

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	Перевірка і оцінювання лікарської взаємодії між вігабатрином і фенітоїном Номер протоколу: 316
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	1987
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12 Фактична: 8
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета цього дослідження з багаторазовим введенням із застосуванням комбінації вігабатрину і фенітоїну полягала в тому, щоб визначити, чи вплинуть багаторазові пероральні дози вігабатрину (2-3 г щодня) протягом 6 тижнів на концентрацію фенітоїну в плазмі крові. Вісім амбулаторних добровольців чоловічої та жіночої статі з епілепсією, які отримували стабільні дози фенітоїну протягом щонайменше одного місяця, взяли участь у дослідженні і успішно його завершили. Плазмові концентрації фенітоїну вимірювали в плазмі, а метаболіти фенітоїну вимірювали в сечі до, під час і після одночасного застосування вігабатрину. Були проведені тести на кліренс антипірину для перевірки ферментної індукції або пригнічення, і було визначено зв'язування фенітоїну і вігабатрину з білками.
11. Дизайн клінічного випробування	У дослідженні взяли участь вісім амбулаторних пацієнтів з епілепсією. Усі пацієнти приймали стабільні дози фенітоїну принаймні протягом місяця до початку дослідження. Крім клінічних ознак і симптомів епілепсії, у добровольців не було інших

	<p>значних порушень здоров'я, виходячи з історій хвороби, фізикального обстеження та клінічних лабораторних тестів. Усі пацієнти отримували інші протиепілептичні препарати на додаток до фенітоїну.</p> <p><u>Введення препарату і проведення дослідження</u></p> <p>Дослідження проводилося у вигляді відкритого випробування. Пацієнти отримували стабільну дозу фенітоїну, принаймні протягом місяця до початку дослідження. Щонайменше два вихідні зразки крові брали з інтервалом в один тиждень до початку прийому вігабатрину для визначення концентрації протиепілептичних препаратів. Потім до протиепілептичного режиму лікування був доданий вігабатрин, спочатку в дозі 1 г два рази на день протягом тижня, потім збільшували до 1,5 г два рази на день протягом 4 тижнів. Після цього дозу вігабатрину знижували до 1 г два рази на день протягом тижня, а потім прийом припиняли. Протягом усього дослідження пацієнти вели реєстрацію судом і відзначали будь-які побічні явища.</p> <p>До початку прийому вігабатрину і після чотирьох тижнів прийому вігабатрину проводили тест кліренсу антипірину, визначали зв'язування фенітоїну з білками плазми і концентрацію метаболітів фенітоїну в сечі.</p> <p><u>Збір зразків</u></p> <p>Зразки венозної крові брали між 0900-1000 годинами протягом періоду вихідного рівня і через 2, 4, 5, 7 і 9 тижнів після початку одночасного застосування вігабатрину. Плазму відокремлювали від клітин крові і заморожували при -20°C до проведення аналізу. Протиепілептичні препарати аналізували з використанням флуоресцентного поляризаційного імуноаналізу (TDX-Abbott) в одній серії. Після гідролізу глюкуронідного кон'югату р-НРРН та вимірювання методом ВЕРХ у сечі визначали співвідношення р-НРРН до фенітоїну.</p> <p>Антипірин (600 мг) вводили перорально після нічного голодування, і брали зразки слини до введення антипірину і через 1, 2, 3, 5, 8, 24 і 32 години. Слину заморожували до аналізу методом ВЕРХ.</p>
12. Основні критерії включення	Крім клінічних ознак і симптомів епілепсії, у добровольців не було інших значних порушень здоров'я, виходячи з історій хвороби, фізикального

	обстеження та клінічних лабораторних тестів. У семи пацієнтів були діагностовані складні парціальні судоми, а у одного пацієнта були тоніко-клонічні судоми.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	До протиепілептичного режиму лікування був доданий вігабатрин, спочатку в дозі 1 г два рази на день протягом тижня, потім збільшували до 1,5 г два рази на день протягом 4 тижнів. Після цього дозу вігабатрину знижували до 1 г два рази на день протягом тижня, а потім прийом припиняли.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Усі пацієнти отримували інші протиепілептичні препарати на додаток до фенітоїну. Крім фенітоїну, 6 пацієнтів отримували карбамазепін, 3 отримували клобазам і 3 отримували вальпроат натрію.
16. Критерії оцінки ефективності	Були розраховані період напіввиведення антипірину, площа під кривою концентрація-час і кліренс. Зв'язування фенітоїну та вігабатрину з білками плазми крові та вплив вігабатрину на зв'язування фенітоїну визначали методом рівноважного діалізу.
17. Критерії оцінки безпеки	Протягом усього дослідження пацієнти вели реєстрацію судом і відзначали будь-які побічні явища.
18. Статистичні методи	Виконання аналітичних методів в ході дослідження не вказане в проектному звіті.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вісім пацієнтів (6 чоловіків і 2 жінки) взяли участь у дослідженні, і всі вони успішно завершили його. Середній вік пацієнтів становив 30,9 року (діапазон: 17-51).
20. Результати ефективності	Концентрації фенітоїну після 4 тижнів лікування вігабатрином не змінилися. Зниження концентрації фенітоїну (статистично значуще) відбулося через 5 тижнів (через 4 тижні після початку повного лікування вігабатрином). Зміни концентрації інших протиепілептичних препаратів не були одноманітними і не досягали статистичної значущості. У цій популяції не було одноманітних змін фармакокінетики антипірину, а також не було відзначено будь-яких відмінностей у зв'язуванні з білками, співвідношенні р-NPPH/DPH у сечі або ефекту вігабатрину на зв'язування фенітоїну з білками плазми.

	<p>У цьому дослідженні було підтверджено взаємодію між вігabatрином і фенітоїном. Концентрація фенітоїну в плазмі крові знижувалася на 23%, коли пацієнти отримували вігabatрин протягом 4 тижнів у повних терапевтичних дозах. Дивно, що зміна відзначалася через 4 тижні після застосування повної дози, а не через 3 тижні. Ця зміна може бути результатом клінічних обставин, не обов'язково пов'язаних із одночасним застосуванням вігabatрину і фенітоїну. Оскільки не спостерігалось жодних змін у кінетиці антипірину, метаболізмі фенітоїну, визначеному за екскрецією p-HPPH відносно DPH, або в характеристиках зв'язування, причина зміни концентрації фенітоїну в плазмі залишається незрозумілою.</p>
21. Результати безпеки	<p>У чотирьох пацієнтів спостерігалась позитивна терапевтична відповідь на вігabatрин. Найбільш поширеними небажаними явищами, зареєстрованими пацієнтами, були сонливість і запаморочення, хоча жоден із симптомів не був тяжким. Дотримання режиму терапії, згідно з документацією обліку препаратів, було чудовим.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Це дослідження підтвердило, що дійсно існує взаємодія між вігabatрином і фенітоїном. Середня концентрація фенітоїну в плазмі крові знижувалась на 23%. Механізм взаємодії незрозумілий, але, вірогідно, частіші причини, такі як зміни в зв'язуванні вігabatрину або фенітоїну з білками, або зміни активності ферментів, визначені за періодом напіввиведення і кліренсом антипірину, можуть бути виключені з результатів цього дослідження.</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	A Study to Evaluate the Effects of Chronic Dosing with VGB (1500 mg BID), Alone and in Combination with an Acute Oral Dose of Clonazepam (0.5 mg), on Psychometric Performance in Healthy Human Volunteers Protocol number: 367
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 possible pharmacokinetic or psychometric interactions between vigabatrin and clonazepam in 12 healthy, male volunteers. Concentrations of the vigabatrin and clonazepam in plasma were measured following dosing by HPLC.
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 (1500 mg BID) or placebo was given for 48 hr to maximally inhibit GABA-transaminase activity. During the 48 hr pretreatment period the volunteers were restricted to the hospital complex but were allowed to attend lectures. However, the volunteers ate and slept in the Clinical Trials Unit. On the third day vigabatrin (1500 mg) or placebo and clonazepam (0.5 mg) or placebo were given in combination. The treatments were: 1) vigabatrin (1500 mg) plus clonazepam (0.5 mg); 2) vigabatrin (1500 mg)

	<p>plus placebo clonazepam; 3) placebo vigabatrin plus clonazepam (0.5 mg); and 4) placebo vigabatrin plus placebo clonazepam. Each treatment was administered in a double blind, randomized crossover manner.</p> <p>On the morning of the study day after an overnight fast, silver-silver chloride eye movement electrodes were attached, a 19 g 'Y-can' cannula was inserted into a forearm vein for multiple blood sampling and a baseline blood sample was taken. Supine and standing baseline vital sign observations (blood pressure and heart rate) were taken and baseline psychometric tests (saccadic eye movements, pharmaco-EEG, the tapping task, syntactic reasoning and a mood adjective checklist) were recorded. After testing, the volunteers were given the medication. For the purposes of this summary, the pharmacodynamic parameters will not be summarized.</p> <p>Venous blood samples were taken before the start of the study and immediately before the dose of double-blind medication. Additional blood samples were taken at 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 and 48 hr after dosing. Samples of blood were taken into heparinised collection tubes and the plasma separated. The plasma samples were stored at -20°C until completion of the study and until analyzed. Vigabatrin and clonazepam were analyzed in plasma after chromatography by a HPLC method.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>The subjects were 12 healthy, adult, male volunteers who had not been taking any medication for at least 3 months prior to the study. The subjects were deemed healthy based on medical histories, physical exam and clinical laboratory tests. The volunteers had good eyesight and were free from ocular disease. The subjects had no history of psychiatric illness or any significant clinical illness within 3 months of the study. The physical examination, hematology and clinical biochemical screens were repeated on completion of the study.</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Vigabatrin (3 x 500 mg) tablets Repeated oral administration Dose: 1.5 g</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Concomitant drug: Clonazepam (0.5 mg) tablets
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Pharmacokinetic Calculations</u> For vigabatrin, area under the plasma concentration-time curves for 24 hr (AUC_{0-12}, mcg/mL x hr) were calculated by the trapezoidal rule. Peak concentrations</p>

	(C _{max} , mcg/mL) and time to peak (T _{max} , hr) were obtained by visual inspection. Analysis of the terminal elimination rate (β) was performed by least squares linear regression analysis of the terminal exponent of elimination and expressed as the half-life of elimination ($T_{1/2} = \ln 2/\beta$). Only C _{max} and T _{max} were observed for clonazepam because the limits of quantitation of the assay were close to the actual measured values.
17. Safety evaluation criteria	Clinical Evaluation for adverse events
18. Statistical methods	The mean differences between treatments were compared by ANOVA. The 95% confidence interval of the differences were computed.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	12 healthy male subjects. The mean age of the subjects was 22.0 years (range: 21-26) and weight 76.7 kg (range: 62.2-99.6) before the study and 78.4 kg (range: 66.5-105.0) after the study. The gain in weight was attributed to the diet available at the clinical site.
20. Efficacy results	<p><u>Analytical Methodology</u></p> <p>The mean inter-batch precision for the low, medium and high quality control test samples of vigabatrin was 10.02% at 16.00 mcmol/L, 5.31% at 152.0 nmol/L and 6.67% at 634.0 mcmol/L with an accuracy of 98.9%, 101.1% and 98.6%, respectively. The mean inter-batch precision for the low, medium and high quality control test samples for clonazepam was 8.93% at 6.6 nmol/L, 6.78% at 16.3 nmol/L and 3.86% at 32.9 nmol/L with an accuracy of 110.3%, 106.7% and 99.9%, respectively.</p> <p><u>Pharmacokinetic Evaluation</u></p> <p>Mean AUC₀₋₁₂ for the without clonazepam treatment was 1447.0 ± 196.3 mcmol*hr/L and with clonazepam treatment 1477.0 ± 149.5 mcmol*hr/L. Clonazepam treatment did not effect the mean steady-state vigabatrin plasma concentration. Mean C_{max} for vigabatrin without clonazepam treatment was slightly higher and the elimination half-life was slightly longer.</p>
21. Safety results	Adverse events were reported in 11 subjects who reported 25 adverse events during the course of the study. Drowsiness and tiredness were experienced in all 4 combinations of study drugs and placebo in about equal incidence. Other adverse events reported were dizziness, nausea, vomiting diarrhoea, rash, poor concentration, headache, diplopia, nystagmus, periscapular pain, epistaxis and brisk reflexes post study.

22. Conclusion	The results of this study suggest that co-administration of vigabatrin with clonazepam may slightly alter the pharmacokinetics of vigabatrin. The slightly lower C _{max} and slightly shorter half-life of elimination may suggest a faster clearance. The similarity of the AUC with and without clonazepam would minimize the clinical significance of any changes.
----------------	--

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 «Санofi-Авентіс Україна», Україна
3. Виробник	ПАТЕОН ФРАНЦІЯ
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження оцінки впливу хронічного застосування вігабатрину (ВГБ) (1500 мг двічі на добу), окремо і в комбінації з гострим пероральним застосуванням клоназепаму (0,5 мг), на психометричні показники у здорових добровольців Номер протоколу: 367
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 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	Метою цього рандомізованого подвійного сліпого перехресного дослідження з багаторазовими дозами, розрахованого на 4 періоди, було визначення можливих фармакокінетичних або психометричних взаємодій між вігабатрином і клоназепамом у 12 здорових добровольців чоловічої статі. Концентрації вігабатрину і клоназепаму в плазмі вимірювали після введення дози методом ВЕРХ.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе перехресне дослідження з багаторазовими дозами та 4 періодами. Дослідження складалося з 4 періодів, кожен тривалістю 4 дні. Протягом кожного періоду вігабатрин (1500 мг двічі на добу) або плацебо давали протягом 48 годин для максимального пригнічення активності ГАМК-трансамінази. Протягом 48-годинного періоду до введення препарату добровольці мали перебувати в лікарняному комплексі, але їм дозволялося відвідувати лекції.

	<p>Однак добровольці їли і спали у відділенні клінічних випробувань.</p> <p>На третій день вігабатрин (1500 мг) або плацебо і клоназепам (0,5 мг) або плацебо давали в комбінації. Лікування включало: 1) вігабатрин (1500 мг) плюс клоназепам (0,5 мг); 2) вігабатрин (1500 мг) плюс плацебо-клоназепам; 3) плацебо-вігабатрин плюс клоназепам (0,5 мг) і 4) плацебо-вігабатрин плюс плацебо-клоназепам. Кожний варіант лікування проводився подвійним сліпим рандомізованим перехресним методом.</p> <p>Вранці в день дослідження після нічного голодування прикріпляли електроди для реєстрації руху очей зі срібла / хлориду срібла, в вену передпліччя вводили канюлю «Y-can» 19G для багаторазового взяття крові і брали зразок крові на вихідному рівні. Визначали вихідні основні показники життєдіяльності в положенні лежачи і стоячи (артеріальний тиск і частота серцевих скорочень), а також проводили базові психометричні тести (сакадичні руху очей, фармако-ЕЕГ, тест постукування, синтаксичні міркування і контрольний список прикметників настрою). Після тестування добровольці отримували препарат. У даному резюме фармакодинамічні параметри не підсумовуються.</p> <p>Зразки венозної крові брали до початку дослідження і безпосередньо перед введенням дози препарату подвійним сліпим методом. Додаткові зразки крові брали через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 і через 48 годин після введення дози. Зразки крові вносили в пробірки з гепарином і відокремлювали плазму. Зразки плазми зберігали при температурі -20°C до завершення дослідження і до проведення аналізу. Вігабатрин і клоназепам аналізували в плазмі після хроматографії методом ВЕРХ.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Були залучені 12 здорових дорослих добровольців чоловічої статі, які не приймали жодних препаратів протягом принаймні 3 місяців до початку дослідження. На підставі анамнезу, фізикального огляду та клінічних лабораторних аналізів було визначено, що добровольці є здоровими. Добровольці мали добрий зір і не страждали захворюваннями очей. Протягом 3 місяців до дослідження у добровольців в анамнезі не було психічних захворювань або будь-яких значних клінічних розладів. Фізикальний огляд,</p>

	гематологічні та клінічні біохімічні аналізи були повторені після завершення дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вігабатрин (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: клоназепам (0,5 мг) у таблетках
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Фармакокінетичні розрахунки</u> Для вігабатрину за правилом трапецій розраховували площу під кривими плазматична концентрація-час протягом 24 годин (AUC_{0-12} , мкг/мл x год). Були визначені максимальні концентрації (C_{max} , мкг/мл) і час до максимальної концентрації (T_{max} , год.) шляхом візуального огляду. Аналіз кінцевої швидкості елімінації (β) проводили методом лінійного регресійного аналізу з найменшими квадратами щодо кінцевого показника елімінації і виражали у вигляді періоду напіввиведення ($T_{1/2} = \ln 2 / \beta$). Для клоназепаму визначали тільки C_{max} і T_{max} , оскільки межі кількісного визначення аналізу були близькі до фактичних вимірянних значень.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна оцінка небажаних явищ
18. Статистичні методи	Середні відмінності між методами порівнювалися за допомогою ANOVA. Був розрахований 95% довірчий інтервал щодо відмінностей.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	12 здорових добровольців чоловічої статі. Середній вік добровольців становив 22,0 року (діапазон: 21-26) і маса тіла – 76,7 кг (діапазон: 62,2-99,6) до дослідження і 78,4 кг (діапазон: 66,5-105,0) після дослідження. Збільшення маси тіла було пов'язано з дієтою в клінічному центрі.
20. Результати ефективності	<u>Аналітична методологія</u> Середня міжсерійна точність для контрольних зразків вігабатрину низької, середньої і високої якості становила 10,02% при 16,00 мкмоль/л, 5,31% при 152,0 ммоль/л і 6,67% при 634,0 мкмоль/л з точністю 98,9%, 101,1% і 98,6% відповідно. Середня міжсерійна точність для контрольних зразків низької, середньої та високої якості для клоназепаму становила 8,93% при 6,6 нмоль/л, 6,78% при 16,3 нмоль/л і 3,86% при 32,9 нмоль/л з точністю 110,3%, 106,7% і 99,9% відповідно. <u>Фармакокінетична оцінка</u>

	<p>Середнє значення AUC_{0-12} для методу без клоназепаму становило $1447,0 \pm 196,3$ мкмоль*год/л, а з клоназепамом – $1477,0 \pm 149,5$ мкмоль*год/л. Введення клоназепаму не впливало на середню рівноважну концентрацію вігabatрину в плазмі крові. Середнє значення C_{max} вігabatрину без клоназепаму було трохи вище, а період напіввиведення був трохи більше.</p>
21. Результати безпеки	<p>Небажані явища спостерігалися у 11 добровольців, які повідомили про 25 небажаних явищ в ході дослідження. Сонливість і втомлюваність спостерігалися в усіх 4 комбінаціях досліджуваних препаратів і плацебо приблизно з однаковою частотою. Іншими небажаними явищами, про які повідомлялося, були запаморочення, нудота, блювання, діарея, висип, порушення концентрації, головний біль, диплопія, ністагм, перискапулярний біль, носова кровотеча і жваві рефлекси після проведення дослідження.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Результати цього дослідження продемонстрували, що одночасне застосування вігabatрину з клоназепамом може незначно змінити фармакокінетику вігabatрину. Дещо нижчий рівень C_{max} і дещо коротший період напіввиведення можуть свідчити про більш швидке виведення препарату. Подібність AUC при застосуванні клоназепаму і без нього зводить до мінімуму клінічну значимість будь-яких змін.</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	Interaction Study between Vigabatrin and Phenytoin in Patients Suffering with Epilepsy Protocol number: 369
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	1990
8. Countries where the clinical trial was conducted	UK
9. Number of study participants	Planned: 12 Actual: 13
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this open, add-on study in patients with refractory epilepsy was 1) to compare the absolute bioavailability, volume of distribution, metabolic clearance and renal clearance of phenytoin in epileptic patients, not previously treated with phenytoin, prior to and after chronic therapy with vigabatrin; 2) to define the mechanisms by which vigabatrin reduced plasma phenytoin levels in patients with epilepsy; and 3) to monitor and record any adverse effects.
11. Design of the clinical trial	The study was conducted as an open trial. The patients were receiving a stable dosage of not more than 2 anti-epileptic drugs with enzyme inducing properties prior to the start of the study. The patients simultaneously received a single 100 mg oral dose (Epanutin capsule) of nonradioactive sodium phenytoin immediately followed by an intravenous dose of 0.21 mg ¹⁴ C-phenytoin (0.27 MEq) on Study Day 1. After Study Day 1, the patients received vigabatrin 1 g/day (500 mg b.i.d.) for one week, 2 g/day (1 g b.i.d.) for one week, and 3 g/day (1.5 g b.i.d.) for a minimum of 6 weeks. Patients unable to tolerate 3 g/day were maintained at 2 g/day for the duration of the study. After 6 weeks on vigabatrin treatment (while still on vigabatrin therapy), the patients simultaneously

	<p>received a single dose of non-radioactive phenytoin and ^{14}C-phenytoin (Study Day 2) identical to Study Day 1.</p> <p>Patients were assessed at the end of week 1, 3 and 8 (after Study Day 2) for frequency and severity of seizures, physical and neurological status, and response to vigabatrin. Blood samples were taken at each visit for routine hematology and clinical chemistry as well as for vigabatrin and anti-epileptic drug concentrations. Adverse events were reported. At the end of the study, patients who responded well to the vigabatrin therapy were allowed to continue on vigabatrin in addition to their existing therapy as part of a long-term safety and efficacy protocol.</p> <p><u>Sample Collection</u></p> <p>Venous blood samples were drawn at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24 and 48 hr after dosing for the measurement of phenytoin and plasma radioactivity on Study Days 1 and 2. Plasma was separated from blood cells and frozen at -20°C until assayed. Total urine was collected over a 24-hr interval on Study Days 1 and 2 also. Vigabatrin was measured by HPLC with fluorescence detection. The anti-epileptic drugs were assayed using enzyme immunoassay kits. Urinary phenytoin and p-HPPH were measured by HPLC after hydrolysis.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>The protocol required recruitment of twelve drug resistant epileptic patients between 16 and 65 years. The patients had at least one uncontrolled generalized or complex partial seizure per week but were not receiving more than 2 other anticonvulsant drugs with enzyme inducing properties. The patients were stabilized on their current medication and had no clinically significant illness within 4 weeks of the start of the study. They had no history of chronic drug or alcohol abuse and had not participated in a clinical study within the last 3 months. The patients had no clinically significant findings on pre-study examination nor were they receiving phenytoin therapy. The subjects were deemed healthy (with the exception of the conditions secondary to epilepsy) by physical examination, ECG, hematology, clinical chemistry, urinalysis and screen for drugs of abuse including Australia antigen.</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Vigabatrin 1 g/day (500 mg b.i.d.) for one week, 2 g/day (1 g b.i.d.) for one week, and 3 g/day (1.5 g b.i.d.) for a minimum of 6 weeks.</p>

14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Not more than 2 other anticonvulsant drugs with enzyme inducing properties, phenytoin.
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Area under the plasma phenytoin concentration-time curves for 24 hr (AUC_{0-24}, mcg*hr/mL) were calculated by the trapezoidal rule; AUC to infinity (AUC_{∞}, mcg*hr/mL) was the sum of AUC_{0-24} and the concentration at 24 hr divided by the elimination rate (C_{24}/k_{el}). The elimination rate was calculated from the slope of the ln-linear terminal slope, and $T_{1/2}$ was calculated by dividing $\ln 2/k_{el}$. Total clearance was calculated by $Dose/(AUC * F)$ where F = absolute bioavailability. Apparent volume of distribution ($V_{d_{app}}$) was calculated by Cl_{total}/k_{el}. Absolute bioavailability was also calculated.</p>
17. Safety evaluation criteria	Evaluation of clinical status and laboratory tests.
18. Statistical methods	Pharmacokinetic parameters of vigabatrin and phenytoin were estimated with CV%.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Thirteen epileptic patients (6 males and 7 females) entered and all successfully completed the study. The mean age of the patients was 29.6 years (range: 16-47).
20. Efficacy results	<p>Treatment with vigabatrin for 8 weeks (vigabatrin was dosed at 3 g/day for the last six weeks) did not appear to alter the concentrations of phenytoin in plasma found following a single dose of phenytoin. None of the pharmacokinetic parameters of phenytoin were significantly changed as a result of vigabatrin treatment.</p> <p>The oral bioavailability of phenytoin was reported to be about 39% to 44% on the basis of comparison between the i.v. and oral treatments. This value is most likely an under estimate of the true oral bioavailability since the area for the i.v. dose was calculated as if all the radioactivity was phenytoin. However, some of the radioactivity present in plasma would have been metabolites. There was also no evidence that the urinary excretion of phenytoin, free p-HPPH or total p-HPPH were altered following vigabatrin treatment.</p> <p>Plasma samples were evaluated for the extent of ^{14}C protein binding using equilibrium dialysis. The unbound fraction of ^{14}C was 27.5% prior to and 25.7% after vigabatrin treatment. These values are higher than data typically reported presumably due to the presence of ^{14}C labeled metabolites, e.g., p-HPPH glucosamine rather than the phenytoin binding.</p>

21. Safety results	<p>The neurological status of these patients was considered by the physician to be normal in 10 cases, mildly abnormal in 1 patient, and moderately abnormal in 2 cases. The neurological status of the patients did not change throughout the course of the study. All patients had complex partial seizures with or without generalization. Eleven of the patients showed improvement in seizure frequency after 6 weeks on vigabatrin when added to existing therapy. The two remaining patients became slightly worse. Injection site pain was reported by 3 patients and was associated with the intravenous phenytoin injection. The most common adverse events noted by the patients were fatigue, headache, drowsiness and weight increase.</p> <p>Median red cell count and hemoglobin levels were reduced after vigabatrin treatment, but the reduction was not considered clinically significant. The concentration of AST was markedly reduced in 12/13 patients after vigabatrin treatment but were not outside the normal range for this enzyme measure. There were no other consistent changes in the clinical chemistry evaluations. Additionally, there were no significant changes observed in urinalysis results.</p>
22. Conclusion	<p>This study failed to show a significant effect of 8-weeks treatment with vigabatrin on the pharmacokinetics of a single dose of phenytoin. There was no change in the oral bioavailability of phenytoin, whole body clearance, volume of distribution, C_{max}, T_{max}, or half-life of elimination. Thus, this study failed to confirm the interaction (reduction of plasma concentrations of phenytoin after 5 weeks of treatment with vigabatrin) observed in another study. Although the current study was conducted with single doses of phenytoin, a significant change in the pharmacokinetic parameters of phenytoin following 8-weeks of treatment with vigabatrin should have been detected if a clinically significant effect had occurred.</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	Дослідження взаємодії вігабатрину та фенітоїну у пацієнтів з епілепсією Номер протоколу: 369
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	1990
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12 Фактична: 13
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього відкритого дослідження з додаванням у пацієнтів з рефрактерної епілепсією було 1) порівняти абсолютну біодоступність, об'єм розподілу, метаболічний кліренс і нирковий кліренс фенітоїну у пацієнтів з епілепсією, які раніше не отримували фенітоїн, до і після хронічного застосування вігабатрину; 2) визначити механізми, за допомогою яких вігабатрин знижує рівні фенітоїну в плазмі у пацієнтів з епілепсією; і 3) відстежити і зареєструвати будь-які побічні ефекти.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження проводилося у вигляді відкритого випробування. До початку дослідження пацієнти отримували стабільну дозу не більше 2 протиепілептичних препаратів із властивостями індукувати ферменти. Пацієнти одночасно отримували одноразову пероральну дозу 100 мг (Епанутин у капсулах) нерадіоактивного фенітоїну натрію, після чого негайно вводили внутрішньовенно 0,21 мг ¹⁴ C-фенітоїну (0,27 МЕкв) в 1-й день дослідження. Після 1-го дня дослідження пацієнти отримували вігабатрин 1 г/день (500 мг двічі на день) протягом одного тижня, 2 г/день (1 г двічі на день)

	<p>протягом одного тижня і 3 г/день (1,5 г двічі на день) протягом щонайменше 6 тижнів. Пацієнти, які не переносили дозу 3 г/день, отримували 2 г/день протягом усього дослідження. Після 6 тижнів лікування вігабатрином (під час продовження лікування вігабатрином) пацієнтам одночасно вводили одноразову дозу нерадіоактивного фенітоїну та ¹⁴C-фенітоїну (2-й день дослідження), ідентичну 1-му дню дослідження.</p> <p>Пацієнтів оцінювали в кінці 1, 3 і 8 тижня (після 2-го дня дослідження) щодо частоти і тяжкості судом, фізикального і неврологічного статусу, а також реакції на вігабатрин. Під час кожного візиту брали зразки крові для проведення загального та біохімічного аналізу, а також для визначення концентрації вігабатрину і протиепілептичних препаратів. Реєструвалися небажані явища. Наприкінці дослідження пацієнтам, які добре відреагували на терапію вігабатрином, було дозволено продовжити прийом вігабатрину на додаток до їх поточної терапії в рамках довгострокового протоколу безпеки та ефективності.</p> <p><u>Збір зразків</u></p> <p>Зразки венозної крові брали через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24 і 48 годин після введення дози для вимірювання рівня фенітоїну і радіоактивності плазми в 1-й і 2-й дні дослідження. Плазму відокремлювали від клітин крові і заморожували при -20°C до проведення аналізу. Сечу також збирали для загального аналізу з інтервалом в 24 години в 1-й і 2-й дні дослідження. Вігабатрин вимірювали методом ВЕРХ з детекцією флуоресценції. Протиепілептичні препарати визначали з використанням наборів для імуноферментного аналізу. Фенітоїн у сечі та р-НРПН визначали методом ВЕРХ після гідролізу.</p>
12. Основні критерії включення	<p>За протоколом було заплановано залучити дванадцять пацієнтів зі стійкою до лікування епілепсією віком від 16 до 65 років. Пацієнти мали принаймні один епізод неконтрольованих генералізованих або складних парціальних судом на тиждень, і вони отримували не більше 2 інших протисудомних препаратів з властивостями індукувати ферменти. Стан пацієнтів був стабільним на їх поточному лікуванні і вони не мали клінічно значущих захворювань протягом 4 тижнів до початку</p>

	дослідження. В їх анамнезі не було хронічного зловживання наркотиками або алкоголем, і вони не брали участі в жодному клінічному дослідженні протягом останніх 3 місяців. У пацієнтів не було клінічно значущих відхилень при обстеженні до початку дослідження, і вони не отримували терапію фенітоїном. Учасники дослідження були визнані здоровими (за винятком станів, вторинних по відношенню до епілепсії) після проведення фізикального обстеження, ЕКГ, загального і біохімічного аналізу крові, аналізу сечі і скринінгу на зловживання наркотиками, а також на австралійський антиген.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вігабатрин 1 г/день (500 мг двічі на день) протягом одного тижня, 2 г/день (1 г двічі на день) протягом одного тижня і 3 г/день (1,5 г двічі на день) протягом щонайменше 6 тижнів.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Не більше 2 інших протисудомних препаратів з властивостями індукувати ферменти, фенітоїн.
16. Критерії оцінки ефективності	Площа під кривими плазматична концентрація фенітоїну - час протягом 24 год (AUC_{0-24} , мкг*год/мл) була розрахована методом трапецій; AUC до нескінченності (AUC_{∞} , мкг*год/мл) була сумою AUC_{0-24} і концентрації через 24 години, розділеної на швидкість елімінації (C_{24}/k_{el}). Швидкість елімінації обчислювалася за ln-лінійним термінальним нахилом, а показник $T_{1/2}$ обчислювався шляхом ділення $\ln 2/k_{el}$. Загальний кліренс розраховували за формулою доза/($AUC * F$), де F = абсолютна біодоступність. Уявний об'єм розподілу (V_{dapp}) був розрахований за формулою Cl_{total}/k_{el} . Також була розрахована абсолютна біодоступність.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка клінічного стану та лабораторних аналізів.
18. Статистичні методи	Фармакокінетичні параметри вігабатрину та фенітоїну оцінювалися з визначенням $KV\%$.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Тринадцять пацієнтів з епілепсією (6 чоловіків і 7 жінок) взяли участь у дослідженні, і всі вони успішно завершили його. Середній вік пацієнтів становив 29,6 року (діапазон: 16-47 років).
20. Результати ефективності	Лікування вігабатрином протягом 8 тижнів (вігабатрин вводився в дозі 3 г/день протягом останніх шести тижнів) не призводило до зміни

	<p>концентрації фенітоїну в плазмі після одноразового введення фенітоїну. Жоден з фармакокінетичних параметрів фенітоїну не був істотно змінений в результаті лікування вігабатрином.</p> <p>Повідомлялося, що біодоступність фенітоїну при пероральному прийомі становить від 39% до 44% на основі порівняння внутрішньовенного та перорального введення. Це значення, швидше за все, є заниженою оцінкою істинної пероральної біодоступності, оскільки площа для внутрішньовенної дози була розрахована із припущенням, що вся радіоактивність спричинена фенітоїном. Однак деяка частина радіоактивності, присутньої в плазмі, повинна бути спричинена метаболітами. Також не було жодних доказів того, що показники екскреції фенітоїну із сечею, вільного р-НРРН або загального р-НРРН були змінені після лікування вігабатрином.</p> <p>Зразки плазми оцінювали щодо ступеня зв'язування ^{14}C з білками за допомогою рівноважного діалізу. Незв'язана фракція ^{14}C становила 27,5% до та 25,7% після лікування вігабатрином. Ці значення перевищують показники, що зазвичай повідомляються, імовірно через присутність метаболітів, мічених ^{14}C, таких як р-НРРН глюкозамін, а не через зв'язування фенітоїну.</p>
21. Результати безпеки	<p>Неврологічний статус цих пацієнтів був визнаний лікарем нормальним у 10 випадках, злегка зміненим у 1 пацієнта і помірно зміненим у 2 випадках. Неврологічний статус пацієнтів не змінювався протягом усього дослідження. У всіх пацієнтів були складні парціальні судоми з генералізацією або без неї. У одинадцяти пацієнтів спостерігалось зменшення частоти судом після 6 тижнів застосування вігабатрину при додаванні до поточної терапії. У двох інших пацієнтів спостерігалось незначне погіршення. Біль у місці ін'єкції спостерігалася у 3 пацієнтів, і вона була пов'язана з внутрішньовенною ін'єкцією фенітоїну. Найбільш частими небажаними явищами, повідомленими пацієнтами, були втомлюваність, головний біль, сонливість і збільшення маси тіла.</p> <p>Середня кількість еритроцитів і рівні гемоглобіну були зниженими після лікування вігабатрином, але це зниження не вважалось клінічно значущим. Концентрація АСТ була помітно зниженою у 12/13</p>

	пацієнтів після лікування вігabatрином, але не виходила за межі нормального діапазону для цього показника. Інших одноманітних змін в результатах біохімічних аналізів не спостерігалось. В результатах аналізу сечі також не спостерігалось істотних змін.
22. Висновок (заключення)	<p>Це дослідження не продемонструвало значного впливу 8-тижневого лікування вігabatрином на фармакокінетику фенітоїну після одноразового введення. Не спостерігалось жодних змін у біодоступності фенітоїну при пероральному прийомі, у загальному кліренсі, об'ємі розподілу, C_{max}, T_{max} або періоді напіввиведення. Таким чином, у цьому дослідженні не була підтверджена взаємодія (зниження концентрації фенітоїну в плазмі крові після 5 тижнів лікування вігabatрином), що спостерігалась в іншому дослідженні. Хоча дане дослідження проводилося з одноразовим введенням фенітоїну, мало бути виявлено значну зміну фармакокінетичних параметрів фенітоїну після 8 тижнів лікування вігabatрином, якби спостерігався клінічно значущий ефект.</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	Pharmacokinetics and tolerance of single oral doses of (R,S)- γ -vinyl GABA and S(+)- γ -vinyl GABA in healthy subjects (protocol 71754-1-8).
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From August 1982 To September 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	1) To determine the pharmacokinetics of the enantiomers of γ -vinyl GABA after single oral doses of 1.5 and 3.0 g (R,S)- γ -vinyl GABA and 0.375 and 0.75 g S(+)- γ -vinyl GABA in healthy subjects. 2) To determine in double-blind study tolerance of healthy subjects to single oral doses of the racemate and of the active S(+)-enantiomer. 3) To determine the effects of single oral doses of γ -vinyl GABA on several psychometric parameters in normal subjects.
11. Design of the clinical trial	Double-blind, four-period crossover study with washout of at least seven days between treatments Each subject received each of four treatments, one per session, in randomized order: A) 0.375 g S(+)- γ -vinyl GABA B) 0.75 g S(+)- γ -vinyl GABA C) 1.5 g (R,S)- γ -vinyl GABA D) 3.0 g (R,S)- γ -vinyl GABA
12. Main inclusion criteria	No history of liver, kidney, cardiac, gastrointestinal, or hematological disease, and on history of drug addiction or psychological dependence.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	(R,S)- γ -vinyl GABA in hard gelatin capsules, 250 mg per capsule S(+)- γ -vinyl GABA in identically appearing capsules, 125 mg per capsule.

	<p>Matching placebo capsules. Oral administration (fasted) Single doses of 1.5 and 3.0 g (R,S)-γ-vinyl GABA and 0.375 and 0.75 g S(+)-γ-vinyl GABA</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	No taking chronic medications: no taking any prescription medication or investigational drug for two weeks before entering the study nor during the course of this study.
16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacokinetic parameters of the R(-)- and S(+)-enantiomers of γ -vinyl GABA
17. Safety evaluation criteria	Self-rating by scales, spontaneous complaints, as well physical signs and standard lab parameters.
18. Statistical methods	Descriptive statistics were used.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>6 healthy male Age (years): mean 26.7, range 22 to 33 Body weight (kg): mean 78.5, range 66 to 102</p>
20. Efficacy results	<p><u>S(+)-γ-vinyl GABA plasma concentrations</u> <i>After 0.375 g S(+)-γ-vinyl GABA:</i> T_{max} varied from 0.5 to 2 hr (mean curve: 1 hr). Mean C_{max} was 40.7 ± 3.0 nmol/ml. Mean plasma concentration reached 1.9 nmol/ml 1.9 nmol/ml 24 hr post-dose. <i>After 0.75 g S(+)-γ-vinyl GABA:</i> T_{max} varied from 0.5 to 2 hr (mean curve: 0.5 hr). Mean C_{max} was 96.1 ± 21.6 nmol/ml. Mean plasma concentration was 2.8 nmol/ml 24 hr post-dose. <i>After 1.5 g (R,S)-γ-vinyl GABA (equivalent to 0.75 g S(+)-γ-vinyl GABA):</i> T_{max} varied from 0.5 to 2 hr (mean curve: 1 hr). Mean C_{max} was 81.6 ± 4.5 nmol/ml. Mean plasma concentration fell to 3.8 nmol/ml 24 hr post-dose. Compared to the plasma concentration kinetics of the equivalent S(+)-γ-vinyl dose, when given as the pure enantiomer (0.75 g S(+)-γ-vinyl GABA) there was no obvious difference between both mean plasma concentrations curves concerning T_{max}, C_{max}, and 24 hr plasma concentration. <i>After 3.0 g (R,S)-γ-vinyl GABA (equivalent to 1.5 g S(+)-γ-vinyl GABA):</i> T_{max} varied from 0.75 to 1 hr (mean curve: 0.75 hr). Mean C_{max} was 258.4 ± 42.9 nmol/ml. Mean plasma concentration 24 hr post-dose was 10.6 ± 1.0 nmol/ml. Thus, both mean C_{max} and mean concentration 24 hr post-dose were higher than two-fold the corresponding values after 1.5 g (R,S)-γ-vinyl GABA.</p> <p><u>R(-)-γ-vinyl GABA plasma concentrations</u> <i>After 1.5 g (R,S)-γ-vinyl GABA (equivalent to 0.75 g R(-)-γ-vinyl GABA):</i> T_{max} varied from 0.5 to 1 hr (mean curve: 1 hr). Mean C_{max} was 150.3 ± 5.0 nmol/ml. Mean plasma concentration 24 hr post-dose was 4.3 nmol/ml. Mean plasma concentrations of R(-)-γ-vinyl GABA</p>

	<p>were higher at each time of the 24 hr interval than corresponding mean plasma concentrations of S(+)-γ-vinyl GABA at the same dose.</p> <p>After 3.0 g (R,S)-γ-vinyl GABA (equivalent to 1.5 g R(-)-γ-vinyl GABA): T_{max} varied from 0.75 to 1 hr (mean curve: 0.75 hr). Mean C_{max} was 378.8 ± 50.4 nmol/ml. Mean plasma concentration 24 hr post-dose was 11.3 nmol/ml.</p> <p><u>Volume of distribution, calculated for 'steady state' (V_{Dss}):</u></p> <p>The mean values of V_{Dss} for S(+)-γ-vinyl GABA were calculated as 108.1 ± 27.8 l (0.375 g S(+)-γ-vinyl GABA), 86.3 ± 23.9 l (0.75 g S(+)-γ-vinyl GABA), 96.4 ± 21.1 l (1.5 g (R,S)-γ-vinyl GABA), and 94.2 ± 28.4 l (3.0 g (R,S)-γ-vinyl GABA), thus exhibiting no dose-related difference. V_{Dss} values for R(-)-γ-vinyl GABA were calculated as 67.2 ± 14.2 l and 64.7 ± 16.1 l, respectively, thus being about 2/3 of the corresponding volumes for S(+)-γ-vinyl GABA.</p> <p><u>Total body clearance (Cl_{total}):</u></p> <p>Mean Cl_{total} of S(+)-γ-vinyl GABA values were 194 ± 36 ml/min (after 0.375 g S(+)-γ-vinyl GABA), 195 ± 35 ml/min (after 0.75 g S(+)-γ-vinyl GABA), 195 ± 22 ml/min (after 1.5 g (R,S)-γ-vinyl GABA), and 160 ± 25 ml/min (after 3.0 g (R,S)-γ-vinyl GABA). Mean Cl_{total} of R(-)-γ-vinyl GABA was 120 ± 20 ml/min and 132 ± 17 ml/min, respectively.</p> <p><u>Urinary recovery:</u></p> <p>Urinary recovery was calculated as percent of administered molar dose for each enantiomer. Mean urinary recovery values ranged from $43.3 \pm 10.9\%$ (after 0.375 g S(+)-γ-vinyl GABA) to $50.1 \pm 7.1\%$ (after 3.0 g (R,S)-γ-vinyl GABA) for S(+)-γ-vinyl GABA. In each patient the percent of urinary recovery was higher for the R(-)-γ-enantiomer than for the S(+)-enantiomer; mean recovery values were 64.6 ± 5.5 and $64.1 \pm 9.7\%$ for the R(-)-γ-enantiomer after the two racemic γ-vinyl GABA doses, respectively.</p> <p><u>Renal clearance (Cl_{renal}):</u></p> <p>The mean Cl_{renal} values for both enantiomers did not exhibit any dose- or enantiomer-related differences and ranged from 85.7 ± 17.9 to 99.0 ± 14.4 ml/min. After oral administration of (R,S)-γ-vinyl GABA (1.5 g, 3.0 g) it was possible to relate calculated renal clearance values of R(-)-γ- to corresponding values of S(+)-γ-vinyl GABA. This resulted in a linear correlation ($r = 0.968$).</p> <p>No R(-)-enantiomer was detected after administration of the S(+)-enantiomer.</p>
21. Safety results	Safety measures did not reveal any intolerance or adverse reaction.
22. Conclusion	Single doses of 0.5 g S(+)- to 3.0 g (R,S)- γ -vinyl GABA proved to be well tolerated in healthy males. Neither spontaneous complaints, nor rating lists, nor physical signs and lab parameters provided any evidence of adverse reactions.

No dose-related effects on psychometric functions were found, however, the absence of placebo-control does not permit any valid comparisons for effect of γ -vinyl GABA on these parameters.

The change in plasma concentration of the S form after administration of 0.75 g S form overlapped with that of administration of 1.5 g of racemic vigabatrin at almost all measurement points, and the R form was not detected when S form was administered. From this, it was estimated that it is unlikely that pharmacologically active S-form is optically converted to the inactive R-form *in vivo*.

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, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетика та переносимість одноразових пероральних доз (R,S)-у-вініл ГАМК та S(+)-у-вініл ГАМК у здорових суб'єктів (протокол 71754-1-8).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Із серпня 1982 року По вересень 1982 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 6 суб'єктів. Фактична: 6 суб'єктів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1) Визначити фармакокінетику енантіомерів у-вініл ГАМК після одноразових пероральних доз 1,5 та 3,0 г (R,S)-у-вініл ГАМК і 0,375 та 0,75 г S(+)-у-вініл ГАМК у здорових суб'єктів. 2) визначити у подвійно-сліпому дослідженні переносимість здоровими суб'єктами одноразових пероральних доз рацемічної сполуки та активного S(+)-енантіомеру. 3) Визначити вплив одноразових пероральних доз у-вініл ГАМК на психометричні показники у здорових суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійно-сліпе, із чотирма періодами, перехресне дослідження з періодом вимивання щонайменше сім днів між лікуваннями. Кожен суб'єкт отримував кожне із чотирьох лікувань, одне на сесію, в рандомізованому порядку: A) 0,375 г S(+)-у-вініл ГАМК B) 0,75 г S(+)-у-вініл ГАМК C) 1,5 г (R,S)-у-вініл ГАМК D) 3,0 г (R,S)-у-вініл ГАМК
12. Основні критерії включення	Відсутність в анамнезі захворювань печінки, нирок, серця, травної системи чи системи крові, а також відсутність в анамнезі наркоманії чи психічної залежності.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	(R,S)-у-вініл ГАМК у твердих желатинових капсулах по 250 мг. S(+)-у-вініл ГАМК у капсулах, що виглядають ідентично, по 125 мг. Відповідні капсули плацебо. Пероральне застосування (натще). Одноразові дози 1,5 та 3,0 г (R,S)-у-вініл ГАМК і 0,375 та 0,75 г S(+)-у-вініл ГАМК.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Не дозволявся прийом препаратів: будь-яких рецептурних або досліджуваних препаратів упродовж двох тижнів перед включенням до дослідження та під час дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні показники R(-)- та S(+)-енантіомерів у-вініл ГАМК.
17. Критерії оцінки безпеки	Самооцінка за шкалами, спонтанні скарги, а також фізикальні ознаки та стандартні лабораторні показники.
18. Статистичні методи	Використовувалися методи описової статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	6 здорових чоловіків. Вік (років): середній 26,7; діапазон: 22–33. Маса тіла (кг: середня 78,5; діапазон: 66–102.
20. Результати ефективності	<p><u>Концентрації S(+)-у-вініл ГАМК у плазмі крові</u></p> <p><i>Після дози 0,375 г S(+)-у-вініл ГАМК:</i> T_{max} варіював від 0,5 до 2 год (середня крива: 1 год). Середня C_{max} становила $40,7 \pm 3,0$ нмоль/мл. Середня концентрація в плазмі крові досягала 1,9 нмоль/мл через 24 год після дозування.</p> <p><i>Після дози 0,75 г S(+)-у-вініл ГАМК:</i> T_{max} варіював від 0,5 до 2 год (середня крива: 0,5 год). Середня C_{max} становила $96,1 \pm 21,6$ нмоль/мл. Середня концентрація в плазмі крові становила 2,8 нмоль/мл через 24 год після дозування.</p> <p><i>Після дози 1,5 г (R,S)-у-вініл ГАМК (еквівалентно 0,75 г S(+)-у-вініл ГАМК):</i> T_{max} варіював від 0,5 до 2 год (середня крива: 1 год). Середня C_{max} становила $81,6 \pm 4,5$ нмоль/мл. Середня концентрація в плазмі крові знижувалася до 3,8 нмоль/мл через 24 год після дозування. Порівняно з кінетикою концентрації в плазмі крові після еквівалентної дози S(+)-у-вініл, що вводилася як чистий енантіомер (0,75 г S(+)-у-вініл ГАМК), не було очевидної різниці між обома кривими середніх концентрацій у плазмі крові щодо T_{max}, C_{max} та концентрації через 24 год після дозування.</p> <p><i>Після дози 3,0 г (R,S)-у-вініл ГАМК (еквівалентно 1,5 г S(+)-у-вініл ГАМК):</i> T_{max} варіював від 0,75 до 1 год (середня крива: 0,75 год). Середня C_{max} становила $258,4 \pm 42,9$ нмоль/мл. Середня концентрація в плазмі крові через 24 год після дозування становила $10,6 \pm 1,0$ нмоль/мл. Таким чином, і середня C_{max}, і середня концентрація через 24 год після дозування були вищими</p>

за двократні відповідні величини після дози 1,5 г (R,S)-у-вініл ГАМК.

Концентрації R(-)-у-вініл ГАМК у плазмі крові

Після дози 1,5 г (R,S)-у-вініл ГАМК (еквівалентно 0,75 г R(-)-у-вініл ГАМК): T_{max} варіював від 0,5 до 1 год (середня крива: 1 год). Середня C_{max} становила $150,3 \pm 5,0$ нмоль/мл. Середня концентрація в плазмі крові через 24 год після дозування становила 4,3 нмоль/мл. Середні концентрації в плазмі крові R(-)-у-вініл ГАМК у кожній часовій точці 24-годинного інтервалу були вищими за відповідні середні концентрації в плазмі крові S(+)-у-вініл ГАМК при тій же дозі.

Після дози 3,0 г (R,S)-у-вініл ГАМК (еквівалентно 1,5 г R(-)-у-вініл ГАМК): T_{max} варіював від 0,75 до 1 год (середня крива: 0,75 год). Середня C_{max} становила $378,8 \pm 50,4$ нмоль/мл. Середня концентрація в плазмі крові через 24 год після дозування становила 11,3 нмоль/мл.

Об'єм розподілу, розрахований для рівноважного стану (V_{Dss}):

Середні величини V_{Dss} для S(+)-у-вініл ГАМК були розраховані як $108,1 \pm 27,8$ л (0,375 г S(+)-у-вініл ГАМК), $86,3 \pm 23,9$ л (0,75 г S(+)-у-вініл ГАМК), $96,4 \pm 21,1$ л (1,5 г (R,S)-у-вініл ГАМК) та $94,2 \pm 28,4$ л (3,0 г (R,S)-у-вініл ГАМК), таким чином, пов'язана з дозою відмінність не спостерігалася. Величини V_{Dss} для R(-)-у-вініл ГАМК були розраховані як $67,2 \pm 14,2$ л та $64,7 \pm 16,1$ л, відповідно, та становлять приблизно 2/3 від відповідних величин об'єму розподілу S(+)-у-вініл ГАМК.

Загальний кліренс (Cl_{total}):

Середні величини Cl_{total} S(+)-у-вініл ГАМК становили 194 ± 36 мл/хв (після 0,375 г S(+)-у-вініл ГАМК), 195 ± 35 мл/хв (після 0,75 г S(+)-у-вініл ГАМК), 195 ± 22 мл/хв (після 1,5 г (R,S)-у-вініл ГАМК) та 160 ± 25 мл/хв (після 3,0 г (R,S)-у-вініл ГАМК). Середні величини Cl_{total} R(-)-у-вініл ГАМК становили 120 ± 20 мл/хв та 132 ± 17 мл/хв відповідно.

Виведення із сечею:

Виведення із сечею було розраховане як відсоток введеної молярної дози для кожного енантіомеру. Середні величини виведення із сечею варіювали від $43,3 \pm 10,9$ % (після 0,375 г S(+)-у-вініл ГАМК) до $50,1 \pm 7,1$ % (після 3,0 г (R,S)-у-вініл ГАМК) для S(+)-у-вініл ГАМК. У кожного з пацієнтів відсоток виведення із сечею був вищим для R(-)-у-енантіомеру, ніж для S(+)-енантіомеру; середні величини виведення із сечею для R(-)-у-енантіомеру становили $64,6 \pm 5,5$ % та $64,1 \pm 9,7$ % після двох доз рацемічної у-вініл ГАМК відповідно.

Нирковий кліренс (Cl_{renal}):

Середні величини Cl_{renal} для обох енантіомерів не демонстрували яких-небудь відмінностей, пов'язаних із дозою чи енантіомером, та варіювали від $85,7 \pm 17,9$ до $99,0 \pm 14,4$ мл/хв. Після

	<p>перорального прийому (R,S)-у-вініл ГАМК (1,5 г, 3,0 г) можна було зв'язати розраховані значення ниркового кліренсу R(-)-у- з відповідними величинами S(+)-у-вініл ГАМК. Встановлена лінійна кореляція ($r = 0,968$).</p> <p>Після прийому S(+)-енантіомеру не виявлявся R(-)-енантіомер.</p>
21. Результати безпеки	<p>Заходи з безпеки не виявили непереносимості чи побічних реакцій.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Одноразові дози від 0,5 г S(+)- до 3,0 г (R,S)-у-вініл ГАМК добре переносилися здоровими чоловіками. Ні спонтанні скарги, ні рейтингові списки, ні фізикальні ознаки та лабораторні показники не надали жодних доказів побічних реакцій.</p> <p>Не було виявлено дозозалежного впливу на психометричні функції, однак відсутність плацебо-контролю не дає змоги провести будь-які достовірні порівняння впливу у-вініл ГАМК на ці параметри.</p> <p>Зміна концентрації S-форми у плазмі крові після введення 0,75 г S-форми співпадала з такою після введення 1,5 г рацемічного вігабатрину майже у всіх точках вимірювання. Після введення S-форми не виявлялася R-форма. Виходячи з цього, зроблений висновок, що малоімовірно, що <i>in vivo</i> фармакологічно активна S-форма оптично перетворюється в неактивну R-форму.</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	Definitive Study Evaluating the dose of proportionality of Vigabatrin following single oral doses of 0.5, 0.1, 2.0, and 4.0 (protocol 71754-1-C-014).
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From October 21, 1989 To November 13, 1989
8. Countries where the clinical trial was conducted	England
9. Number of study participants	Planned: 24 subjects Actual: 24 subjects
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To provide a definitive evaluation of the dose of proportionality of vigabatrin following single oral doses of 0.5, 0.1, 2.0, and 4.0 in healthy subjects.
11. Design of the clinical trial	An open, randomized, four-period crossover study with one week washout period between treatments. Twenty-four subjects were randomly assigned to one of the four treatment sequences and vigabatrin was administered as follows: Treatment A: 0.5 gram single dose (one 500 mg tablet) Treatment B: 1.0 gram single dose (two 500 mg tablets) Treatment C: 2.0 gram single dose (four 500 mg tablets) Treatment A: 4.0 gram single dose (eight 500 mg tablets)
12. Main inclusion criteria	Healthy male subjects between 18 and 55 years old (inclusive), non-smokers, to be within 15% of their ideal body weight range. All subjects have signed an informed consent form.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vigabatrin 500 mg tablets Oral administration of a single dose (fasted) Dosage: treatment A – 0.5 g, treatment B – 1.0 g, treatment C – 2.0 g, treatment D – 4.0 g.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable

15. Concomitant therapy	Concomitant medications were not allowed during this study.																																																						
16. Efficacy evaluation criteria	The plasma concentration data and pharmacokinetic parameters: Area under the plasma concentration-time curve (AUC) Maximum the plasma concentration (C_{max}) Time to reach maximum the plasma concentration (T_{max}) Plasma terminal phase half-life ($t_{1/2}$) Renal clearance (Cl _r) % drug excreted in the urine (recovery in urine)																																																						
17. Safety evaluation criteria	Adverse events were recorded for each treatment and washout period.																																																						
18. Statistical methods	Two statistical methods (Linear contrast and Dunnett's multiple comparison) were used.																																																						
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	24 healthy male subjects between 18 and 55 years old (inclusive).																																																						
20. Efficacy results	<p>T_{max} was 0.8 to 1.1 hours and $t_{1/2}$ was 6.4 to 7.5 hours, both showing similar values regardless of dose (table below). When normalized at a dose of 0.5 g AUC of vigabatrin is 73.0 - 73.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ and C_{max} is 18.0 - 19.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. As a result, the same values were shown in the range of 8 times the dose ratio, indicating that the pharmacokinetics of vigabatrin alone were dose-proportional. Renal clearance (Cl_r) ranges from 84.5 mL/min (low dose group) to 93.6 mL/min (high dose group), and % drug excreted in the urine ranges from 67.2% (low dose group) to 81.0% (high dose group). Although the Cl_r and % drug excreted in the urine tended to increase slightly with increasing dose, the clinical significance was considered to be low because the AUC did not decrease.</p> <p>Plasma pharmacokinetic parameters of vigabatrin (tablet) single dose in healthy subjects</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Dose</th> <th colspan="7">Pharmacokinetic parameter</th> </tr> <tr> <th colspan="7">Mean (CV%)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>C_{max}^* ($\mu\text{g}/\text{mL}$)</th> <th>AUC_{inf}^* ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)</th> <th>CL/F (L/h)</th> <th>T_{max} (h)</th> <th>$t_{1/2}$ (h)</th> <th>Recovery in urine (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.5 g</td> <td>24</td> <td>18.0 (26%)</td> <td>73.2 (17%)</td> <td>7.0 (1.1)</td> <td>0.8 (38%)</td> <td>7.5 (31%)</td> <td>67.2 (19%)</td> </tr> <tr> <td>1.0 g</td> <td>24</td> <td>18.4 (25%)</td> <td>73.0 (14%)</td> <td>7.0 (1.0)</td> <td>0.9 (33%)</td> <td>7.0 (10%)</td> <td>71.4 (16%)</td> </tr> <tr> <td>2.0 g</td> <td>23</td> <td>19.2 (26%)</td> <td>73.0 (16%)</td> <td>7.0 (1.1)</td> <td>0.9 (33%)</td> <td>6.4 (11%)</td> <td>75.9 (12%)</td> </tr> <tr> <td>4.0 g</td> <td>23</td> <td>18.6 (26%)</td> <td>73.5 (14%)</td> <td>6.9 (0.9)</td> <td>1.1 (45%)</td> <td>6.8 (13%)</td> <td>81.0^a (17%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Normalized to the dose of 0.5 g.</p>	Dose	Pharmacokinetic parameter							Mean (CV%)							N	C_{max}^* ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{inf}^* ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL/F (L/h)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Recovery in urine (%)	0.5 g	24	18.0 (26%)	73.2 (17%)	7.0 (1.1)	0.8 (38%)	7.5 (31%)	67.2 (19%)	1.0 g	24	18.4 (25%)	73.0 (14%)	7.0 (1.0)	0.9 (33%)	7.0 (10%)	71.4 (16%)	2.0 g	23	19.2 (26%)	73.0 (16%)	7.0 (1.1)	0.9 (33%)	6.4 (11%)	75.9 (12%)	4.0 g	23	18.6 (26%)	73.5 (14%)	6.9 (0.9)	1.1 (45%)	6.8 (13%)	81.0 ^a (17%)
Dose	Pharmacokinetic parameter																																																						
	Mean (CV%)																																																						
	N	C_{max}^* ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{inf}^* ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL/F (L/h)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Recovery in urine (%)																																																
0.5 g	24	18.0 (26%)	73.2 (17%)	7.0 (1.1)	0.8 (38%)	7.5 (31%)	67.2 (19%)																																																
1.0 g	24	18.4 (25%)	73.0 (14%)	7.0 (1.0)	0.9 (33%)	7.0 (10%)	71.4 (16%)																																																
2.0 g	23	19.2 (26%)	73.0 (16%)	7.0 (1.1)	0.9 (33%)	6.4 (11%)	75.9 (12%)																																																
4.0 g	23	18.6 (26%)	73.5 (14%)	6.9 (0.9)	1.1 (45%)	6.8 (13%)	81.0 ^a (17%)																																																
21. Safety results	Vigabatrin in single doses up to 4.0 grams was well tolerated in this subject population. Of the 24 subjects entered into the, 23 completed according to the protocol. One subject died the study from non-VGB related in a motorcycle accident. The most frequent adverse event																																																						

	reported was headache (11 subjects, 45.8%). Hematology, serum chemistry, and urinalysis did not reveal any clinically relevant abnormalities following vigabatrin administrations.
22. Conclusion	Vigabatrin exhibits dose linearity over the dose range of 0.5 to 4.0 grams. The terminal phase half-life was somewhat reduced while renal clearance was increased following high dose administration. These changes were relatively minor and not considered to be clinically important.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


 (signature)
 КЕРІВНИК ВЕНТРИ СЗВІЛУ 3
 РЕГУЛЯТОРІ У КРАЇНІ
 (full name)
 ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ
 КОД 35848623
 Державна служба з питань безпеки ліків
 Міністерства охорони здоров'я України

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	Спеціалізоване дослідження з вивчення пропорційності дозі вігабатрину після одноразових пероральних доз 0,5, 1,0, 2,0 та 4,0 г (протокол 71754-1-C-014).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 21 жовтня 1989 року По 13 листопада 1989 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Англія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 суб'єкти Фактична: 24 суб'єкти
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Надати обґрунтовану оцінку пропорційності дозі вігабатрину після одноразових пероральних доз 0,5, 1,0, 2,0 та 4,0 г у здорових суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з чотирма періодами, перехресне дослідження з однотижневим періодом вимивання між лікуваннями. Двадцять чотири суб'єкти були рандомізовані отримувати одну з чотирьох послідовностей лікування. Вігабатрин застосовувався наступним чином: Лікування А: 0,5 г одноразова доза (одна таблетка 500 мг) Лікування В: 1,0 г одноразова доза (дві таблетки 500 мг) Лікування С: 2,0 г одноразова доза (чотири таблетки 500 мг) Лікування D: 4,0 г одноразова доза (вісім таблеток 500 мг)
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки віком від 18 до 55 років (включно), без шкідливої звички паління, з масою тіла в межах 15 % від ідеальної маси тіла. Підписання форми інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вігабатрин таблетки 500 мг. Пероральне застосування одноразової дози (натще). Дозування: лікування А – 0,5 г, лікування В – 1,0 г, лікування С – 2,0 г, лікування D – 4,0 г.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно																																																						
15. Супутня терапія	Супутня терапія не дозволялась у цьому дослідженні.																																																						
16. Критерії оцінки ефективності	Дані концентрації у плазмі крові та фармакокінетичні показники: Площа під кривою концентрація-час (AUC) Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max}) Період напіввиведення у термінальній фазі ($t_{1/2}$) Нирковий кліренс (Cl _r) % препарату, що виділяється із сечею (відновлення у сечі)																																																						
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції реєструвалися для кожного лікування та періоду вимивання.																																																						
18. Статистичні методи	Використовувалися два статистичні методи (лінійного контрасту та множинного порівняння Данетта).																																																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	24 здорові чоловіки віком від 18 до 55 років (включно).																																																						
20. Результати ефективності	<p>T_{max} становив від 0,8 до 1,1 години та $t_{1/2}$ – від 6,4 до 7,5 години, обидва показники демонстрували подібні величини незалежно від дози (див. таблицю нижче). Нормалізована за дозою 0,5 г AUC вігабатрину становила 73,0–73,5 мкг.год/мл та C_{max} – 18,0–19,2 мкг/мл. У результаті були продемонстровані подібні значення в діапазоні 8-кратного співвідношення доз, що вказує на те, що фармакокінетика окремо застосовуваного вігабатрину була пропорційною дозі. Значення ниркового кліренсу (Cl_r) були в діапазоні від 84,5 мл/хв (група низької дози) до 93,6 мл/хв (група високої дози) та % препарату, що виділяється із сечею, – від 67,2 % (група низької дози) до 81,0 % (група високої дози). Хоча Cl_r та % препарату, що виділяється із сечею, мали тенденцію до незначного збільшення зі збільшенням дози, клінічна значущість вважалась низькою, оскільки AUC не зменшувалась.</p> <p>Фармакокінетичні показники у плазмі крові для одноразових доз вігабатрину (таблетки) у здорових суб'єктів</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Доза</th> <th colspan="7">Фармакокінетичний показник</th> </tr> <tr> <th colspan="7">Середнє значення (коефіцієнт варіації, CV%)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>C_{max}* (мкг/мл)</th> <th>AUC_{inf}* (мкг.год/мл)</th> <th>CL/F (л/год)</th> <th>T_{max} (год)</th> <th>$t_{1/2}$ (год)</th> <th>Відновлення у сечі (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,5 г</td> <td>24</td> <td>18,0 (26%)</td> <td>73,2 (17%)</td> <td>7,0 (1,1)</td> <td>0,8 (38%)</td> <td>7,5 (31%)</td> <td>67,2 (19%)</td> </tr> <tr> <td>1,0 г</td> <td>24</td> <td>18,4 (25%)</td> <td>73,0 (14%)</td> <td>7,0 (1,0)</td> <td>0,9 (33%)</td> <td>7,0 (10%)</td> <td>71,4 (16%)</td> </tr> <tr> <td>2,0 г</td> <td>23</td> <td>19,2 (26%)</td> <td>73,0 (16%)</td> <td>7,0 (1,1)</td> <td>0,9 (33%)</td> <td>6,4 (11%)</td> <td>75,9 (12%)</td> </tr> <tr> <td>4,0 г</td> <td>23</td> <td>18,6</td> <td>73,5</td> <td>6,9</td> <td>1,1</td> <td>6,8</td> <td>81,0</td> </tr> </tbody> </table>	Доза	Фармакокінетичний показник							Середнє значення (коефіцієнт варіації, CV%)							N	C_{max} * (мкг/мл)	AUC _{inf} * (мкг.год/мл)	CL/F (л/год)	T_{max} (год)	$t_{1/2}$ (год)	Відновлення у сечі (%)	0,5 г	24	18,0 (26%)	73,2 (17%)	7,0 (1,1)	0,8 (38%)	7,5 (31%)	67,2 (19%)	1,0 г	24	18,4 (25%)	73,0 (14%)	7,0 (1,0)	0,9 (33%)	7,0 (10%)	71,4 (16%)	2,0 г	23	19,2 (26%)	73,0 (16%)	7,0 (1,1)	0,9 (33%)	6,4 (11%)	75,9 (12%)	4,0 г	23	18,6	73,5	6,9	1,1	6,8	81,0
Доза	Фармакокінетичний показник																																																						
	Середнє значення (коефіцієнт варіації, CV%)																																																						
	N	C_{max} * (мкг/мл)	AUC _{inf} * (мкг.год/мл)	CL/F (л/год)	T_{max} (год)	$t_{1/2}$ (год)	Відновлення у сечі (%)																																																
0,5 г	24	18,0 (26%)	73,2 (17%)	7,0 (1,1)	0,8 (38%)	7,5 (31%)	67,2 (19%)																																																
1,0 г	24	18,4 (25%)	73,0 (14%)	7,0 (1,0)	0,9 (33%)	7,0 (10%)	71,4 (16%)																																																
2,0 г	23	19,2 (26%)	73,0 (16%)	7,0 (1,1)	0,9 (33%)	6,4 (11%)	75,9 (12%)																																																
4,0 г	23	18,6	73,5	6,9	1,1	6,8	81,0																																																

	(26%)	(14%)	(0,9)	(45%)	(13%)	(17%)
	* Нормалізовані до дози 0,5 г.					
21. Результати безпеки	Одноразові дози вігабатрину до 4,0 г добре переносилися у цій популяції суб'єктів. Із 24 суб'єктів, включених до дослідження, 23 завершили дослідження згідно з протоколом. Один суб'єкт помер під час дослідження внаслідок не пов'язаної із застосуванням вігабатрину дорожньо-транспортної пригоди. Найчастіше повідомлюваним побічним явищем був головний біль (11 суб'єктів, 45,8%). У результатах загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі не виявлені клінічно значущі відхилення після застосування вігабатрину.					
22. Висновок (заклучення)	Вігабатрин демонструє пропорційну дозі фармакокінетику в діапазоні доз 0,5–4,0 г. Період напіввиведення у термінальній фазі дещо зменшувався, а нирковий кліренс зростав після застосування високої дози. Ці зміни були відносно незначними та не вважалися клінічно значущими.					

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	A definitive study evaluating the pharmacokinetics and dose proportionality of vigabatrin enantiomers following 0.5 and 2.0 gram doses administered every 12 hours for 5 days (protocol 71754-1-C-015).
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From November 8, 1989 To November 30, 1989
8. Countries where the clinical trial was conducted	England
9. Number of study participants	Planned: 24 subjects Actual: 24 subjects
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To provide an evaluation of the pharmacokinetics and dose proportionality of vigabatrin (racemic) and vigabatrin enantiomers during multiple dosing.
11. Design of the clinical trial	An open-label, randomized, balanced two-period crossover study with a one week washout between treatments.
12. Main inclusion criteria	Healthy male volunteers between 18 and 55 years old (inclusive), non-smokers, to be within 15% of their ideal body weight range. All subjects have signed an informed consent form.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vigabatrin 500 mg tablets Oral administration (fasted) Treatment A: 0.5 grams (one tablet) two times a day for 5 day (9 doses) Treatment B: 2.0 grams (four tablets) two times a day for 5 day (9 doses)
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Subjects were to receive only the drugs specified in the protocol. No other prescription or OTC drugs were allowed during the study days and the washout period between treatment periods. There were no concomitant medications administered to any of the subjects during the course of the study.

16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacokinetic parameters of vigabatrin (racemic) and vigabatrin enantiomers: plasma concentration-time curve (AUC), peak plasma concentration (C_{max}), time to peak plasma concentration (T_{max}), plasma terminal phase half-life ($T_{1/2}$), renal clearance (CLr), % drug excreted in the urine (urine recovery).
17. Safety evaluation criteria	All adverse events were recorded with description, date of onset, date event resolved, severity, any action taken, an evaluation of drug relationship, and ultimate outcome. Serious adverse events would be reported to the monitor immediately.
18. Statistical methods	<p>In order to test for dose proportionality, the plasma concentrations, all AUC, C_{max}, and C_{min} values for the 2 gram dosage group were normalized to the 0.5 gram regimen. For all pharmacokinetic parameters, normalized as appropriate, an analysis of variance (ANOVA) for a randomized 2-period crossover design was used for sequence, period, and dosage effects.</p> <p>The sequence effect was assessed using the between subject variability to form the appropriate F-test. The dosage and period effects were tested using the residual error variance. Type III sums of squares were used to adjust for any missing data. Results with $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.</p> <p>Using the 0.5 gram dosage as the reference and the results of ANOVA, an estimated ratio for each pharmacokinetic parameter was obtained using the adjusted (least squares) test mean divided by the adjusted reference mean, expressed as a percentage. The corresponding 90% CI for the ratio was derived from the 90% CI for the difference in the adjusted means, expressed as a percentage.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	24 male subjects were 18 to 52 years old (25.8 ± 8.2) and weighed between 60.3 and 92.3 kg (71.7 ± 8.8).
20. Efficacy results	<p>Plasma vigabatrin levels reached steady state on day 2. The T_{max} of the racemate in the steady state was 0.9 to 1.1 hours, and the $T_{1/2}$ was 7.4 to 7.7 hours, both of which showed similar values regardless of the dose (see table below). Dose-referenced steady-state AUC_{0-12} and C_{max} showed similar values, confirming dose proportionality to plasma exposure during repeated vigabatrin administration. The urinary excretion rates were 66.75% (0.5 g) and 69.94% (2.0 g), showing similar values regardless of the dose. The accumulation ratio was 1.47 to 1.53 based on the trough value of plasma concentration and 1.23 to 1.25 based on AUC_{0-12} (day 5 / day 1), and no obvious accumulation was observed.</p> <p>In the steady state, CLr of the R-form (inactive form) is slightly lower than the S-form (active form), while the plasma concentration of R form remained at about 1.25 times higher than the S-isomer. These differences between the S and R forms were similar between $T_{1/2}$ of both enantiomers, suggesting that they may be due to differences in absorption or distribution.</p>

Pharmacokinetic parameters of repeated doses of vigabatrin (tablets) in healthy subjects							
Dose	N	Pharmacokinetic parameters (racemic or enantiomer)					
		Mean (standard deviation)					
		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CLr (L/h)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	Recovery in urine (%)
Measured as racemic							
0.5 g BID (D1)	24	17.25 (2.73)	56.82 (6.42)	NA	0.93 (0.37)	NA	NA
0.5 g BID (D5)	24	18.16 (2.86)	70.96 (11.60)	NA	1.00 (0.41)	7.70 (1.56)	66.75 (7.37)
2.0 g BID (D1)*	24	71.32	231.12	NA	1.02 (0.31)	NA	NA
2.0 g BID (D5)*	24	74.76	284.68	NA	1.02 (0.40)	7.42 (0.85)	69.94 (8.84)
Measured as S form							
0.5 g BID (D5)	10	5.74 (15.7)	28.01 (20.8)	9.18 (17.1)	NA	6.26 (33.3)	NA
2.0 g BID (D5)	10	31.42 (17.8)	124.56 (19.0)	8.25 (16.0)	NA	7.15 (13.3)	NA
Measured as R form							
0.5 g BID (D5)	10	9.63 (17.5)	35.56 (20.7)	7.25 (16.2)	NA	6.49 (33.6)	NA
2.0 g BID (D5)	10	42.02 (17.2)	149.85 (17.8)	6.83 (15.5)	NA	8.05 (12.2)	NA
* C_{max} and AUC_{0-12} are expressed as conversion values N/A – not applicable							
21. Safety results	The administration of vigabatrin in multiple doses of 0.5 and 2.0 g was well tolerated in this subject population. All subjects entered into the study completed the treatment periods with vigabatrin. No clinically remarkable changes in hematology, serum chemistries, or urinalysis attributable to vigabatrin treatment were observed. The most frequently reported adverse events were headache (41.7%), tiredness (41.7%), and a lightheaded feeling (25.0%).						
22. Conclusion	Vigabatrin and vigabatrin enantiomers demonstrate linear pharmacokinetics over the dose range studied (0.5 gram to 2.0 gram BID).						

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	Спеціалізоване дослідження з вивчення фармакокінетики та пропорційності дозі енантіомерів вігабатрину після доз 0,5 та 2,0 г, що застосовувалися кожні 12 годин протягом 5 днів (протокол 71754-1-C-015).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 08 листопада 1989 року По 30 листопада 1989 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Англія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 суб'єкти Фактична: 24 суб'єкти
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити фармакокінетику та пропорційність дозі вігабатрину (рацемічна сполука) та енантіомерів вігабатрину при застосуванні багаторазових доз.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, збалансоване, з двома періодами, перехресне дослідження з однотижневим періодом вимивання між лікуваннями.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки-добровольці віком від 18 до 55 років (включно), без шкідливої звички паління, із масою тіла в межах 15 % від ідеальної маси тіла. Підписання форми інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вігабатрин 500 мг таблетки. Пероральне застосування (натще). Лікування А: 0,5 г (одна таблетка) два рази на добу протягом 5 днів (9 доз). Лікування В: 2,0 г (чотири таблетки) два рази на добу протягом 5 днів (9 доз).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	Суб'єкти отримували тільки тальки зазначені у протоколі препарати. Інші рецептурні та нерецептурні препарати не дозволялися у дні дослідження та протягом періоду вимивання між лікуваннями.

	Впродовж дослідження жоден учасник не отримував супутнього лікування.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні показники вігабатрину (рацемічного) та енантіомерів вігабатрину: площа під кривою концентрація в плазмі крові-час (AUC), максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}), час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max}), період напіввиведення у термінальній фазі ($T_{1/2}$), нирковий кліренс (Cl _r), % препарату, що виділяється із сечею (відновлення у сечі).
17. Критерії оцінки безпеки	Усі побічні явища реєструвалися з описом, датою початку, датою розрешення явища, тяжкістю, вжитими заходами, оцінкою зв'язку із застосуванням препарату та наслідком. Серйозні побічні явища повинні були повідомлятися монітору негайно.
18. Статистичні методи	<p>Для тестування пропорційності дозі дані концентрації в плазмі крові, усі значення AUC, C_{max} та C_{min} групи дозування по 2 г були нормалізовані до дозування по 0,5 г.</p> <p>Для усіх нормалізованих відповідним чином фармакокінетичних показників був використаний дисперсійний аналіз (ANOVA) для рандомізованого, 2-періодного, перехресного дизайну, щоб вивчити ефекти послідовності, періоду та дозування.</p> <p>Ефект послідовності оцінювали за допомогою мінливості між суб'єктами для формування відповідного F-критерію. Ефекти дозування та періоду були перевірені з використанням дисперсії залишкової помилки. Суми квадратів типу III були використані для коригування будь-яких відсутніх даних. Результати з $p \leq 0,05$ вважали статистично значущими.</p> <p>Використовуючи дозу 0,5 грама як еталон і результати ANOVA, оцінене співвідношення для кожного фармакокінетичного параметра було отримано за допомогою коригованого (за методом найменших квадратів) середнього тестового значення, поділеного на кориговане еталонне середнє значення та вираженого у відсотках. Відповідний 90 % ДІ для співвідношення було отримано з 90 % ДІ для різниці коригованих середніх значень, вираженої у відсотках.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	24 чоловіки віком від 18 до 52 років ($25,8 \pm 8,2$) та з масою тіла від 60,3 до 92,3 кг ($71,7 \pm 8,8$).
20. Результати ефективності	<p>Рівні вігабатрину в плазмі крові досягли рівноважного стану на день 2. У рівноважному стані T_{max} рацемічної сполуки становив від 0,9 до 1,1 години та $T_{1/2}$ – від 7,4 до 7,7 год. Обидва показники демонструють подібні значення незалежно від дози (див. таблицю нижче). Кориговані за дозою AUC₀₋₁₂ та C_{max} у рівноважному стані демонстрували подібні величини, підтверджуючи пропорційність до дози експозиції у плазмі крові при застосуванні багаторазових доз вігабатрину. Значення швидкості виведення із сечею становили 66,75% (0,5 г) та 69,94% (2,0 г), демонструючи подібні величини незалежно від дози. Коефіцієнт накопичення становив від 1,47 до 1,53 на основі величин мінімальної концентрації у плазмі крові та від 1,23 до 1,25 на основі AUC₀₋₁₂ (день 5/день 1); очевидна акумуляція не спостерігалась.</p> <p>У рівноважному стані кліренс R-енантіомеру (неактивна форма) був дещо</p>

нижчим, ніж у S-енантіомеру (активна форма), тоді як концентрація у плазмі крові R-енантіомеру залишалась приблизно у 1,25 раза вищою, ніж S-ізомеру. Ці відмінності між S та R формами були подібними і щодо $T_{1/2}$ обох енантіомерів, що, ймовірно, зумовлено відмінностями у всмоктуванні та розподілі.

Фармакокінетичні показники при багаторазових дозах вігabatрину (таблетки) у здорових суб'єктів

Доза	Фармакокінетичні показники (рацемічна сполука або енантіомер)						
	Середнє значення (стандартне відхилення)						
	N	C_{max} (мкг/мл)	AUC ₀₋₁₂ (мкг·год/мл)	CL _r (л/год)	T_{max} (год)	$T_{1/2}$ (год)	Відновлення у сечі (%)
Рацемічна сполука							
0,5 г 2 р/добу (день 1)	24	17,25 (2,73)	56,82 (6,42)	Н/З	0,93 (0,37)	Н/З	Н/З
0,5 г 2 р/добу (день 5)	24	18,16 (2,86)	70,96 (11,60)	Н/З	1,00 (0,41)	7,70 (1,56)	66,75 (7,37)
2,0 г 2 р/добу (день 1)*	24	71,32	231,12	Н/З	1,02 (0,31)	Н/З	Н/З
2,0 г 2 р/добу (день 5)*	24	74,76	284,68	Н/З	1,02 (0,40)	7,42 (0,85)	69,94 (8,84)
S- енантіомер							
0,5 г 2 р/добу (день 5)	10	5,74 (15,7)	28,01 (20,8)	9,18 (17,1)	Н/З	6,26 (33,3)	Н/З
2,0 г 2 р/добу (день 5)	10	31,42 (17,8)	124,56 (19,0)	8,25 (16,0)	Н/З	7,15 (13,3)	Н/З
R- енантіомер							
0,5 г 2 р/добу (день 5)	10	9,63 (17,5)	35,56 (20,7)	7,25 (16,2)	Н/З	6,49 (33,6)	Н/З
2,0 г 2 р/добу (день 5)	10	42,02 (17,2)	149,85 (17,8)	6,83 (15,5)	Н/З	8,05 (12,2)	Н/З

* C_{max} та AUC₀₋₁₂ – представлені нормалізовані величини.
Н/З – не застосовно.

21. Результати безпеки

Багаторазові дози вігabatрину 0,5 та 2,0 г добре переносилися у цій популяції суб'єктів. Усі включені до даного дослідження суб'єкти завершили періоди лікування вігabatрином. Не спостерігалось клінічно значущих змін у результатах загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі, пов'язаних із застосуванням вігabatрину. Найчастіше повідомлюваними побічними явищами були головний біль (41,7 %), підвищена втомлюваність (41,7 %) та переднепритомний стан (25,0 %).

22. Висновок (заключення)

Вігabatрин та енантіомери вігabatрину демонструють лінійну фармакокінетику у діапазоні досліджуваних доз (від 0,5 г до 2,0 г 2 рази на добу).

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	A definitive study evaluating the relative bioavailability and the effect of food on the bioavailability of vigabatrin following 1.0 gram single doses (protocol 71754-1-C-017).								
6. Clinical trial phase	Phase I								
7. Period of the clinical trial	Date of enrollment of first subject: April 20, 1990 Last subject completion date: May 12, 1990								
8. Countries where the clinical trial was conducted	England								
9. Number of study participants	Planned: 24 subjects Actual: 24 subjects								
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To evaluate the bioequivalence of the US and European vigabatrin uncoated tablets, the effect of a high fat meal on the bioavailability of vigabatrin tablets, and to define the relative bioavailability of vigabatrin tablets <table border="0"> <thead> <tr> <th><u>Objective</u></th> <th><u>Treatment Comparison</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bioequivalence</td> <td>A: U.S. tablet (fasted) vs. B: European tablet (fasted)</td> </tr> <tr> <td>Food Effect</td> <td>A: U.S. tablet (fasted) vs. C: U.S. tablet (fed)</td> </tr> <tr> <td>Relative Bioavailability</td> <td>A: U.S. tablet (fasted) vs. D: Oral solution (fasted)</td> </tr> </tbody> </table>	<u>Objective</u>	<u>Treatment Comparison</u>	Bioequivalence	A: U.S. tablet (fasted) vs. B: European tablet (fasted)	Food Effect	A: U.S. tablet (fasted) vs. C: U.S. tablet (fed)	Relative Bioavailability	A: U.S. tablet (fasted) vs. D: Oral solution (fasted)
<u>Objective</u>	<u>Treatment Comparison</u>								
Bioequivalence	A: U.S. tablet (fasted) vs. B: European tablet (fasted)								
Food Effect	A: U.S. tablet (fasted) vs. C: U.S. tablet (fed)								
Relative Bioavailability	A: U.S. tablet (fasted) vs. D: Oral solution (fasted)								
11. Design of the clinical trial	The study was conducted as an open, randomized, balanced, four-period crossover study with one week washout period between treatments. Twenty-four subjects were randomly assigned to one of the four treatment sequences and vigabatrin was administered as follows: Treatment A: 2 x 500 mg US tablets in fasted subjects Treatment B: 2 x 500 mg European tablets in fasted subjects Treatment C: 2 x 500 mg US tablets in fed subjects Treatment D: 10 mL of 100 mg/mL oral solution in fasted subjects								
12. Main inclusion criteria	1. Subjects are healthy males between 18 and 55 years old, inclusive. 2. Subjects are within 15% of their ideal body weight range.								

	<p>3. Subjects are non-smokers.</p> <p>4. All subjects have signed an informed consent form.</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Vigabatrin</p> <ul style="list-style-type: none"> - US uncoated tablets (UC [US] tablets, 500 mg). - European uncoated tablets (UC [EU] tablets, 500 mg). - European solution (100 mg/mL). <p>Single oral administration Dose: 1.0 g.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	Concomitant medications were not allowed during this study (during the treatment days or washout periods).
16. Efficacy evaluation criteria	The plasma and urine pharmacokinetic parameters included: $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, renal clearance (CL _r), % drug excreted in the urine, oral clearance (CL _{po}), and apparent volume of distribution (V_{db}).
17. Safety evaluation criteria	All adverse events were recorded with description, date of onset, date event resolved, severity, any action taken, an evaluation of drug relationship, and ultimate outcome. Serious adverse events were reported to the monitor immediately.
18. Statistical methods	<p>For AUC, C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, renal clearance, and percent recovery in the urine, an analysis of variance (ANOVA) for a randomized 4-period crossover design was used to assess sequence, period and treatment effects.</p> <p>The sequence effect (SO) was assessed using the subject variability [S(SO)] to form the appropriate F -test. Period effects and treatment contrasts were tested ($Q = 0.05$) using the residual error variance term. Type III sums of squares were used to adjust for any missing data.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>24 healthy subjects</p> <ul style="list-style-type: none"> -male 24 - White 23, Asian 1 <p>Age: 26.4 ± 9.9 years (18 to 49 years old)</p>
20. Efficacy results	<p><u>Pharmacokinetic Results:</u></p> <p><u>Bioequivalence (Treatment A vs B):</u></p> <p>The mean \pm SD AUC for the U.S. and European tablets was 127.1 ± 18.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ and 129.0 ± 19.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, respectively, and the mean \pm SD C_{max} was 31.2 ± 6.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 33.2 ± 9.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. Mean \pm SD T_{max} was 1.00 ± 0.29 hrs and 0.98 ± 0.28 hrs, respectively. For both AUC and C_{max} the 90% CI was within the 80-120% range.</p> <p>The mean \pm SD terminal phase $t_{1/2}$ for the U.S. and European tablets was 7.15 ± 1.15 hrs and 7.05 ± 1.17 hrs, respectively. Similarly, CL_r was 95.0 ± 28.2 mL/min and 92.2 ± 20.5 mL/min, and the percentage of dose recovered in the urine as vigabatrin was 69.8 ± 20.4 and 69.1 ± 12.5, respectively. The mean $t_{1/2}$ for absorption and distribution was</p>

	<p>approximately 12 minutes and 45 minutes, respectively, for the U.S. and European tablets.</p> <p><i>Food Effect (Treatment A vs C):</i></p> <p>The pharmacokinetic parameters for the fasted treatment are the same as those listed for the U.S. tablet (fasted). The AUC, C_{max} and T_{max} for the fed treatment were $116.6 \pm 14.8 \mu\text{g-hr/mL}$, $20.9 \pm 6.7 \mu\text{g-hr/mL}$, and $2.14 \pm 1.02 \text{ hrs}$, respectively. The 90% CI for the fasted and fed treatments showed no difference in AUC; whereas, C_{max} was reduced by 33% and T_{max} was prolonged by 113% in the fed treatment.</p> <p>The mean \pm SD terminal phase $t_{1/2}$ ($9.15 \pm 4.63 \text{ hrs}$) was prolonged in the fed group compared with the fasted group ($7.15 \pm 1.15 \text{ hrs}$). However, CL_r and percentage of dose recovered in the urine for the fed group were not different from that observed for the fasted group. For the fed group, CL_r and percentage recovered in the urine were $99.9 \pm 26.3 \text{ mL/min}$ and 68.2 ± 17.1, respectively. The mean $t_{1/2}$ for absorption was 50 minutes, the lag time for absorption was 45 minutes, and the mean distribution $t_{1/2}$ was 70 minutes when vigabatrin was administered to fed subjects.</p> <p><i>Relative Bioavailability (Treatment A vs D):</i></p> <p>The AUC, C_{max}, and T_{max} for the vigabatrin solution were $120.9 \pm 15.9 \mu\text{g-hr/mL}$, $33.9 \pm 5.8 \mu\text{g/mL}$, and $0.61 \pm 0.25 \text{ hrs}$, respectively. Using the 90% CI approach, the AUC and C_{max} for the U.S. tablet and oral solution (reference) showed no difference; whereas, the T_{max} was slightly longer for the tablet compared to the oral solution. The ratio of the AUC for the oral solution and tablet indicates that the relative bioavailability of the tablets is essentially 100%.</p> <p>The $t_{1/2}$ ($7.07 \pm 1.55 \text{ hrs}$) and CL_r ($96.2 \pm 21.0 \text{ mL/min}$) of the oral solution were not different from that observed for the U.S. tablet. Following the oral solution, the absorption $t_{1/2}$ was two times faster relative to the tablets with a value of approximately 5 minutes and the distribution $t_{1/2}$ (53 minutes) and lag time for absorption (10 minutes) were similar to that observed for the tablets.</p>
21. Safety results	<p><i>Adverse event</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • There were no deaths or serious adverse events. • Adverse events were observed in 14 of 24 patients. There was no difference in the incidence of adverse events between formulations. <p>The most common events were central nervous system events, such as headaches. Headache was judged to be possibly related to vigabatrin on 10 cases in 6 subjects and was noted during all 4 study periods involving all 4 treatments. Other adverse events possibly related to vigabatrin consisted of other central nervous system-related events, gastrointestinal events and a single case of pruritus and rash seen only after first exposure to vigabatrin. All of these were mild to moderate in severity.</p> <p>Vagus nerve event in 1 person as a severe adverse event syncope was seen. Recovery was confirmed for all adverse events.</p>

	<p>There were no cases of discontinuation of investigational drug administration due to adverse events.</p> <p>Electrocardiogram No clinically relevant abnormalities or fluctuations were observed.</p> <p>Laboratory test No clinically significant changes were found in hematology, blood biochemical and urinalysis.</p>
22. Conclusion	<p>The bioequivalence of UC (US) and UC (EU) tablets was confirmed. The bioavailability of UC (US) tablets was considered similar to solution.</p> <p>The effects of diet on the pharmacokinetics of UC (US) tablets were delayed absorption and elimination, and a decrease in C_{max} (about 33%), but no clear difference in AUC, indicating that vigabatrin (tablets) can be administered both before and after meals. It was concluded that there is no difference in the therapeutic effect regardless of whether the drug is taken before or after meals.</p> <p>There were no deaths or serious adverse events. The most common events were central nervous system events, such as headaches.</p> <p>There were no cases of discontinuation of investigational drug administration due to adverse events.</p>

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



000021

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	Спеціалізоване дослідження з вивчення відносної біодоступності та впливу їжі на біодоступність вігабатрину після одноразових доз 1,0 грам (протокол 71754-1-C-017).								
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I								
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого суб'єкта: 20 квітня 1990 року Дата завершення дослідження останнім суб'єктом: 12 травня 1990 року								
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Англія								
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 24 суб'єкти Фактична: 24 суб'єкти								
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність вігабатрину, таблетки без оболонки (виготовлені в США та Європі), впливу прийому їжі з високим вмістом жирів на біодоступність вігабатрину у формі таблеток та визначити відносну біодоступність таблеток вігабатрину. <table border="0"> <tr> <td><u>Ціль</u></td> <td><u>Порівняння лікувань</u></td> </tr> <tr> <td>Біоеквівалентність</td> <td>A: таблетки (США) (натще) проти B: таблетки (Європа) (натще)</td> </tr> <tr> <td>Вплив їжі</td> <td>A: таблетки (США) (натще) проти C: таблетки (США) (після їжі)</td> </tr> <tr> <td>Відносна біодоступність</td> <td>A: таблетки (США) (натще) проти D: Розчин оральний (натще)</td> </tr> </table>	<u>Ціль</u>	<u>Порівняння лікувань</u>	Біоеквівалентність	A: таблетки (США) (натще) проти B: таблетки (Європа) (натще)	Вплив їжі	A: таблетки (США) (натще) проти C: таблетки (США) (після їжі)	Відносна біодоступність	A: таблетки (США) (натще) проти D: Розчин оральний (натще)
<u>Ціль</u>	<u>Порівняння лікувань</u>								
Біоеквівалентність	A: таблетки (США) (натще) проти B: таблетки (Європа) (натще)								
Вплив їжі	A: таблетки (США) (натще) проти C: таблетки (США) (після їжі)								
Відносна біодоступність	A: таблетки (США) (натще) проти D: Розчин оральний (натще)								
11. Дизайн клінічного випробування	Дане дослідження проводилося як відкрите, рандомізоване, збалансоване, з чотирма періодами, перехресне дослідження з однотижневим періодом вимивання між лікуваннями. Двадцять чотирьом суб'єктам рандомізовано було призначено одну з чотирьох послідовностей лікування. Вігабатрин застосовувався								

000022

	<p>наступним чином:</p> <p>Лікування А: 2 таблетки по 500 мг (США) натще</p> <p>Лікування В: 2 таблетки по 500 мг (Європа) натще</p> <p>Лікування С: 2 таблетки по 500 мг (США) після їжі</p> <p>Лікування D: 10 мл розчину орального (100 мг/мл) натще</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові чоловіки віком від 18 до 55 років включено. 2. Маса тіла в межах 15 % від ідеальної маси тіла. 3. Без шкідливої звички паління. 4. Підписання форми інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Вігабатрин</p> <ul style="list-style-type: none"> - таблетки без оболонки (США) по 500 мг; - таблетки без оболонки (Європа) по 500 мг; - розчин (Європа). 100 мг/мл. <p>Пероральне застосування одноразової дози. Доза: 1.0 г.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Супутня терапія не дозволялась під час цього дослідження (у дні лікування та протягом періодів вимивання).
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні показники в плазмі крові та сечі включали: $AUC_{(0-Inf)}$, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, нирковий кліренс (CL_r), % препарату, що виділяється із сечею, оральний кліренс (CL_{po}) та видимий об'єм розподілу (V_{db}).
17. Критерії оцінки безпеки	Усі побічні явища реєструвалися з описом, датою початку, датою розрешення явища, тяжкістю, вжитими заходами, оцінкою зв'язку із застосуванням препарату та наслідком. Серйозні побічні явища повинні були повідомлятися монітору негайно.
18. Статистичні методи	<p>Для AUC, C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, ниркового кліренсу та відсотка відновлення препарату в сечі використовувався дисперсійний аналіз (ANOVA) для рандомізованого, з чотирма періодами, перехресного дизайну, щоб оцінити ефекти послідовності, періоду та лікування.</p> <p>Ефект послідовності оцінювали з використанням мінливості суб'єкта для формування відповідного F-критерію. Ефекти періоду та контрасти лікування були перевірені ($Q = 0,05$) з використанням дисперсійного члена залишкової помилки. Суми квадратів типу III були використані для коригування будь-яких відсутніх даних.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать,	<p>24 здорові суб'єкти:</p> <ul style="list-style-type: none"> - чоловіки –24;

000023

вік, раса, тощо)	<p>- раса: європеїдна – 23, монголоїдна – 1; - вік: $26,4 \pm 9,9$ року (діапазон: 18–49 років).</p>
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакокінетичні результати:</u> <i>Біоеквівалентність (лікування А проти В):</i> Середнє значення \pm СВ АUC для таблеток (США та Європа) становило $127,1 \pm 18,3$ мкг-год/мл і $129,0 \pm 19,0$ мкг-год/мл, відповідно, та середнє значення \pm СВ C_{\max} – $31,2 \pm 6,2$ мкг/мл і $33,2 \pm 9,2$ мкг/мл, відповідно. Середнє значення \pm СВ T_{\max} становило $1,00 \pm 0,29$ год і $0,98 \pm 0,28$ год відповідно. Для обох показників, АUC та C_{\max}, 90 % ДІ знаходився в межах діапазону 80–120 %.</p> <p>Середнє значення \pm СВ періоду напіввиведення в термінальній фазі для таблеток (США та Європа) становило $7,15 \pm 1,15$ год і $7,05 \pm 1,17$ год відповідно, ниркового кліренсу – $95,0 \pm 28,2$ мл/хв і $92,2 \pm 20,5$ мл/хв відповідно та відсотка дози, що виділяється із сечею у вигляді вігабатрину, – $69,8 \pm 20,4$ і $69,1 \pm 12,5$ відповідно. Середнє значення $t_{1/2}$ для всмоктування та розподілу становило 12 хвилин і 45 хвилин, відповідно, для таблеток (США та Європа).</p> <p><i>Вплив їжі (лікування А проти С):</i> Фармакокінетичні показники лікування в разі застосування після їжі є такими ж, як описані для застосування таблеток (США) натще. АUC, C_{\max} та T_{\max} для лікування в разі застосування після їжі становили $116,6 \pm 14,8$ мкг-год/мл, $20,9 \pm 6,7$ мкг/мл та $2,14 \pm 1,02$ год відповідно. 90 % ДІ для лікування в разі застосування після їжі та натще демонструє відсутність відмінності у АUC; тоді як C_{\max} була знижена на 33 % та T_{\max} був подовжений до 113 % для лікування натще.</p> <p>Середнє значення \pm СВ періоду напіввиведення у термінальній фазі у групі лікування після їжі ($9,15 \pm 4,63$ год) був подовжений порівняно з групою лікування натще ($7,15 \pm 1,15$ год). Однак нирковий кліренс та відсоток дози, що виділялась із сечею, у групі лікування після їжі не відрізнялись від таких у групі лікування натще. У групі лікування після їжі нирковий кліренс та відсоток дози, що виділялась із сечею, становили $99,9 \pm 26,3$ мл/хв та $68,2 \pm 17,1$ відповідно. Середній $t_{1/2}$ для всмоктування становив 50 хвилин, різниця у часі для всмоктування становила 45 хвилин та середній $t_{1/2}$ розподілу становив 70 хвилин коли вігабатрин застосовувався після їжі.</p> <p><i>Відносна біодоступність (лікування А проти D):</i> АUC, C_{\max} і T_{\max} для розчину вігабатрину становили $120,9 \pm 15,9$ мкг-год/мл, $33,9 \pm 5,8$ мкг/мл і $0,61 \pm 0,25$ год відповідно. Використовуючи підхід 90 % ДІ, продемонстрована відсутність</p>

	<p>відмінності в AUC і C_{max} між таблетками (США) та розчином оральним (лікарська форма порівняння); тоді як T_{max} був дещо подовженим для таблеток порівняно з розчином оральним. Співвідношення AUC для розчину орального та таблеток, вказує, що відносна біодоступність таблеток становить фактично 100 %.</p> <p>Значення $t_{1/2}$ ($7,07 \pm 1,55$ год) та ниркового кліренсу ($96,2 \pm 21,0$ мл/хв) для розчину орального не відрізнялися від таких, що спостерігалися для таблеток (США).</p>
21. Результати безпеки	<p><i>Побічні явища</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Випадків смертей та серйозних побічних явищ не було. • Побічні явища спостерігалися в 14 з 24 суб'єктів. Між лікарськими формами не було відмінностей у частоті побічних явищ. <p>Найбільш частими побічними явищами були з боку центральної нервової системи, такі як головний біль. Головний біль був розцінений як ймовірно пов'язаний із застосуванням вігабатрину в 10 випадках у 6 суб'єктів та спостерігався під час усіх 4 періодів дослідження, охоплюючи всі 4 лікування. Інші явища, ймовірно пов'язані із застосуванням вігабатрину, включали інші явища з боку центральної нервової системи, явища з боку травної системи та один випадок свербіж та висипання, що спостерігалися тільки після першого застосування вігабатрину. Всі ці випадки були від легкого до помірного ступеня тяжкості.</p> <p>Спостерігалася вагусна реакція у 1 суб'єкта, як тяжке побічне явище синкопе. Одуjuanня було підтверджене для всіх побічних явищ.</p> <p>Не було випадків припинення застосування досліджуваного лікування через побічні явища.</p> <p><i>ЕКГ</i></p> <p>Клінічно значущі відхилення не спостерігалися.</p> <p><i>Лабораторні аналізи</i></p> <p>У результатах загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі клінічно значущих змін не було.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Біоеквівалентність таблеток без оболонки (США) та таблеток без оболонки (Європа) була підтверджена.</p> <p>Біодоступність таблеток без оболонки (США) розцінена як подібна до такої для розчину.</p> <p>Вплив прийому їжі на фармакокінетику таблеток вігабатрину без оболонки (США) проявлявся уповільненим всмоктуванням і виведенням, а також зниженням C_{max} (приблизно на 33 %), але не спостерігалася явної відмінності в AUC, що вказує на те, що вігабатрин (таблетки) можна застосовувати як до, так і після</p>

000025

	<p>прийому їжі. Зроблено висновок про відсутність різниці в терапевтичному ефекті незалежно від того, як застосовується препарат – до або після їжі.</p> <p>Випадків смертей та серйозних побічних явищ не було. Найбільш частими були побічні явища з боку центральної нервової системи (головний біль).</p> <p>Не було випадків припинення застосування досліджуваного лікування через побічні явища.</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	Pharmacokinetics of vigabatrin in healthy elderly subjects following a single 1.0 gram oral dose (protocol 71754-1-C-023).
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From March, 4, 1991 To March, 7, 1991
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 12 subjects Actual: 12 subjects
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To evaluate the pharmacokinetics of vigabatrin in elderly volunteers and compare the results to those in young volunteers. To determine the effect of age-related changes in the absorption and disposition of vigabatrin.
11. Design of the clinical trial	An open-label, single-dose study
12. Main inclusion criteria	Healthy, elderly (ages of 65 and 90 years old, inclusive), male volunteers, who were within 15% of their ideal body weight. Non-smoker. Written informed consent.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vigabatrin 500 mg tablets Oral administration (fasted) Dosage: single dose 1.0 gram (2 tablets)
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	Concomitant medications were not allowed during treatments days or washout periods. Enzyme-inducing or -inhibiting agents were not allowed within one month of dosing.
16. Efficacy evaluation criteria	The plasma concentration data and pharmacokinetic parameters: Area under the plasma concentration-time curve (AUC_{inf}) Maximum the plasma concentration (C_{max})

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

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

Applicant (Marketing
Authorization Holder)



 (signature)

(full name)