрину в дозах 1, 1,5, 2, 3, 4 та 4,5 г/добу 6 дорослим пацієнтам з епілепсією призводило до лінійного дозозалежного зростання концентрацій препарату в субокципітальній СМР.</p> <p>Максимальна концентрація 10,82 нмоль/мл спостерігалася при застосуванні вігабатрину в найвищій дозі 4,5 г/добу, мінімальна концентрація 0,24 нмоль/мл – при застосуванні препарату в дозі 1 г/добу.</p>																												

000097

	Тривале застосування вігabatрину впродовж періоду до 188 тижнів добре переносилося без спостережуваних відхилень у результатах проведених клінічних та біохімічних обстежень.
--	---

Заявник (Власник
реєстраційного
посвідчення)

_____ (підпис) 3
_____ (П.І.Б.)
КЕР. В. П. РИКАВЕНКО
РЕГУЛЯТОР АВЕНТІСТА
НІКОЛАЄВ
Ветеринарний
код 33648623
Україна
Торговельно-промислова компанія з обмеженою відповідальністю

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg film coated tablets
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 effects of a single dose of vigabatrin on the CSF concentrations of total and free GABA, homocarnosine, 5-HIAA and HVA in epileptic patients with serial lumbar punctures (protocol 097-319).
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From June, 09 1985 To December, 4 1985
8. Countries where the clinical trial was conducted	Sweden
9. Number of study participants	Planned: 11 patients Actual: 11 patients
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To explore, in epileptics, the duration of the effect of a single dose of vigabatrin on CSF biochemistry as well as clinical effects on the frequency and durations of the epileptic phenomena.
11. Design of the clinical trial	Open-label, single-arm, single-dose study with a 7 day observation period
12. Main inclusion criteria	All patients were to be well known to the clinic and be suffering from drug-refractory partial seizures with a mean frequency of at least 4 seizures/month. They were to be currently on at least one, but not more than two, other antiepileptic drugs, and have been fully investigated for their epilepsy and either to have been unfit for neurosurgery, or already to have had neurosurgery for their epilepsy.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vigabatrin powder in 500 mg sachet Oral administration 50 mg/kg (actual dose varied from 45.5 mg/kg to 54.7 mg/kg, mean 45.5 mg/kg).
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	At least one, but not more than two, other antiepileptic drugs

16. Efficacy evaluation criteria	<p>Biochemical markers of GABA-T (GABA-transaminase) inhibition: total GABA, free GABA, homocarnosine, homovanillic acid (HVA), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA).</p> <p>The efficacy of the therapy was measured by the keeping of a seizure calendar by each patient, in which were recorded the date and type of each seizure (with or without loss of consciousness and generalization).</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Adverse reactions and new clinical events were to be noted daily. Each patient was questioned as to subjective complains, and these were notes on the case record forms.</p>
18. Statistical methods	<p>The statistical analysis of CSF concentrations of total GABA, free GABA, homocarnosine, 5-HIAA and HVA was approached by examining the data of only those patients for whom all data points were available. The changes across time were analyzed using a repeated measures analysis of variance. If overall test was statistically significant (i.e. $p < 0.05$), contrasts were made between control values and all subsequent time points. Bonferroni's correction was used to maintain an error rate of $\alpha \leq 0.05$ throughout the study.</p> <p>The relationships between total GABA and 5-HIAA and between total GABA and HVA were examined using linear regression analysis.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Male - 6, female - 5. Age (years): 21 to 46 Body weight (kg): 50.0 to 85.0</p>
20. Efficacy results	<p><u>Pharmacokinetic</u></p> <p>Vigabatrin was rapidly absorbed following oral administration. The peak concentration (C_{max}) had already been reached at 1 h in all patients except patient 9 who had a C_{max} at 3 h. C_{max} values ranged from 323 to 866 nmol/ml. Thereafter, blood concentrations declined with terminal half-lives ($t_{1/2}$) which ranged from 4.0 to 5.1 h. The mean $t_{1/2}$ was 4.5 ± 0.3 h and the mean $AUC_{0-\infty}$ was calculated to be 181.5 ± 31.3 $\mu\text{mol/ml/min}$. The extrapolated portions of the AUC contributed between 1.7 and 4.9% to the $AUC_{0-\infty}$. Total clearance (Cl_T) varied between 1.61 and 2.97 ml/min/kg with a mean 2.20 ± 0.39 ml/min/kg. The apparent volume of distribution (aV_D) varied between 0.56 and 1.15 l/kg/ with a mean of 0.85 ± 0.16 l/kg.</p> <p><u>Vigabatrin and biochemical markers in the CSF</u></p> <p>Penetration of vigabatrin into the CSF was also quite with CSF concentrations at 6 h post-dose corresponding to $9.3 \pm 2.6\%$ of the blood concentrations (range = 5.0 - 13.2%). The CSF vigabatrin concentrations at 24 h corresponded to $11.9 \pm 5.6\%$ of the blood concentrations (range = 6.5 - 25.1%). CSF concentrations were below the detection limit of 0.10 nmol/ml for all patients at 72, 120 and 168 h post-dose. If one assumes a log-linear decrease in CSF vigabatrin concentrations between 6 h and 24 h similar to that in blood one can approximate the $t_{1/2}$ of vigabatrin in CSF to be on the order of 6.5 h.</p>

Although vigabatrin concentrations in the CSF of all patients were on the order of 10 nmol/ml at 6 h, not all patients exhibited increases in total GABA, free GABA or homocarnosine at this time. At this time patients 1, 4, 8, 9 and 11 exhibited increases in CSF total GABA concentrations of greater than 30% whereas the remaining 6 patients had increases ranging between -1 and 12%. In the latter patients total GABA concentrations increased only after 24 or even 72 h following vigabatrin administration. The GABA concentrations remained above the predose levels in most patients for the duration of the week following vigabatrin administration with the exception of Patient 6 where they returned to predose levels. Maximum concentrations were achieved between 24 and 168 h and varied between 125 and 234% of the predose concentrations. In most cases, the changes in total GABA concentrations were paralleled by those of homocarnosine, but this was not always the case with free GABA. Mean values were calculated for the 7 patients for which complete results were available. The changes in all three biochemical measurements were significant over the course of the study. The increase in total GABA reached statistical significance already by 6 h post-dose and remained so till 120 h. Similarly, homocarnosine concentrations were increased significantly at 6 h, but by 120 h they had decreased towards predrug levels and were no longer significantly different. Free GABA concentrations, on the other hand, were only significantly elevated at 72 and 120 h.

All patients exhibited increases in CSF 5-HIAA and HVA during the 7 days following vigabatrin administration although both the time of onset and magnitude of the increases varied from patient to patient. Maximum increase in 5-HIAA ranged from 124 to 577% of the predose levels while maximum increases in HVA ranged from 168 to 616%. For both acids the maximum concentrations were attained between 24 and 168 h for all patients. The maximum increase for HVA was always larger than that for 5-HIAA. The changes in both 5-HIAA and HVA were significant different over the course of the study. 5-HIAA concentrations were significantly different from the predose values at 72 and 120 h while HVA concentrations were significantly different at 72, 120 and 168 h.

Similarities between some of the profiles of total GABA concentrations and 5-HIAA and HVA concentrations led to examine possible relationship between these parameters. The relationships between total GABA and 5-HIAA and between total GABA and HVA were examined using linear regression analysis. A linear relationship was found between the change in total GABA concentrations and changes in both 5-HIAA and HVA concentrations. Changes in total GABA were predictive of the changes in 5-HIAA ($p < 0.001$) and HVA ($p < 0.001$). The correlation coefficients were 0.65 and 0.82, respectively. A linear was also found between HVA and 5-HIAA ($p < 0.001$, $r = 0.72$). Correlations between both HVA and 5-HIAA and

	homocarnosine and between both HVA and 5-HIAA and free GABA were less impressive.
21. Safety results	<p>No significant effect of this single dose of vigabatrin was seen during the seven day observation period of this study on seizure frequency.</p> <p>Two patients (Nos 9 and 10) complained of post-lumbar puncture headache after having insisted on going home for a few hours for personal reasons.</p> <p>The headaches were treated successfully by titling the head downwards while in the prone position for two to three hours, along with extra hydration. No other adverse effects were noted.</p>
22. Conclusion	<p>The results of the present study suggest that the effect of the administration of a single dose of vigabatrin may have effects of long durations. Assuming that the anti-epileptic activity of the drug is related to the elevations in brain GABA concentrations suggested by the measurement of CSF concentrations, it may be possible to administer the drug less frequently than the currently used dosing of once or twice daily. Clinical trials in epileptic patients using less frequent dosing schedules are now in progress to test this hypothesis.</p>

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


 _____ (signature) 3
 _____ (full name)


Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
2. Заявник	ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН ФРАНЦІЯ
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив одноразової дози вігабатрину на концентрації у СМР загальної та вільної ГАМК, гомокарнозину, 5-ГІОК та ГВК у пацієнтів з епілепсією після серії люмбальних пункцій (протокол 097-319).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 09 червня 1985 року По 04 грудня 1985 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швеція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 11 пацієнтів. Фактична: 11 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Вивчити у пацієнтів з епілепсією тривалість ефекту одноразової дози вігабатрину на біохімічні показники СМР, а також клінічні ефекти на частоту та тривалість епілептичних проявів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, з однією групою, однодозове дослідження із 7-денним періодом спостереження
12. Основні критерії включення	Усі пацієнти з відомим захворюванням на епілепсію з рефрактерними до медикаментозного лікування парціальними нападами із середньою частотою щонайменше 4 напади/місяць. Поточне лікування принаймні одним, але не більше ніж двома іншими протиепілептичними препаратами. Пацієнти повинні бути повністю обстеженими з приводу епілепсії та не повинні бути кандидатами для нейрохірургічного втручання або вже перенести нейрохірургічне втручання з приводу епілепсії.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вігабатрин, порошок в саше по 500 мг. Пероральне застосування. 50 мг/кг (фактична доза варіювала від 45,5 мг/кг до 54,7 мг/кг, середня – 45,5 мг/кг).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.

15. Супутня терапія	Принаймні один, але не більше двох інших протиепілептичних препаратів.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біохімічні маркери пригнічення ГАМК-Т (трансамінази ГАМК): загальна ГАМК, вільна ГАМК, гомокарнозин, гомовалінова кислота (ГВК), 5-гідроксиіндолоцтова кислота (5-ГІОК).</p> <p>Ефективність терапії визначалася шляхом ведення щоденника нападів кожним пацієнтом, в якому вони фіксували дату та тип кожного нападу (з або без втрати усвідомлення та генералізації).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції та нові клінічні явища повинні були фіксуватися щоденно. Проводилося опитування кожного пацієнта на предмет суб'єктивних скарг, результати заносилися в індивідуальну реєстраційну картку.
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз концентрацій у СМР загальної ГАМК, вільної ГАМК, гомокарнозину, 5-ГІОК та ГВК виконувався тільки у тих пацієнтів, у яких були наявні всі дані. Зміни в часі аналізували за допомогою дисперсійного аналізу повторних вимірювань. Якщо загальний тест був статистично значущим (тобто $p < 0,05$), робили контрасти між контрольними значеннями та всіма наступними часовими точками. Використовувалось коригування Бонфероні, щоб підтримувати рівень похибки $\alpha \leq 0,05$ протягом усього дослідження.</p> <p>Взаємозв'язки між загальною ГАМК і 5-ГІОК та між загальною ГАМК і ГВК були досліджені за допомогою аналізу лінійної регресії.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Чоловіки - 6, жінки - 5.</p> <p>Вік (років): 21–46.</p> <p>Маса тіла (кг): 50,0–85,0.</p>
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <p>Вігабатрин швидко всмоктувався після перорального застосування. Максимальна концентрація (C_{max}) досягалася вже через 1 год у всіх пацієнтів, за винятком пацієнта 9, у якого C_{max} спостерігалася через 3 год. Значення C_{max} варіювали від 323 до 866 нмоль/мл. У подальшому концентрації в крові знижувалися зі значеннями періоду напіввиведення у термінальній фазі ($t_{1/2}$) від 4,0 до 5,1 год. Середнє значення $t_{1/2}$ становило $4,5 \pm 0,3$ год. Розраховане середнє значення AUC_{0-Inf} становило $181,5 \pm 31,3$ мкмоль/мл/хв. Екстрапольовані частини AUC становили від 1,7 до 4,9 % від AUC_{0-Inf}. Загальний кліренс (Cl_T) варіював від 1,61 до 2,97 мл/хв/кг із середнім значенням $2,20 \pm 0,39$ мл/хв/кг. Видимий об'єм розподілу (aV_D) варіював від 0,56 до 1,15 м/кг із середнім значенням $0,85 \pm 0,16$ л/кг.</p> <p><u>Вігабатрин та біохімічні маркери у СМР</u></p> <p>Проникнення вігабатрину в СМР також було достатньо високим, його концентрації у СМР через 6 год після дозування становили</p>

9,3 ± 2,6 % концентрації у крові (діапазон = 5,0–13,2 %). Через 24 год концентрації вігабатрину в СМР становили 11,9 ± 5,6 % концентрації у крові (діапазон = 6,5–25,1 %). У всіх пацієнтів концентрації в СМР були нижче межі виявлення (0,10 нмоль/мл) через 72, 120 та 168 год після дозування. Якщо припустити лог-лінійне зниження концентрації вігабатрину в СМР між 6 і 24 год, подібне до такого у крові, можна приблизно оцінити, що $t_{1/2}$ вігабатрину із СМР буде приблизно 6,5 год.

Хоча концентрації вігабатрину в СМР у всіх пацієнтів були на рівні 10 нмоль/мл через 6 год, не у всіх пацієнтів на цей момент часу спостерігалось зростання рівнів загальної ГАМК, вільної ГАМК або гомокарнозину. У цій часовій точці у пацієнтів 1, 4, 8, 9 та 11 спостерігалось підвищення у СМР концентрації загальної ГАМК більше ніж на 30 %, тоді як у решти 6 пацієнтів збільшення концентрації становило від -1 до 12 %. У останніх пацієнтів концентрації загальної ГАМК збільшилися тільки через 24 та навіть 72 год після застосування вігабатрину. Концентрації загальної ГАМК залишалися вищими за рівні перед дозуванням майже у всіх пацієнтів упродовж 1 тижня після застосування вігабатрину за винятком пацієнта 6, у якого концентрація загальної ГАМК знизилася до рівнів перед дозуванням. Максимальні концентрації досягалися між 24 та 168 год та становили від 125 до 234 % від концентрацій до дозування. У більшості випадків концентрації загальної ГАМК змінювалися паралельно з концентраціями гомокарнозину, але не завжди щодо вільної ГАМК. Середні величини були розраховані для 7 пацієнтів, для яких були наявні всі результати. Зміни в усіх трьох біохімічних вимірюваннях були значущими протягом періоду дослідження. Підвищення рівнів загальної ГАМК було значущим вже через 6 год після дозування та залишалось таким до 120 год. Подібним чином, значуще підвищення концентрацій гомокарнозину спостерігалось через 6 год, але до 120 год спостерігалось зниження ближче до рівнів перед дозуванням і більше значуще не відрізнялося. З іншого боку, значуще збільшення концентрацій вільної ГАМК спостерігалось через 72 та 120 год.

У всіх пацієнтів спостерігалось підвищення у СМР концентрацій 5-ГІОК та ГВК протягом 7 днів після застосування вігабатрину, хоча час початку та величина підвищення варіювали від пацієнта до пацієнта. Максимальне підвищення 5-ГІОК становило від 124 до 577 % від рівнів перед дозуванням, тоді як для ГВК максимальне підвищення рівнів становило від 168 до 616 %. Для обох кислот максимальні концентрації були отримані у період від 24 до 168 год для всіх пацієнтів. Максимальне зростання рівня для ГВК майже завжди було більшим, ніж для 5-ГІОК. Зміни для обох маркерів, 5-ГІОК та ГВК, істотно відрізнялися протягом

	<p>дослідження. Концентрації 5-ГІОК суттєво відрізнялися від концентрацій перед дозуванням через 72 та 120 год, тоді як концентрації ГВК суттєво відрізнялися через 72, 120 та 168 год.</p> <p>Подібність між деякими профілями концентрацій загальної ГАМК та концентраціями 5-ГІОК і ГВК спонукали до вивчення можливого взаємозв'язку між цими показниками. Взаємозв'язок між загальною ГАМК і 5-ГІОК та між загальною ГАМК і ГВК вивчався з використанням аналізу лінійної регресії. Встановлено лінійну залежність між зміною концентрацій загальної ГАМК та змінами концентрацій 5-ГІОК і ГВК. Зміни концентрацій загальної ГАМК передбачали зміни концентрацій 5-ГІОК ($p < 0,001$) і ГВК ($p < 0,001$). Коефіцієнти кореляції становили 0,65 та 0,82 відповідно. Також було виявлено лінійну залежність між ГВК та 5-ГІОК ($p < 0,001$, $r = 0,72$). Менш вираженим був взаємозв'язок між ГВК і 5-ГІОК та гомокарнозином, а також між ГВК і 5-ГІОК та вільною ГАМК.</p>
21. Результати безпеки	<p>Протягом семиденного періоду спостереження в цьому дослідженні не було виявлено значущого впливу цієї одноразової дози вігабатрину на частоту нападів</p> <p>Два пацієнти (№ 9 і 10) скаржилися на головний біль після люмбальної пункції після того, як вони наполягали, щоб піти додому на кілька годин з особистих причин.</p> <p>Лікування головного болю було успішним шляхом нахилення голови вниз у положенні лежачи протягом двох-трьох годин, а також додаткової гідратації. Інших побічних ефектів не спостерігалися.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати цього дослідження свідчать, що ефект від введення одноразової дози вігабатрину може бути тривалим. Якщо припустити, що протиепілептична активність препарату пов'язана з підвищенням концентрації ГАМК у мозку, про що свідчать вимірювані концентрації у СМР, можливо, препарат можна буде вводити рідше, ніж дозування один або два рази на добу, що застосовуються на поточний час. Для перевірки цієї гіпотези зараз проводяться клінічні дослідження за участю з епілепсією з використанням менш частого дозування.</p>

Заявник (Власик
реєстраційного
посвідчення)



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg film coated tablets
2. Applicant	Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine
3. Manufacturer	PATHEON FRANCE
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Pharmacokinetics of the Enantiomers of Vigabatrin in infants and children of the racemate. Protocol No. 097-332.5.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From September 1988 to May 1989
8. Countries where the clinical trial was conducted	France
9. Number of study participants	Planned: 12 subjects. Actual: 12 subjects (6 infants and 6 children).
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	1. To determine the pharmacokinetics of the R(-) and S(+) enantiomers after a single oral dose of racemic vigabatrin in infants and children. 2. To determine the pharmacokinetics of the enantiomers in infants and children after a multiple oral doses of racemic vigabatrin.
11. Design of the clinical trial	Drug was administered as a single oral dose of 50 mg/kg added to the already established therapeutic regimen. 24 hours after the single dose, treatment with racemic vigabatrin was continued as 50 mg/kg twice a day. Venous blood samples were drawn before the first dose and at 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12 and 24 hours after the dose. Additional samples were drawn before and 1 hour after the morning dose for 5 days during chronic treatment. Concentrations of enantiomers were measured by a gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) method.
12. Main inclusion criteria	Infants and children with refractory epilepsy. All of the patients were recruited in an open study of the efficacy and safety of vigabatrin in children with refractory epilepsy.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Name: Vigabatrin. Dosage: single oral dose of 50 mg/kg. Repeated doses of 50 mg/kg twice daily were given thereafter.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.

15. Concomitant therapy	All patients were concurrently treated with 1-3 other anti-epileptic drugs, namely carbamazepine, clobazam, phenytoin, phenobarbital, and valproate. The drugs were kept constant throughout the pharmacokinetic study.
16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacokinetic parameters were calculated using non-compartmental techniques. For each enantiomer time to peak (T_{max}), maximum concentration (C_{max}), - area under the concentration-time curve (AUC), half-life ($t_{1/2}$), apparent total plasma clearance (Cl/F) and apparent volume of distribution were calculated.
17. Safety evaluation criteria	Not applicable.
18. Statistical methods	One-way analysis of variance for paired values (the two enantiomers) was used to compare the pharmacokinetic parameters in two groups of patients. A two-way analysis of variance for paired values (the times during chronic administration) was used to compare the values of C_{min} and Cl (h) over 5 days for each enantiomer. The relation between the different kinetic parameters and age was studied by linear regression.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Group 1 (6 infants): 1 female and 5 male, aged 5 months to 2 years (mean 12.5 months). Group 2 (6 children): 2 female and 4 male, aged 3 to 14 years (mean 3.7 year).
20. Efficacy results	Pharmacokinetic Results AUCs for the R(-)-enantiomer were slightly higher than the corresponding AUC for the S(+)-enantiomer. The elimination $t_{1/2}$ averaged between 2.87 and 5.68 hr for both enantiomers of vigabatrin in both infants and children. These elimination $t_{1/2}$ were considerably shorter than in adults. Calculated volume of distribution ranged between 2.01 and 4.63 L/kg. Plasma concentration measurements during chronic administration showed no accumulation of either enantiomer.
21. Safety results	Not applicable.
22. Conclusion	This study suggests age has little influence on the pharmacokinetics of vigabatrin.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 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	Фармакокінетика енантиомерів рацемату вігабатрину у немовлят та дітей. Протокол № 097-332.5.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 вересня 1988 р. до травня 1989 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 12 пацієнтів. Фактично: 12 пацієнтів (6 немовлят і 6 дітей).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Визначити фармакокінетику R(-) та S(+) енантиомерів у немовлят і дітей після перорального прийому одноразової дози рацемічної форми вігабатрину. 2. Визначити фармакокінетику енантиомерів у немовлят і дітей після багаторазового перорального прийому рацемічної форми вігабатрину.
11. Дизайн клінічного випробування	Препарат призначали у вигляді одноразової пероральної дози 50 мг/кг, що додавалася до вже встановленої схеми терапії. Через 24 години після прийому одноразової дози лікування рацемічною формою вігабатрину продовжували дозою 50 мг/кг двічі на добу. Зразки венозної крові відбирали перед прийомом першої дози та через 0,5, 1, 2, 3, 6, 9, 12 та 24 години після прийому. Додаткові зразки відбирали до і через 1 годину після прийому ранкової дози протягом 5 днів під час тривалого лікування. Концентрації енантиомерів вимірювали методом газової хроматографії/мас-спектрометрії (GC/MS).
12. Основні критерії включення	Немовлята і діти з рефрактерною епілепсією. Усі пацієнти були включені до відкритого дослідження ефективності та безпеки вігабатрину у дітей з рефрактерною епілепсією.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: вігабатрин. Дозування: одноразова пероральна доза 50 мг/кг. Після цього призначали повторні дози 50 мг/кг двічі на добу.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	Усі пацієнти одночасно отримували 1–3 інші протиепілептичні препарати, а саме карбамазепін, клобазам, фенітоїн, фенобарбітал та вальпроат. Лікарські засоби не змінювалися протягом усього дослідження фармакокінетики.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри розраховували за допомогою некомпартментних методик. Для кожного енантіомеру розраховано час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}), максимальна концентрація (C_{max}), площа під кривою концентрація-час (AUC), період напіввиведення ($t_{1/2}$), видимий загальний кліренс з плазми крові (Cl/F) та видимий об'єм розподілу.
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовне
18. Статистичні методи	Для порівняння фармакокінетичних параметрів у двох групах пацієнтів використовували однофакторний дисперсійний аналіз для парних значень (два енантіомери). Двофакторний дисперсійний аналіз для парних значень (моменти часу протягом тривалого застосування) використовували для порівняння значень C_{min} і Cl (год) протягом 5 днів для кожного енантіомера. Зв'язок між різними кінетичними параметрами та віком досліджували за допомогою лінійної регресії.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Група 1 (6 немовлят): 1 пацієнт жіночої статі та 5 пацієнтів чоловічої статі віком від 5 місяців до 2 років (середнє значення 12,5 місяців). Група 2 (6 дітей): 2 пацієнти жіночої статі та 4 пацієнти чоловічої статі віком від 3 до 14 років (середнє значення 3,7 року).
20. Результати ефективності	Результати аналізу фармакокінетики AUC для R(-)-енантіомера була дещо більшою, ніж відповідна AUC для S(+)-енантіомера. Період напіввиведення $t_{1/2}$ для обох енантіомерів вігабатрину становив у середньому від 2,87 до 5,68 год і у немовлят, і у дітей. Ці періоди $t_{1/2}$ були значно коротшими, ніж у дорослих. Розрахований об'єм розподілу коливався у діапазоні від 2,01 до 4,63 л/кг. За показниками концентрації в плазмі крові під час тривалого застосування не продемонстровано накопичення жодного з енантіомерів.
21. Результати безпеки	Не застосовне.
22. Висновок (заклучення)	Результати даного дослідження свідчать, що вік чинить незначний вплив на фармакокінетику вігабатрину.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



(П.І.Б.)

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg film coated tablets
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 4 Period Crossover Study to Evaluate the Effects of Vigabatrin and Ethanol, Alone and in Combination on Psychometric Performance in Human Volunteers Protocol number: 097-WUK12
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	October 1990 to March 1991
8. Countries where the clinical trial was conducted	UK
9. Number of study participants	Planned: 12 subjects Actual: 12 subjects
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this randomized, double-blind, multiple dose, 4-period crossover study was to determine any possible psychometric interaction between sub-chronic doses of vigabatrin (1500 mg bd) and ethanol (0.6 g/kg) in 12 healthy, male volunteers. Concentrations of the vigabatrin in plasma were measured following dosing by HPLC, and ethanol was measured by gas chromatography.
11. Design of the clinical trial	Randomized, double-blind, multiple dose, 4-period crossover study. The study consisted of 4 study periods, each lasting 4 days. During each period, vigabatrin (3x500 mg bd) or placebo was given for 48 hr. During the 48 hr pre-treatment morning sessions the volunteers were restricted to the unit for 3 hr for observation. During the pre-treatment evening sessions, the volunteers returned to the unit for their evening dose of vigabatrin or placebo. On the third day after recording the baseline measurements, the volunteers received 1) vigabatrin (1500 mg) plus ethanol (0.6 g/kg); 2) vigabatrin (1500 mg) plus placebo ethanol; 3) placebo vigabatrin plus

	<p>ethanol (0.6 g/kg); or 4) placebo vigabatrin plus placebo ethanol. Each treatment was administered in a double-blind, randomized crossover manner.</p> <p>Vital signs were recorded 1, 2, 4, 8, 12 and 24 hr after dosing.</p> <p>Venous blood samples were taken immediately before the dose. Additional blood samples were taken at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, and 48 hr after dosing. The samples of blood were divided into two portions, 4 mL into fluoride/oxalate tubes for ethanol analysis and 6 mL into heparinised collection tubes for vigabatrin analysis. The plasma was separated and the samples were stored at -20°C until completion of the study and until analyzed. Vigabatrin was analyzed in plasma by a HPLC method, and ethanol was assayed by gas chromatography.</p>
12. Main inclusion criteria	The subjects were 12 healthy, adult, male volunteers. The subjects were deemed healthy based on medical histories, physical exam and clinical laboratory tests. The physical examination, hematology and clinical biochemical screens were repeated on completion of the study.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vigabatrin (3 x 500 mg) tablets Repeated oral administration Dose: 1.5 g
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Concomitant drug: Ethanol
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Pharmacokinetic Calculations</u></p> <p>For vigabatrin, area under the plasma concentration-time curves for 12 hr (AUC_{0-12}, $\mu\text{mol/L}\cdot\text{hr}$ and $AUC_{(0-\infty)}$) were calculated. Peak concentrations (C_{max}, nmol/mL) and time to peak (T_{max}, hr) were obtained. For ethanol, C_{max} and AUC values are in units of mmol/L and $\text{mml/L}\cdot\text{hr}$, respectively. Data are presented as mean and (SD).</p> <p><u>Psychological and Physiologic Evaluation</u></p> <p>Psychologic Tasks</p> <p>Saccadic Eye Movements</p> <p>Pharmacology-EEG</p>
17. Safety evaluation criteria	Clinical Evaluation for adverse events
18. Statistical methods	No description of the statistical methodology was given in the Project Report. None of the Appendixes were included in the manuscript.

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	12 healthy male subjects, the mean age of the subjects was 24.3 years (range: 20-37) and weight 81.4 kg (range: 55.3-112.3)
20. Efficacy results	<p><u>Pharmacokinetic Evaluation</u></p> <p>There were no statistically significant differences in C_{max}, T_{max}, $T_{1/2}$ elimination, or AUC_{1-12} of vigabatrin when given in combination with ethanol than when given alone. The T_{max} range was 0.5 to 2.0 hour when vigabatrin was administered alone but when vigabatrin was co-administered with ethanol the T_{max} range was 0.5 to 4.0 hour. This trend towards a slowing of absorption of vigabatrin by ethanol was anticipated because the latter is known to delay gastric emptying, especially when given in high concentration.</p> <p>There were no statistically significant differences in C_{max}, T_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of ethanol when given alone than when given in combination with vigabatrin.</p> <p>The pharmacokinetic data indicate that there is no interaction after sub-chronic dosing with vigabatrin and a single oral dose of ethanol.</p> <p><u>Psychological and Physiologic Evaluation</u></p> <p><u>Psychologic Tasks.</u> The only effect on mood was on hedonic tone which was largely due to the effect of ethanol. There was a suggestion that the combination with vigabatrin seemed to counteract the effect of ethanol alone.</p> <p>The effect of drug treatment on performance was restricted to the tapping task; all active treatments increased the inefficiency of performance. There did not appear to be an interaction between treatments since one did not make the activity of the other worse.</p> <p><u>Saccadic Eye Movements.</u> The dynamics of saccadic eye movement parameters were not affected after sub-chronic vigabatrin administration when compared with placebo. Ethanol alone and in combination with vigabatrin showed a suggestion of some impairment of peak velocity, peak and mean deceleration and of peak and mean acceleration, one hour after dosing.</p> <p><u>Pharmaco-EEG.</u> The statistical analysis did not reveal any consistent treatment effects across the channels or frequency bands. However, there was a trend towards the combination treatment producing a greater power.</p>
21. Safety results	At the post study medical examination, all subjects were well and there were no clinically significant differences in clinical laboratory or ECG parameters from pre-study measurements. Eleven of the 12 subjects

	<p>reported 21 adverse events, 9 of which occurred on the combination of vigabatrin and ethanol. Some of the adverse events (such as tired and lightheaded) were logged as two adverse events. Two of the adverse events occurred on placebo alone. None of the events were ascribed to be due to the treatment by the Clinical Investigator.</p>
22. Conclusion	<p>Vigabatrin alone and in combination with ethanol was well tolerated. Adverse events were reported by eleven subjects in the course of the study. Tiredness, drowsiness, lightheadedness and nausea were reported more frequently. None of these were severe in nature.</p> <p>Pharmacokinetic data indicate that there was no interaction following sub-chronic dosing with vigabatrin and a single oral dose of ethanol.</p> <p>There was no effect of the drug either alone or in combination on arousal and general activation dimensions of the mood test. The only effect on mood was on hedonic tone; this was largely due to the effect of ethanol. There was a suggestion that its combination with vigabatrin seemed to counteract the effect of ethanol alone. There was no effect of the drug alone or in combination on syntactic reasoning, but all the active treatments increased the inefficiency of tapping performance.</p> <p>Vigabatrin alone or in combination with ethanol showed no statistical significant effect on the dynamics of saccadic eye movement parameters or on EEG recordings.</p>

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	САБРИЛ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 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	Подвійне сліпе перехресне дослідження з 4 періодами для оцінки впливу вігабатрину та етанолу окремо та в комбінації на психометричні показники у добровольців Номер протоколу: 097-WUK12
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 жовтня 1990 року до березня 1991 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12 осіб Фактична: 12 осіб
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього рандомізованого подвійного сліпого перехресного дослідження з багаторазовими дозами та 4 періодами полягала в тому, щоб визначити будь-яку можливу психометричну взаємодію між субхронічними дозами вігабатрину (1500 мг двічі на добу) і етанолу (0,6 г/кг) у 12 здорових добровольців чоловічої статі. Концентрації вігабатрину в плазмі вимірювали після введення дози за допомогою методу ВЕРХ, а етанол вимірювали за допомогою газової хроматографії.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе перехресне дослідження з багаторазовими дозами та 4 періодами. Дослідження складалося з 4 періодів, кожен тривалістю 4 дні. У кожному періоді вігабатрин (3 x 500 мг двічі на добу) або плацебо застосовували протягом 48 годин. Протягом 48 годин під час ранкових сеансів перед лікуванням добровольці знаходилися у відділенні протягом 3 годин для спостереження. Під час вечірніх сеансів перед лікуванням добровольці поверталися до відділення

	<p>для отримання вечірньої дози вігabatрину або плацебо.</p> <p>На третій день після реєстрації вихідних показників добровольці отримували 1) вігabatрин (1500 мг) плюс етанол (0,6 г/кг); 2) вігabatрин (1500 мг) плюс плацебо етанолу; 3) плацебо вігabatрину плюс етанол (0,6 г/кг); або 4) плацебо вігabatрину плюс плацебо етанолу. Кожний варіант лікування проводився подвійним сліпим рандомізованим перехресним методом.</p> <p>Основні показники життєдіяльності реєструвалися через 1, 2, 4, 8, 12 і 24 години після введення дози.</p> <p>Зразки венозної крові брали безпосередньо перед введенням дози. Додаткові зразки крові брали через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 і 48 годин після введення дози. Зразки крові були розділені на дві порції: 4 мл у пробірці з фторидом/оксалатом для аналізу етанолу та 6 мл у пробірці з гепарином для проведення аналізу на вігabatрин. Плазму відокремлювали, зразки зберігали при -20°C до завершення дослідження і до проведення аналізу. Вігabatрин визначали в плазмі методом ВЕРХ, а етанол визначали методом газової хроматографії.</p>
12. Основні критерії включення	У дослідженні приймали участь 12 здорових дорослих добровольців чоловічої статі. На підставі анамнезу, фізичного огляду та клінічних лабораторних аналізів було визначено, що добровольці є здоровими. Фізикальний огляд, гематологічні та клінічні біохімічні аналізи були повторені після завершення дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вігabatрин (3 x 500 мг) таблетки Повторне пероральне введення Доза: 1,5 г
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Супутній препарат: етанол
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Фармакокінетичні розрахунки</u></p> <p>Для вігabatрину була розрахована площа під кривими плазматична концентрація-час за 12 годин (AUC_{0-12}, мкмоль/л*год і $\text{AUC}_{(0-\infty)}$). Були визначені максимальні концентрації (C_{max}, нмоль/мл) і час до максимальної концентрації (T_{max}, год.). Для етанолу значення C_{max} і AUC вказані в одиницях ммоль/л і ммоль/л*год відповідно. Дані представлені у вигляді середніх значень і (СВ).</p>

	<p><u>Психологічна і фізіологічна оцінка</u> Психологічні тести Сакадичні рухи очей Фармако-ЕЕГ</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна оцінка небажаних явищ
18. Статистичні методи	У проектному звіті опис статистичної методології не наводиться. Жодний додаток не був включений в комплект документів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	12 здорових добровольців чоловічої статі, середній вік добровольців становив 24,3 року (діапазон: 20-37), а маса тіла - 81,4 кг (діапазон: 55,3-112,3).
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакокінетична оцінка</u> Не спостерігалось статистично значущих відмінностей у показниках C_{max}, T_{max}, $T_{1/2}$ виведення або AUC_{0-12} вігабатрину при прийомі у комбінації з етанолом порівняно з прийомом окремо. Діапазон T_{max} становив від 0,5 до 2,0 години, коли вігабатрин застосовували окремо, але коли вігабатрин застосовували спільно з етанолом, діапазон T_{max} становив від 0,5 до 4,0 години. Ця тенденція до уповільнення етанолом всмоктування вігабатрину була очікуваною, оскільки етанол, як відомо, затримує спорожнення шлунка, особливо при прийомі у високій концентрації. Не спостерігалось статистично значущих відмінностей в показниках C_{max}, T_{max} і $AUC_{0-\infty}$ етанолу при прийомі окремо порівняно з прийомом у комбінації з вігабатрином. Фармакокінетичні дані вказують на відсутність взаємодії у разі субхронічного застосування вігабатрину та одноразової пероральної дози етанолу.</p> <p><u>Психологічна і фізіологічна оцінка</u> <u>Психологічні тести.</u> Єдиним ефектом на настрій був гедоністичний тон, який в значній мірі обумовлений дією етанолу. Було висловлено припущення, що комбінація з вігабатрином вірогідно нейтралізує дію самого етанолу. Вплив медикаментозного лікування на працездатність було обмежено тестом постукування; всі активні методи лікування погіршували працездатність. Взаємодії між методами не було, оскільки один з них не погіршував ефекти іншого. <u>Сакадичні рухи очей.</u> Динаміка параметрів сакадичних рухів очей не змінювалася після</p>

	<p>субхронічного введення вігabatрину порівняно з плацебо. Етанол окремо і в комбінації з вігabatрином продемонстрував вірогідність деякого погіршення пікової швидкості, пікового і середнього уповільнення, а також пікового і середнього прискорення через годину після прийому.</p> <p><u>Фармако-ЕЕГ.</u> Статистичний аналіз не продемонстрував жодних систематичних ефектів лікування у різних каналах або частотних діапазонах. Однак спостерігалася тенденція до того, що комбіноване лікування призводить до більшої потужності.</p>
21. Результати безпеки	<p>При медичному обстеженні після дослідження всі добровольці були здорові, і не було жодних клінічно значущих відмінностей в клінічних лабораторних параметрах або параметрах ЕКГ порівняно з показниками до проведення дослідження. У 11 з 12 добровольців спостерігалася 21 небажане явище, 9 з яких виникли при застосуванні комбінації вігabatрину і етанолу. Деякі з побічних явищ (такі як втомлюваність та запаморочення) реєструвалися як два побічних явища. Два небажаних явища спостерігалися при прийомі тільки плацебо. Жодне з цих явищ клінічний дослідник не вважав наслідком лікування.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Вігabatрин окремо і в поєднанні з етанолом переносився добре. Протягом дослідження у 11 добровольців спостерігалися небажані явища. Частіше повідомлялося про втомлюваність, сонливість, запаморочення і нудоту. Жодне з них не було тяжким.</p> <p>Фармакокінетичні дані вказують на відсутність взаємодії у разі субхронічного застосування вігabatрину та одноразової пероральної дози етанолу.</p> <p>Не було жодного впливу ні препарату окремо, ні в комбінації, на показники збудження і загальної активації у тесті настрою. Єдиним ефектом на настрої був гедоністичний тон, який в значній мірі обумовлений дією етанолу. Було висловлено припущення, що комбінація з вігabatрином вірогідно нейтралізує дію самого етанолу. Препарат окремо або в комбінації не чинив жодного впливу на синтаксичні міркування, але всі активні методи</p>

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	SABRIL®, 500 mg film coated tablets
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	Verification and Investigation of Drug Interaction Between Vigabatrin and Phenytoin Protocol number: 316
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	1987
8. Countries where the clinical trial was conducted	UK
9. Number of study participants	Planned: 12 Actual: 8
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this multiple dose, study with the combination of vigabatrin and phenytoin was to determine if multiple oral doses of vigabatrin (2-3 g daily) for 6 weeks would alter the plasma concentrations of phenytoin. Eight epileptic out-patient male and female volunteers on stable phenytoin doses for at least one month entered and successfully completed the study. Plasma concentrations of phenytoin were measured in the plasma and phenytoin metabolites were measured in urine prior to, during and after co-administration of vigabatrin. Antipyrine clearance tests were conducted to test for enzyme induction or inhibition, and protein binding of phenytoin and vigabatrin was determined.
11. Design of the clinical trial	Eight epileptic out-patients participated in the study. All patients had been on stable doses of phenytoin for at least a month prior to the beginning of the study. Aside from the clinical signs and symptoms of epilepsy, the subjects had no other significant medical disorders based on medical histories, physical exam and clinical laboratory tests. All the patients were receiving other anti-epileptic medications in addition to phenytoin. <u>Drug Administration and Study Conduct</u>

	<p>The study was conducted as an open trial. The patients were receiving a stable dosage of phenytoin for at least a month prior to the start of the study. At least two baseline blood samples were obtained one week apart prior to the start of the dosage of vigabatrin for the determination of anti-epileptic medication concentrations. Vigabatrin was then added to the anti-epileptic regime, initially at a dose of 1 g twice daily for a week and increased to 1.5 g twice daily for 4 weeks. The dose of vigabatrin was then decreased to 1 g twice daily for a week and then stopped. Throughout the study the patients kept seizure records and noted any adverse events.</p> <p>Prior to the initiation of vigabatrin administration and after four weeks of vigabatrin administration, an antipyrine clearance test, plasma protein binding of phenytoin and urine concentrations of phenytoin metabolites were determined.</p> <p><u>Sample Collection</u></p> <p>Venous blood samples were drawn between 0900 and 1000 hr during the baseline period and at 2, 4, 5, 7 and 9 weeks after the start of co-administration of vigabatrin. Plasma was separated from blood cells and frozen at -20°C until assayed. The anti-epileptic drugs were assayed using a Fluorescence Polarization Immunoassay (TDX - Abbott) in a single batch. After hydrolysis of the glucuronide conjugate of p-HPPH and measurement by HPLC, the ratio of p-HPPH to phenytoin was determined for the urine.</p> <p>Antipyrine (600 mg) was orally administered after an overnight fast, and saliva was obtained prior to antipyrine administration and at 1, 2, 3, 5, 8, 24 and 32 hr. The saliva was frozen until analysis by HPLC analysis.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Aside from the clinical signs and symptoms of epilepsy, the subjects had no other significant medical disorders based on medical histories, physical exam and clinical laboratory tests. Seven of the patients were diagnosed with complex partial seizures, and one patient had tonic-clonic convulsions.</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Vigabatrin was then added to the anti-epileptic regime, initially at a dose of 1 g twice daily for a week and increased to 1.5 g twice daily for 4 weeks. The dose of vigabatrin was then decreased to 1 g twice daily for a week and then stopped.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Not applicable.</p>

15. Concomitant therapy	All the patients were receiving other anti-epileptic medications in addition to phenytoin. In addition to phenytoin, 6 of the patients were receiving carbamazepine, 3 were receiving clobazam and 3 were receiving sodium valproate.
16. Efficacy evaluation criteria	The antipyrine half-life, area under the concentration-time curve and clearance were calculated. Plasma protein binding for phenytoin and vigabatrin and the effect of vigabatrin on the binding of phenytoin were determined by equilibrium dialysis.
17. Safety evaluation criteria	Throughout the study the patients kept seizure records and noted any adverse events.
18. Statistical methods	The performance of the analytical methods during the study was not provided in the Project Report.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Eight patients (6 males and 2 females) entered and all successfully completed the study. The mean age of the subjects was 30.9 years (range: 17-51).
20. Efficacy results	<p>Phenytoin concentrations appeared to be unaltered after 4 weeks of treatment with vigabatrin. A drop in phenytoin concentrations appeared to occur (statistically significant) after 5 weeks (4 weeks after start of full vigabatrin treatment). Changes in concentration among the other anti-epileptic drugs were not consistent and did not reach statistical significance. There were no consistent changes in the pharmacokinetics of antipyrine in this population nor was there any differences noted in protein binding, excretion of urinary p-HPPH/DPH ratio or effect of vigabatrin effect on phenytoin binding to plasma proteins.</p> <p>An interaction between vigabatrin and phenytoin was confirmed in this study. Plasma phenytoin concentrations decreased 23% when patients were maintained on vigabatrin for 4 weeks at full therapeutic doses. It is surprising that a change was noted at 4 weeks after full dosage but not after 3 weeks. The change could be the result of clinical changes not necessarily related to the concomitant dosage of vigabatrin and phenytoin. Since no changes were noted in antipyrine kinetics, metabolism of phenytoin as measured by excretion of p-HPPH relative to DPH or in binding characteristics, the cause for the change in phenytoin concentrations in plasma remain unexplained.</p>
21. Safety results	Four of the patients appeared to show a useful therapeutic response to vigabatrin. The most common

	adverse events noted by the patients were drowsiness and dizziness although none of the symptoms were severe. Compliance as determined by medication record charts was excellent.
22. Conclusion	This study confirmed that there is indeed an interaction between vigabatrin and phenytoin. Mean plasma phenytoin concentration was reduced by 23%. The mechanism of the interaction is unclear, but it would appear that the more common causes, such as changes in protein binding of either vigabatrin or phenytoin, or changes of enzyme activity as measured by antipyrine half-life and clearance, can be excluded from the results of this study.

Applicant (Marketing Authorization Holder)



(signature)

(full name)
