

Annex 29
to the Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Registration Materials
Pertinent to Medicinal Products
Submitted for the State Registration
(Re-Registration) and for Expert
Evaluation of Materials about
Introduction of Changes to Registration
Materials during the Validity Period of
Registration Certificate (item 4 section
IV)

Preclinical study report

1. Name medicinal product (number of license if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
1.1. Type of medicinal product according on which the registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier).
1.2. Conducted trials	X Yes <input type="checkbox"/> No justify, if no
2. Pharmacology	
2.1. Primary pharmacodynamics	<p>Nonclinical Virology: CAB inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral DNA integration which is essential for the HIV replication cycle.</p> <p>CAB has low nM activity against wild type human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2 in a variety of cell lines, regardless of subtype. CAB has little or no activity against non-HIV viruses. Human serum increased the PA-EC50 >400-fold to 101 nM for PBMCs against HIV-1. CAB was additive or synergistic when assayed in combination with other antiretroviral agents.</p> <p>When HIV-1 Strain IIIB was passaged in the presence of CAB for 112 days, viruses having >10-fold reduction in susceptibility to CAB were not observed, but a 8.4-fold maximum fold change was observed for the passaged virus with IN substitutions T124A and S153Y.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Passage of the wild type HIV-1 NL432 in the presence of 6.4 nM CAB and increasing to 160 nM CAB selected for no substitutions in the IN region by Day 56 (FC=0.85-1.3). • Passage of the Q148K mutant in the presence of 6.4 nM CAB selected for E138K, Q148K (FC=89-260) on Day 28 and was present throughout the remaining passages up to 160 nM CAB with no additional substitutions selected up to Day 56.

- Passage of the Q148K mutant in the presence of 32 nM CAB selected for E138K, Q148K (FC=53-190) on Day 14. Virus with V72I, E138K, Q148K (FC=410) was also isolated at Day 56.
- Passage of the Q148R mutant selected E138K, Q148R and L74M, Q148R (FC=3-11) on Days 28 and 42, respectively, in the presence of 6.4 nM CAB, increasing to 160 nM CAB.
- Passage of Q148H in the presence of 6.4 nM CAB selected G140S, Q148H (FC=2) on Day 14 and a mixture of G140S, Q148H; E138K, G140S, Q148H (FC=17) and L74M, V75A, G140S, Q148H (FC=21-160) by Day 42.
- Passage of the Q148H mutant in the presence of 32 nM CAB selected for G140S, Q148H by Day 28 and T122N, G140S, Q148H (FC=16), G140S, Q148H, M154I (FC=2.2) and G56S, G140S, Q148H, G149A (FC=55-130) by Day 56.

Twenty-five HIV-1 viruses with single or 2 or more mutations, were produced from wildtype virus NL-432 using site directed mutagenesis. CAB showed anti-HIV activity (susceptibility) with FC <5 against 22 of 25 INI-resistant mutant viruses with single mutations; for DTG there were 24/25 mutant viruses with FC <5. While both CAB and DTG had >5-FC with G118R, only CAB had >5 FC with Q148K and Q148R. F121Y and T124A caused no increase in FC for either CAB or DTG. N155H resulted in 1.7 FC to CAB and 0.99 FC to DTG.

Among the multiple site directed mutants, the highest FC was observed with mutants containing Q148K or Q148R. E138K, Q148H each gave just 0.92 FC to CAB while E138K, Q148K gave 81 FC to CAB. G140C, Q148R and G140S, Q148R gave 22 and 12 FC to CAB, respectively. While N155H alone did not alter susceptibility to CAB, the combination of N155H and Q148R gave 61 FC to CAB.

Mechanism of Action: CAB inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral Deoxyribonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle. CAB is a potent in vitro inhibitor of HIV integrase and inhibits the integrase catalyzed viral DNA strand transfer with IC50 values in the nanomolar range (3.0 to 13 nM).

The antiviral mechanism of CAB on HIV replication was investigated using quantitative PCR, in vitro passage, and direct binding dissociation studies. CAB demonstrated equivalent potency against 2 nonnucleoside inhibitor resistant, 2 nucleoside inhibitor resistant and 2 protease inhibitor resistant HIV-1 mutant clones (one with 3 and one with 6 mutations) compared with the wild type strain. In addition, passage studies with CAB selected mutations within the integrase enzyme; some of those mutations recreated as site-direct mutant HIV virus conferred moderate levels of CAB resistance when compared to wild type virus.

In Vitro Antiviral Activity against Wild-type HIV-1 Strains in PBMC, MT4 and CIP4 Cell Lines: CAB activity against Ba-L HIV-1 in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), HIV-1 strain IIIB in MT4 cells and pseudotyped HIV-1 in cell line derived from 293T cells (CIP4) cells was examined.

For PBMC assays, cells were stimulated with phytohemagglutinin and interleukin-2 and infected with HIV-1 strain BaL or HIV-1 strain NL432. Following incubation with CAB for 4 or 7 days, the antiviral activity was assayed by reverse transcriptase (RT) activity resulting in effective dose 50 (EC50s) of 0.22 nM (BaL) and 0.53 nM (NL432). For MT-4 assays, cells were infected with HIV-1 strain IIIB and incubated with CAB for 4 or 5 days followed by cell viability analyses with CellTiter-Glo or MTT resulting in EC50s of 0.57 and 2.1 nM, respectively. For pseudotyped HIV (PHIV) assays, the infected cells were incubated with CAB for 2 days and when assayed for cell viability by Steady Glo gave an EC50 of 0.74 nM.

Effect of Human Serum and Serum Proteins: The effect of HSA (20 or 40 mg/mL), α_1 -acid glycoprotein (AAG) (2 mg/mL) and human serum (extrapolated up to 100%) on the antiviral activity of CAB was evaluated in the PHIV or MT-4 assay systems. HSA was the predominant CAB binding component compared with AAG. Maximum fold shift observed with MT-4 assays were a 660-fold shift, and a 190 fold shift and extrapolated to 100% human serum provided a mean consensus 425-fold shift in the EC50 values for CAB [and a resulting PA-EC50 of 106 nM for PBMCs in 100% serum.

Evaluation of Cytotoxicity in Antiviral Assays: Cytotoxicity assays with CAB were conducted in parallel with the antiviral assays. Overall, the cytotoxicities measured in these assays were distinct from the antiviral potencies and provided selectivity ratios from 6300-fold to 22,000-fold indicating that the observed antiviral activity of CAB was not due to cytotoxicity.

Evaluation of Cytotoxicity in Human Cell Lines and Peripheral Blood Mononuclear Cells: Cytotoxicity assays were conducted in proliferating human leukemic and lymphomic cell lines and PHA stimulated and unstimulated human PBMCs from the same donors, with resulting cell cytotoxicity (CC) IC50s for CAB in proliferating IM-9, U-937, MT-4 and Molt-4 cells of 6.4, 5.0, 9.2 and 13 μ M, respectively and in unstimulated and stimulated PBMCs of 120 μ M and 42 μ M, respectively. When compared to the antiviral activity of CAB IC50 of 1.3 nM in PBMCs the selectivity index for antiviral activity was $\geq 10,000$.

Susceptibility of Multiple Subtype B Clinical Isolates of HIV-1: The susceptibility of 13 clinically diverse HIV-1 subtype B isolates to integrase inhibition by CAB was tested with MBI PhenoSense

assay. The mean IC50 for viral replication of the clinical isolate based viruses was 1.3 nM (range 1.0 to 1.6 nM).

Susceptibility of a Panel of HIV-1 and HIV-2 Isolates in PBMCs and Monocyte Derived Macrophages: The antiviral activity of CAB was tested against a panel of HIV-1 isolates (3 in each group of M subtypes A, B, C, D, E, F and G, and 3 group O isolates) and 4 HIV-2 isolates in PBMC assays. CAB was highly active with broad activity against all HIV-1 (geometric mean EC50 of 0.26 nM and range of 0.02 to 1.06 nM) and HIV-2 (geometric mean EC50 of 0.12 nM and range of 0.10 to 0.14 nM) isolates tested). In the monocyte-derived macrophage assays using 4 Subtype B isolates, the geometric mean EC50 was 0.92 nM and values ranged from 0.29 to 1.64 nM.

Activity against non-HIV Viruses: CAB was evaluated for antiviral activity against a panel of 11 non-HIV viruses. In general, CAB did not exhibit significant antiviral activity in this panel. Some activity was observed against rhinovirus (EC50 = 12.6 μ M).

Isolation of CAB Resistant HIV-1 Mutants: Virus cultures were derived by co-culturing MT-2 cells with Molt-4 cells persistently infected with HIV-1 strain IIIB. This strain has ~40% T124A polymorphism in integrase in viral stocks used for passage. The culture media from the co-cultures, including resuspended co-cultured cells, was used for initiating passage of resistant variants. Every 3 or 4 days the cells were examined for apparent cytopathic effects and supernatants were used to infect new MT-2 cells in the presence of increasing CAB concentrations (up to 5-fold). Infected cell DNA was prepared and HIV proviral DNA sequence was determined.

At selected intervals (14, 28, 42, 56, 70, 84, 98 and 112 days), susceptibility to CAB was measured using the supernatant from passaged cells (briefly expanded in fresh M8166 cells) in assays using HeLa-CD4 cells carrying a reporter β -galactosidase gene. Viruses with >10-fold decrease in susceptibility to CAB were not observed during the 112 day passage: The following IN mutations emerged after passaging wild type HIV-1 (with T124A polymorphism) in the presence of CAB: Q146L (FC range 1.3 to 4.6), S153Y alone and in combination (FC range 2.8 to 8.4), S153F (FC range 6.3 to 6.4), and I162M (FC=2.8). As noted above, the detection of T124A is selection of a pre-existing minority variant that does not have differential susceptibility to CAB. These data are consistent with direct targeting of the HIV-1 integrase in cells and provide a relative fold resistance level for virus with these substitutions.

Wild type HIV-1 NL432 and molecular clones with single amino acid substitutions (E92Q, Q148H, Q148K, Q148R, and N155H) within the IN open reading frame were passaged sequentially under increasing concentration of CAB for up to 56 days. Passaged virus

populations were analyzed for genotypic changes on Days 14, 28, 42 and 56, and for phenotypic fold change (FC) on Day 56 samples.

Starting with mutants at IN position 148 (H, K, or R), the following additional mutations emerged after passaging with CAB: G56S, V72I, L74M, V75A, T122N, E138K, G140S, G149A, and M154I. CAB FC for various combinations of these mutations with Q148H/K/R ranged from 2.2 to 410, relative to that observed for NL432.

Passage of the wild type HIV-1 NL432 in the presence of 6.4 nM CAB and increasing to 160 nM CAB selected for no substitutions in the IN region by Day 56 (FC=0.85-1.3). Virus could not be replicated during passage of wild type HIV-1 NL432 in the presence of 32 or 160 nM CAB.

Passage of the Q148K mutant in the presence of 6.4 nM CAB selected for E138K, Q148K (FC=89-260) on Day 28 and was present throughout the remaining passages up to 160 nM CAB with no additional substitutions selected up to Day 56. Passage of the Q148K mutant in the presence of 32 nM CAB selected for E138K, Q148K (FC=53-190) on Day 14. Virus with V72I, E138K, Q148K (FC=410) was also isolated at Day 56.

Passage of the Q148R mutant selected E138K, Q148R and L74M, Q148R (FC=3-11) on Days 28 and 42, respectively, in the presence of 6.4 nM CAB, increasing to 160 nM CAB. Virus could not be replicated from the Q148R mutant passaged at 32 and 160 nM.

Passage of Q148H in the presence of 6.4 nM CAB selected G140S, Q148H (FC=2) on Day 14 and a mixture of G140S, Q148H (FC=2), E138K, G140S, Q148H (FC=17) and L74M, V75A, G140S, Q148H (FC=21-160) by Day 42. Passage of the Q148H mutant in the presence of 32 nM CAB selected for G140S, Q148H by Day 28 and T122N, G140, Q148H (FC=16), G140S, Q148H, M154I (FC=2.2) and G56S, G140S, Q148H, G149A (FC=55-130) by Day 56. Passage of the E92Q or N155H mutant viruses in the presence of CAB did not lead to additional substitutions.

Comparative Assessment of Resistance: HIV-1 viruses (25 with single mutations, Table 16, and Table 17 with 2 or more mutations,) were produced from wildtype virus NL-432 using site directed mutagenesis. CAB, DTG and RAL susceptibilities were tested in HeLa-CD4 cell assay carrying a reporter β -galactosidase gene driven by HIV-1 LTR. CAB showed anti-HIV activity (susceptibility) with fold change (FC) <5 against 22 of 25 INI-resistant mutant viruses with single mutations; for DTG there were 24/25 mutant viruses with FC <5. While both CAB and DTG had >5-FC with G118R, only CAB had >5 FC with Q148K and Q148R. F121Y and T124A caused no increase in FC for either CAB or DTG. N155H resulted in 1.7 FC to CAB and 0.99 FC to DTG.

Among the multiple mutants, the highest FC for CAB was observed with mutants containing Q148K or Q148R. E138K, Q148H gave

	<p>just 0.92 FC to CAB but E138K, Q148K gave 81 FC to CAB. G140C, Q148R and G140S, Q148R gave 22 and 12 FC to CAB, respectively. While N155H did not alter susceptibility to CAB, N155H, Q148R gave 61 FC to CAB.</p> <p>The following IN mutations were associated with a CAB FC ≥ 2.5: T66K; G118R; Q148K/R; T66K, L74M; E92Q, N155H; E138K, Q148K/R; G140C/S, Q148H/K/R; T97A, I151L, N155H; L74M, N155H and Q148R, N155H.</p>
<p>2.2. Secondary pharmacodynamics</p>	<p>CAB was generally inactive against a panel of enzymes, receptors, ion channels, transporters, and functional tissue assays. The only effect greater than 50% was a 53% inhibition of binding in the melanocortin-4 (MC4) receptor binding assay. There were no abnormalities in body weights or food consumption in monkey toxicity studies up to 39 weeks except in animals with severe GI intolerance at the highest dose (1000 mg/kg/day). No abnormalities in body weights or food consumption were noted in rat toxicity studies up to 26 weeks. No other findings associated with MC4 receptor agonism or antagonism have been observed in toxicity studies with CAB, indicating a lack of apparent biological activity at the MC4 receptor.</p> <p>Therefore, CAB is considered a potent and selective integrase inhibitor and is unlikely to have any significant off-target pharmacological activity.</p>
<p>2.3. Safety pharmacology</p>	<p>As part of a rat 14 day oral toxicity study, the first 5 male rats from each dosing group given 30, 100 or 300 mg/kg/day of CAB were assessed for effects on neurobehavioral function (functional observational battery) reflecting central and peripheral nervous system activity. No effects occurred throughout the assessment interval of up to 25 hours following dosing on Day 5. Systemic exposure, C_{max} and AUC₀₋₂₄, in male rats given a single oral dose of 300 mg/kg was 35.8 $\mu\text{g/mL}$ and 708 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectively (Day 1 systemic exposure data in males from the rat 14 day oral toxicity study).</p> <p>In a respiratory safety pharmacology study, single oral doses of CAB at 30, 100 or 300 mg/kg were administered to male rats (Latin square crossover design with 7 days between doses). CAB did not produce any effect on respiratory functional parameters (respiratory rate, tidal volume, minute volume, pulmonary resistance) or body temperature when monitored throughout the day of dosing and up to 7 days after dosing. A dose of 300 mg/kg was associated with a mean C_{max} and AUC₀₋₂₄ of 35.8 $\mu\text{g/mL}$ and 708 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectively (Day 1 systemic exposure data in males from the rat 14 day oral toxicity study).</p> <p>The effect of CAB at concentrations of 5.28 μM and the maximum soluble concentration of 17.61 μM (2.14 and 7.14 $\mu\text{g/mL}$, respectively) on hERG tail current was studied in HEK-293 cells</p>

	<p>which had been stably transfected with hERG cDNA. No difference from vehicle was seen at either concentration of CAB indicating that there was no effect on hERG channel tail current.</p> <p>In a cardiovascular study, single oral doses of CAB were administered at either 8, 25, or 1000 mg/kg to conscious, non-restrained male monkeys (Latin square crossover design with 7 days between doses). A single oral dose of CAB at 1000 mg/kg (for exposure comparison, C_{max} was 67.0 µg/mL and AUC₀₋₂₄ was 1051 µg.h/mL on Day 1 in males in the monkey 14 day oral toxicity study) produced a mild, transient increase in mean arterial pressure (3.7 to 8.6%) and a transient increase in heart rate (16 to 23%) during the first 2 hours after dosing. No ECG waveform or interval changes were associated with these pressure and heart rate changes and no effects occurred at doses of 8 and 25 mg/kg (for exposure comparison at 25 mg/kg, C_{max} was 20.8 µg/mL and AUC₀₋₂₄ was 233 µg.h/mL on Day 1 in males in the monkey 14 day oral toxicity study). In addition, following repeat dosing in male and female monkeys at the same doses in the 14 day toxicity study, CAB produced no effects on ECG tracings.</p> <p>There were no findings from safety pharmacology studies that would indicate an unacceptable risk for oral or IM administration of CAB to patients when administered in accordance with the proposed indication.</p>
<p>2.4. Pharmacodynamic interactions</p>	<p>Antiviral Activity in Combination with other Antiviral Agents: CAB was tested for antiviral activity in combination with currently approved antiviral drugs. In vitro combination studies identify antagonism of antiviral activity indicating that certain drugs should not be used clinically in combination. In this regard, the in vitro combination data support the conclusion that the antiviral activity of CAB is compatible with RPV, 3TC, TDF, and FTC.</p> <p>The in vitro anti-HIV-1 activity of CAB was studied in checkerboard format in combination with representative anti-HIV drugs (RPV, 3TC, TDF, and FTC, in MT-4 cells with HIV-1 strain IIB. All were additive or weakly synergistic with CAB.</p>
<p>3. Pharmacokinetics</p>	
<p>3.1. Analytical procedures and validation reports</p>	<p>In pharmacokinetic and toxicity studies, plasma and tissue homogenate CAB concentrations were measured following protein precipitation with liquid chromatographic tandem mass spectrometric (LC/MS/MS) methods. For toxicity and human studies, the methods used for analysis were fully validated across each calibration range. All methods and limits of quantification were adequate regarding specificity and sensitivity to support the pharmacokinetic analyses of CAB.</p> <p>In investigations where [¹⁴C] CAB was used, determination of the radioactivity in in vitro or in vivo biological samples was carried out by either direct liquid scintillation counting (LSC) or by LSC</p>

	<p>following combustion of the sample. For analysis of radioactivity concentrations in tissues, quantitative whole body autoradiography was used. The profiling and identification of metabolites of CAB was performed using LC-MSⁿ and nuclear magnetic resonance (NMR).</p>
<p>3.2. Absorption</p>	<p>The nonclinical pharmacokinetics of CAB are characterized by low plasma clearance and low volume of distribution. Absorption was rapid with a moderate to high oral bioavailability from a solution formulation and low when administered as a suspension or capsule formulation. In oral administration studies, systemic exposure to CAB was dissolution or solubility limited leading to an increase in exposure that was less than proportional with dose.</p> <p>Single dose</p> <p>Intravenous: Following a single intravenous administration, CAB (free acid) exhibited low plasma clearance in the rat, dog and monkey (<2% liver plasma flow in dog and monkey). The low steady state volume of distribution is consistent with the high protein binding of the compound. The terminal half-life in dogs and monkeys was 4.0 to 5.7 hours. The sampling regimen in the rat was insufficient to characterize the pharmacokinetic parameters; however, the CAB concentration time profile was indicative of a lower clearance and longer half-life than in dogs and monkeys.</p> <p>Subcutaneous and Intramuscular: Following subcutaneous (SC) or intramuscular (IM) administration of CAB (free acid) to rats and monkeys, the compound was slowly released from the injection sites. In general, there was a trend for higher C_{max} values following IM injection and longer apparent half-life values following SC injection. The time above the PAIC₉₀ (protein binding adjusted 90% inhibitory concentration) was generally longer following SC injection than following IM injection. In general, no notable differences in the AUC values between the two routes of administration were observed.</p> <p>A series of pharmacokinetic and toxicokinetic studies have been conducted with CAB (free acid) to evaluate the effects of particle size, vehicle, and route of administration of the long acting formulation to rats and monkeys. In these studies, the systemic exposure to CAB was evaluated following SC and IM administration using suspension formulations in which the particle size x₉₀ ranged from 1.05 to 68.9 microns. In rats, no consistent notable (>2-fold) differences in the dose normalized C_{max} or T_{max} values between the small and large particle sizes were observed. In monkeys, the larger particle size formulations resulted in consistently lower C_{max} values after SC injection at doses up to 10 mg/kg (no notable difference in the C_{max} values after IM injection) and longer T_{max} values after SC and IM injections.</p>

CAB (free acid) was also administered to minipig by intramuscular dosing at 1.16 mg/kg in 2% (w/v) Polysorbate 20 (Tween 20), 2.0% (w/v) PEG3350 and 3.5% (w/v) Mannitol. CAB had a long mean terminal half-life of approximately 76 hours following intramuscular dosing.

Oral: CAB (free acid) absorption from an oral solution was rapid, reaching peak plasma concentrations within 4 hours with a moderate to high oral bioavailability (44 to 83%) in fasted rats, dogs and monkeys. When CAB was administered as a suspension, the increase in systemic exposure (C_{max} and AUC_{0-t}) was less than proportional to the increase in dose. The oral bioavailability of CAB following suspension or capsule formulation of free acid or sodium salt was lower (bioavailability range of 3% to 27%) and suggested that the absorption is limited by dissolution rate or solubility. At least 2% of dosed CAB was absorbed in mouse and rat (dosed at 10 mg/kg sodium salt) and 29% in monkey (dosed at 30 mg/kg sodium salt), as determined by the amount of [¹⁴C] drug-related material recovered in bile and urine in the BDC animals.

Repeat dose

Oral: The repeat dose toxicokinetics of CAB were assessed as part of general toxicity and reproductive toxicity studies.

The increase in systemic exposure (C_{max} and AUC₀₋₂₄) to CAB was less than proportional with the increase in dose during repeated oral administration toxicity studies in all species. Differences (>2 fold) in systemic exposure between single and repeated administration, regardless of pregnancy status, or between the sexes were generally not observed. In mice and monkeys, no notable difference (>2 fold) in systemic exposure was observed between single and repeated administration, consistent with expectations based on the apparent half-life. However, in rats, exposures following repeat administration were generally greater than those after single administration consistent with the apparent lower clearance.

Subcutaneous and Intramuscular Administration: In a 13 week SC and IM injection toxicity study, male and female rats were administered CAB (free acid) by SC injection at 5, 30, or 100 mg/kg/dose, or by IM injection at 2.5, 10, or 75 mg/kg/dose, on Days 1, 31, and 61. The systemic exposure during the third monthly SC dose interval increased less than proportionally to the increase in dose. The systemic exposure during the third monthly IM dose interval increased in approximate proportion from the low to the mid dose and less than proportionally at the high dose.

The mean AUC values during the third monthly SC dose intervals ranged from 2- to 3-fold higher than those during the first monthly dose intervals, whereas the increase in AUC values over this

	<p>timeframe following monthly IM injections was minimal (1.1- to 1.4-fold). This suggests that the apparent elimination half-life was shorter from the IM injection site than from the SC site.</p> <p>No notable (>2 fold) differences in the CAB mean Cmax or AUC values between the sexes were observed.</p> <p>In Vitro Absorption HIV INSTIs are known to chelate with polyvalent cations, resulting in decreased absorption. CAB demonstrated chelation with metal cations.</p>
<p>3.3. Distribution</p>	<p>CAB has high passive membrane permeability, is highly protein bound and is widely distributed and crosses the placental barrier. The glucuronide metabolite of CAB (also referred to as CAB glucuronide, M1 or GSK3388352) exhibited low plasma protein binding.</p> <p>Protein binding and blood cell association The in vitro protein binding of CAB in serum or plasma was high (>99%) across species (rat, monkey and human) consistent with the ex vivo unbound fraction of <1% in plasma from healthy and renally or hepatically impaired human subjects. In vitro protein binding in human was independent of CAB concentrations over the range of 1000 to 20000 ng/mL, but a lower unbound fraction of 0.47% (99.5% bound) was observed at 500 ng/mL. The association of CAB-related material with blood cellular components was minimal in both nonclinical species and human ranging from 0.44 to 0.57. The in vitro protein binding of CAB glucuronide was low (≤33%) in rat and human plasma.</p> <p>Permeability and transport CAB was determined to have high passive membrane permeability (256 nm/s at pH 7.4). The absorptive membrane permeabilities also were high in the presence of fasted state simulated intestinal fluid (FaSSIF) at pH 7.4 and pH 5.5 (P_{7.4[abs]} value of 1088 nm/s and a P_{5.5[abs]} value of 1374 nm/s, respectively). In vitro, CAB was a substrate for the human efflux transporters P-glycoprotein (Pgp) and human breast cancer resistance protein. CAB was not a substrate of hepatic uptake transporters such as OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 or OCT1 based on studies in cryo-preserved pooled human hepatocytes.</p> <p>CAB glucuronide was not a substrate for Pgp or BCRP. The canalicular and basolateral clearance of CAB glucuronide were comparable and found to be 0.16 and 0.21 mL/min/kg, respectively. In vitro, CAB glucuronide was shown to be a substrate for multiple hepatic and renal transporters (OATP1B1, OATP1B3, OAT3, MRP2, MRP3 and MRP4), but was not a substrate for OAT1 or OAT4.</p>

	<p>Based on in vitro data, circulating CAB permeates passively into hepatocytes and is metabolized to the glucuronide which undergoes both biliary and sinusoidal excretion. Biliary excretion of CAB glucuronide is mediated by MRP2, while hepatic basolateral excretion into sinusoidal blood was via both MRP3 and MRP4. Although CAB glucuronide is a substrate of the hepatic uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3, metabolite clearance by hepatic uptake from the systemic circulation is low (2.7% of hepatic blood flow). Instead, circulating CAB glucuronide undergoes efficient renal clearance, where uptake into the proximal tubule is mediated by OAT3 and subsequent secretion into urine by MRP2 and MRP4, which would explain the minimal systemic exposure in human.</p> <p>Tissue distribution After a single oral dose of [¹⁴C]-CAB to Lister Hooded male rats, radioactivity was slowly absorbed and widely distributed with most tissues exhibiting their highest concentrations at 1 day post-dose. Except for the gastrointestinal tract, tissue concentrations were less than those in blood at all sampling times. The concentration of radioactivity in the brain was low (~2% of the blood radiocarbon concentration) due in part to restrictive protein binding. Elimination of radioactivity was slow with most tissues containing measurable levels of radioactivity at 28 days post dose. Radioactivity was not associated with melanin in the uveal tract. In pre- and post-natal rat studies CAB crossed the placental barrier and the concentrations observed in F₁ pups on post-natal Day 10 suggested CAB was secreted in the maternal milk. Additionally, fetal CAB concentrations increased proportionally with the increase in maternal CAB plasma concentrations and there was no evidence for the preferential accumulation of CAB within the fetuses following repeated oral administration of CAB to the dams.</p>
<p>3.4. Metabolism</p>	<p>The comparative biotransformation pathways between humans and the nonclinical species are presented in Figure 3.1. The predominant (representing >90% of the plasma radioactivity) circulating component in the nonclinical species was unchanged CAB. In humans, CAB was the only radiolabeled component observed in the plasma, however, subsequent analysis of samples from a clinical study where non radiolabeled CAB was administered orally detected very low circulating concentrations of CAB glucuronide. The main metabolic clearance route in the nonclinical species and humans was by conjugation to form CAB glucuronide. The metabolic pathways in animal species used for toxicology testing were relevant to the safety assessment of CAB for human use.</p> <p>In vitro biotransformation The in vitro metabolic stability of CAB was high, indicating low intrinsic clearance consistent with the low plasma clearance.</p>

Following 24 hours incubation of CAB (10 μ M) with cryopreserved rat, dog, monkey and human hepatocytes no metabolites were observed. A subsequent investigation with cryopreserved rat, monkey and human hepatocytes using a CAB concentration of 50 μ M generated a single metabolite, CAB glucuronide. CAB was shown to form CAB glucuronide using pooled human liver, kidney and intestinal microsomes and recombinant hUGT1A1 and hUGT1A9 in vitro. Scaling the in vitro data indicated that liver was the primary organ responsible for the formation of CAB glucuronide.

The generation of a glutathione conjugate through oxidative defluorination with rat, monkey and human (but not dog) liver microsomes suggested evidence for the formation of an electrophilic metabolic intermediate by bioactivation in vitro. This was supported by the in vitro covalent binding of CAB associated radioactivity to liver microsomes, which was moderate in human and high in rat and monkey (180, 984 and 794 pmol-eq/mg of protein/h, respectively). However, in vivo in mice, rats, monkeys and humans, metabolic products produced via this pathway represented only a very small fraction of CAB metabolic clearance. In addition, no microscopic liver findings were observed in mice, rats, or monkeys after repeat administration of doses of CAB at or below the NOAEL. Based upon these data and the premise that in vitro levels of covalent binding to human liver microsomes ≥ 200 pmol-eq/mg of protein/h are considered an indicator of the potential for hepatotoxicity when compounds are dosed at ≥ 100 mg/day, the risk of hepatotoxicity in humans caused by metabolic activation of CAB, when administered at clinically relevant doses, is considered to be low.

No notable metabolic conversion of CAB to any of its possible stereoisomers occurred in vitro following incubations of CAB with cryopreserved rat, dog, monkey and human hepatocytes.

In vivo biotransformation

In vivo, absorbed [14 C]-CAB (sodium salt) underwent minimal metabolism in male mice, rats and monkeys. Metabolic profiles in nonclinical species were qualitatively similar to humans.

Metabolic profile

CAB was the predominant component in plasma of mice, rats, monkeys and humans with CAB glucuronide being the only metabolite observed. No metabolite was present in the plasma at concentrations above the quantifiable limit (i.e. 5% of parent or drug related material). In humans at steady state CAB was the only quantifiable drug related material in the plasma; this was the same following single oral administration (and that following intramuscular or subcutaneous administration), indicating data

	<p>obtained after single dose administration was an adequate predictor of the profile at steady state.</p> <p>The predominant biotransformation product in mice, rats, monkey and humans was CAB glucuronide (M1) and a glucose conjugate (M2) was also observed (except mouse). These conjugated metabolites, CAB glucuronide and M2, are not pharmacologically active because they disrupt the two metal binding capability of the carbamoyl pyridone motif of CAB thereby completely abrogating any antiviral activity resulting from the active site binding to the integrase enzyme. Although conjugates were the primary constituents of the drug related material in bile of the nonclinical species and observed in human bile, only unchanged CAB was observed in the feces of all species. Thus, these CAB conjugates are likely deconjugated in the intestine by host or bacterial enzymes after secretion in the bile to reform CAB.</p> <p>CAB was not quantifiable in the bile collected from any species investigated or the urine from mice, monkeys or humans, while on average accounting for <10% of the drug related material recovered in rat urine. The only quantifiable metabolite observed in human urine was CAB glucuronide and this was also the predominant metabolite observed in the urine of the nonclinical species. Other minor metabolites were observed in urine from humans and the nonclinical species formed by glucose conjugation (M2), oxidative defluorination and cysteine conjugation (M3), pentose conjugation (M4) and oxidation (M6). Metabolite M2 and a metabolite formed by oxidative defluorination and glutathione conjugation (M5) were also observed in mouse and monkey bile.</p> <p>In mice, monkeys and humans, oxidative defluorination with glutathione or cysteine addition was present, indicating the formation of an electrophilic arene oxide intermediate. In all species, these products were a small fractional part (<5%) of the overall clearance.</p> <p>Following repeat oral administration of CAB for 14 days to healthy human volunteers, no evidence for the in vivo epimerization of CAB to any of its stereoisomers was observed.</p>
<p>3.5. Elimination</p>	<p>Following oral administration of [¹⁴C]-CAB only unchanged CAB was observed in the feces and was the predominant route of elimination of administered radioactivity in all species. Following oral administration of [14C] CAB, urinary excretion of radioactivity was greater in humans (approximately 27%) than in the nonclinical species (≤11.1%).</p> <p>Excretion of administered radioactivity was essentially complete in all species. The radiolabel location was metabolically stable with no notable sequestration or covalent binding of CAB to plasma or excreta. Biliary excretion in mice and rats accounted for 1.60 to</p>

	<p>1.79% dose and urine accounted for 0.33 to 0.42% dose while in the monkey 14.5% dose was eliminated in bile and 14.7 % in urine. The metabolite, CAB glucuronide, was the major drug related component observed in both the urine and the bile but was not observed in the feces. Therefore, CAB glucuronide is deconjugated in the intestine, after secretion in the bile, to reform CAB</p>
<p>3.6. Pharmacokinetic interactions (non-clinical)</p>	<p>No nonclinical studies have been performed specifically to evaluate potential interactions with drugs that may be co administered with CAB. However, a series of in vitro studies conducted to evaluate the clearance mechanisms and drug interaction potential of CAB have shown a low propensity for victim or perpetrator of drug interactions.</p> <p>Potential effect of co-administered agents on CAB</p> <p>In vitro and in vivo, CAB is primarily metabolized by UGT1A1 (fraction of total clearance in vitro 0.67) with a contribution from UGT1A9 (fraction of total clearance in vitro 0.33). In clinical studies, co-administration of CAB and the weak to moderate UGT inducers rifabutin to healthy human subjects did not reduce plasma CAB concentrations to a clinically relevant extent. However, rifampicin, a known strong inducer of UGT, caused a significant reduction in the exposure of CAB. Co-administration of CAB with strong inducers of UGT is therefore contraindicated. Oxidation of CAB accounted for <1% dose in human therefore CAB is not subject to CYP-mediated interactions.</p> <p>No clinical studies have been performed to measure the impact of inhibitors of UGT1A1 and UGT1A9 on the exposure of CAB; however, a CAB PBPK model was developed to predict the extent of drug interaction with UGT1A1 or UGT1A9 inhibitors. The predicted mean systemic increase in CAB exposure was less than 11% when co-administered with atazanavir or mefenamic acid, UGT1A1 or UGT1A9 inhibitors, respectively. These predicted changes are considered well within the safe exposure range based on the reported safety margins for CAB therefore no exclusion of UGT inhibitors is required when dosing CAB. These predictions are supported by clinical studies in poor metabolizers of UGT1A1 (a surrogate for UGT inhibition) which resulted in a recommendation that dose adjustment is not required.</p> <p>CAB was a substrate for the efflux transporters BCRP and Pgp; however, its high intrinsic permeability suggests a low potential for drug interactions with BCRP and Pgp inhibitors that would result in clinically significant changes to CAB exposure. In vitro, the hepatic uptake of CAB was not mediated by the transporters OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 or OCT1 in cryo-preserved pooled human hepatocytes, therefore, there is low potential for drug interactions with inhibitors of these transporters.</p>

In vitro, the metabolite CAB glucuronide was not a substrate for Pgp or BCRP and therefore its disposition is unlikely to be affected by co-administration of either Pgp or BCRP inhibitors. In vitro, CAB glucuronide was shown to be a substrate for multiple hepatic and renal transporters (OATP1B1, OATP1B3, OAT3, MRP2, MRP3 and MRP4), but was not a substrate for OAT1 or OAT4. Because there are multiple pathways for the disposition of CAB glucuronide the potential for a clinically relevant drug interaction via co-administered compounds that might inhibit one or more of these transporters is reduced.

Effect of CAB on co-administered agents

In vitro, CAB was a weak activator of human Pregnane X receptor and there was no notable induction of CYP1A2, 2B6 or 3A4 in human hepatocytes. CAB (sodium salt) demonstrated little or no direct or metabolism-dependent inhibition (IC_{50} values $>100 \mu M$) in vitro of the enzymes CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 and 2D6, but was a weak direct inhibitor of CYP3A4/5 ($IC_{50} = 84 \mu M$) and a metabolism-dependent inhibitor of CYP3A4/5. However, a clinical drug interaction study has demonstrated that CAB does not affect the pharmacokinetics of midazolam, a sensitive substrate of CYP3A.

In vitro, CAB is not a notable UGT inhibitor, except for UGT1A3 ($IC_{50} 12 \mu M$), therefore a mechanistic static mathematical model was used to predict the effect of CAB on the exposure of substrates of UGT1A3. The results of the model showed CAB has low risk of being a perpetrator of drug interactions with substrates of UGT1A3 (predicted AUC change 1.0-fold). Based on these data, there is low potential for CAB to affect the pharmacokinetics of co-administered drugs that are substrates of UGT enzymes.

In vitro studies have shown that CAB is not an inhibitor (IC_{50} of $>30 \mu M$) of the hepatic or intestinal drug transporters Pgp, BCRP, BSEP, MRP2, MRP4, OCT1, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3. In vitro, CAB inhibits the renal transporters MATE1 or MATE2-K (IC_{50} values of 18 and 14 μM , respectively) and OAT1 and OAT3 with IC_{50} values of 0.81 μM and 0.41 μM , respectively. A mechanistic static mathematical model indicated that CAB has low risk of being a perpetrator of drug interactions with MATE and OAT substrates (predicted AUC change 1.01 and <1.26 -fold, respectively). In addition, PBPK modelling simulations predict no risk of clinically relevant drug interactions (predicted AUC change 1.18) when OAT1/OAT3 substrates are co-administered with CAB and there were no renal safety concerns when oral CAB was dosed in combination with the sensitive OAT1/3 substrate tenofovir. Therefore, CAB has a low potential for causing clinically significant drug interactions involving drug transporters.

	<p>In vitro, CAB glucuronide is not an inhibitor (IC₅₀ of > 300 μM) of Pgp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K therefore confirming the low risk of perpetrator drug interactions with these transporters.</p> <p>Effect of CAB on folate transporters or folate receptor An in vitro study that included CAB was conducted to assess integrase inhibitors as potential inhibitors of human folate transport pathways. In vitro, CAB did not inhibit proton-coupled folate transport or reduce folate carrier activity up to the highest concentration tested (100 μM). In the folate receptor α assay, CAB demonstrated 36.7% inhibition at 25.8 μM; this observed in vitro inhibition was not projected to be clinically relevant.</p>
3.7. Other pharmacokinetic studies	No Other Pharmacokinetic Studies have been conducted; therefore, this section is not applicable.
4. Toxicology	
4.1. Single-dose toxicity	<p>Single dose oral acute toxicity studies have not been conducted in rats or monkeys with CAB; however, the potential for acute toxicity was assessed in repeat dose studies at the highest possible systemic exposure based on saturation of absorption (rat) or highest tolerable dose (monkey). No adverse clinical observations were noted following administration of CAB to rats at ≤1000 mg/kg/day in the 4 week toxicity study. CAB was not tolerated at a dose of 1000 mg/kg/day in the 14 day monkey toxicity study and resulted in morbidity associated with clinical signs suggestive of GI effects including body weight loss, emesis, loose/watery feces, inappetence and moderate to severe dehydration.</p> <p>A series of single dose toxicity studies were performed to assess the effects of administration of oral, subcutaneous and intramuscular doses of CAB, and to compare the toxicokinetics for the different routes of administration; results were consistent with findings from repeat dose toxicity studies.</p>
4.2. Repeated dose toxicity	<p>The toxicity of repeated oral gavage doses of CAB has been assessed in rats and monkeys in studies of up to 26 and 39 weeks, respectively. The main findings from all repeat dose toxicity studies are discussed below.</p> <p>Morbidity: In the 14 day monkey toxicity study, all male monkeys given 1000 mg/kg/day were euthanized in moribund condition on Day 14. Body weight loss, repeated emesis mostly during Week 2, repeated loose/watery feces, inappetence, salivation and discolored feces preceded morbidity which was generally characterized by moderate to severe dehydration, decreased activity, hunched posture and/or reluctance to move and was believed to be secondary to the GI effects discussed below. Bone marrow depletion with corresponding decreases in peripheral leukocyte, reticulocyte and platelet counts occurred in male</p>

monkeys given 1000 mg/kg/day and was characterized by a generalized decrease in cellularity of all precursor populations. No effects on bone marrow were observed in monkeys given 8 or 25 mg/kg/day or in females given 1000 mg/kg/day. No adverse effects on bone marrow were observed in monkeys given ≤ 500 mg/kg/day in the 4 week or 39 week toxicity studies. Additional findings considered secondary to the debilitated condition of the male monkeys given 1000 mg/kg/day in the 14 day study included dilation of the distal convoluted tubules in one male with associated minimal increase in serum urea and increased serum urea in one other male given 1000 mg/kg/day in the absence of microscopic renal findings. Given the severity of dehydration noted in male monkeys in this group, increased urea values were attributed to prerenal azotemia/dehydration rather than renal functional impairment, and the tubular dilation noted in the one monkey may have been associated with morbidity rather than a direct test article effect. In addition, parotid and mandibular salivary gland atrophy noted in males given 1000 mg/kg/day were also likely secondary to weight loss and debilitation and were not considered direct effects of the test article.

Because the 1000 mg/kg/day males were euthanized on Day 14 following the 4 hour toxicokinetic time point, systemic exposure (C_{max} and AUC_{0-24}) are given for Day 1 in males (67.0 $\mu\text{g/mL}$ and 1051 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectively). For comparison, in male monkeys given 1000 mg/kg/day, the AUC_{0-4} was 132 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ on Day 1 and 224 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ on Day 14. There were no adverse effects at doses up to 500 mg/kg/day (highest dose tested) in the 4 week toxicity study and the 39 week toxicity study. Day 28 exposure in the 4 week study at 500 mg/kg/day was similar to that achieved in the 14 day study at 1000 mg/kg/day (gender mean AUC_{0-24} of 902.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ at 500 mg/kg/day compared to 1051 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ in males on Day 1, and 961 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ in females on Day 1, and 946 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ in females on Day 14).

Findings considered associated with stress: In the 14-day monkey toxicity study, minimal to moderate thymic lymphoid atrophy was noted in all male monkeys given 25 or 1000 mg/kg/day but was also noted in one control male and in one male given 8 mg/kg/day. Minimal to mild, diffuse hypertrophy of cells in the adrenal cortex were present in males given ≥ 25 mg/kg/day and females given ≥ 8 mg/kg/day. These thymic and adrenal changes were not associated with a change in organ weights and were considered non-adverse and likely a stress response.

Gastrointestinal effects: In the 14 day monkey toxicity study, the morbidity in males given 1000 mg/kg/day, euthanized on Day 14, was considered a consequence of test article-related effects on the GI tract. Treatment-related effects included: microscopic findings of degeneration/regeneration, glandular dilation and mucous

depletion in the glandular and fundic regions of the stomach; degeneration/regeneration, glandular dilation, goblet cell hypertrophy and increased thickness of the lamina propria of the cecum and colon; and villous atrophy in the small intestine. GI findings were associated with body weight loss, emesis, loose/watery feces, salivation, lethargy and dehydration. No adverse effects on the GI system were observed in monkeys given 8 or 25 mg/kg/day or in females given 1000 mg/kg/day. Regenerative gastric changes were noted in a single female given 1000 mg/kg/day but were not considered adverse due to their minimal severity, limited distribution within the GI tract and lack of accompanying clinical signs or weight loss. No adverse effects on the GI system were observed in monkeys given ≤ 500 mg/kg/day in the 4 week or 39 week toxicity studies. Day 28 exposure at 500 mg/kg/day (gender averaged AUC_{0-24} of 902.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) was similar to that achieved in the 14-day study at 1000 mg/kg/day (1051 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ in males on Day 1, and 961 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ in females on Day 1, and 946 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ in females on Day 14). This suggests that GI intolerance observed in the 14 day study was the result of local drug administration and not systemic toxicity.

Cardiovascular effects: In a cardiovascular study in conscious, non-restrained male monkeys, a single oral dose of CAB at 1000 mg/kg produced a mild, transient increase in mean arterial pressure (3.7 to 8.6%) and a transient increase in heart rate (16 to 23%) during the first 2 hours after dosing. No blood pressure or heart rate changes were observed in monkeys given single oral doses of 8 or 25 mg/kg. There were no adverse effects on the heart (organ weight or histopathology) and no ECG waveform or interval changes occurred after single or 14 consecutive oral doses of CAB of up to 1000 mg/kg/day, after approximately 3 weeks at ≤ 500 mg/kg/day (C_{max} 61.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC_{0-24} 902.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, Day 28 systemic exposure data in males from the monkey 4 week oral toxicity study), or after approximately 38 weeks of dosing in monkeys at ≤ 500 mg/kg/day.

Studies to support parenteral administration: CAB was administered by monthly SC injection (5, 30 and 100 mg/kg/dose), monthly IM injection (2.5, 10 and 75 mg/kg/dose), or by weekly SC injection (100 mg/kg/dose) to rats for up to 3 months, followed by non-dose periods of up to 75 days to characterize toxicity and toxicokinetics of a parenteral (LA) formulation of CAB in order to support clinical studies of CAB injectable suspension. There were no adverse effects noted and no new target organ toxicities identified via these routes of administration. Dose-proportional signs of redness and swelling were present following SC or IM injections at all dose levels. These were accompanied by local inflammatory reactions (erythema and edema graded very slight to severe) in animals given 75 mg/kg/dose (monthly IM injections), at all doses in female animals given monthly SC injections

	<p>(≥5 mg/kg/month) and in males given ≥30 mg/kg/month, and at a higher incidence in animals given 100 mg/kg/dose monthly and weekly SC injections. Treatment-related histology findings were limited to granulomatous inflammation and mixed inflammatory cell infiltration at the corresponding injection sites, with correlating macroscopic changes. These changes were dose-dependent and were most severe in animals receiving 100 mg/kg/dose SC once weekly and having the shortest non-dose period. The NOAELs for monthly administration were 100 mg/kg/dose SC and 75 mg/kg/dose IM. Exposures at the NOAELs ($AUC_{1440-2160h} = AUC_{60-90days}$) correspond to ~38X the human $AUC_{(0-t)}$ for a 400 mg IM dose (2461 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$).</p> <p>In a single dose IM combination study in monkeys given CAB (sodium salt; 10 mg/kg) and RPV (60 mg/kg), both CAB and RPV were well tolerated after a single dose administration and were quantifiable through 61 days after dosing when given alone and in combination.</p>
4.3. Genotoxicity:	
- In vitro	CAB did not cause gene mutations or chromosomal damage in two definitive in vitro tests (Ames test and mouse lymphoma assay), or in an in vivo oral rat micronucleus test. Therefore, based on these data, CAB does not pose a genetic toxicity risk to humans.
- In vivo (including supportive toxicokinetics evaluation)	CAB did not cause gene mutations or chromosomal damage in an in vivo oral rat micronucleus test. Therefore, based on these data, CAB does not pose a genetic toxicity risk to humans. Analysis of plasma samples taken from satellite animals dosed at 2000 mg/kg/day and sampled 9 hours after administration confirmed systemic exposure to GSK1265744 (range: 152932 to 157162 ng/mL).
4.4. Carcinogenicity:	
Long-term studies	<p>The carcinogenic potential of CAB was assessed in mice and rats following oral administration for 2 years. Based on recommendations from the FDA Executive Carcinogenicity Assessment Committee, the doses studied in mice were 2.5, 10, and 75 mg/kg/day for males, and 2.5, 5, and 35 mg/kg/day for females, and the doses studied in rats were 0.25, 2.5, and 75 mg/kg/day. CAB was not carcinogenic in oral 2 year rat or mouse carcinogenicity studies.</p> <p>When compared to the expected human exposure for a 30 mg oral dose, the systemic exposures (AUC) for CAB at the highest doses tested were >7 times higher for mice (either sex) and >30 times higher in female rats and >19 times higher in male rats.</p>
Short- or medium-term studies	Short-term, dose range finding studies were conducted in mice prior to conducting the long-term mouse carcinogenicity study. Otherwise, only long-term carcinogenicity studies were conducted.
Additional studies	No additional carcinogenicity were conducted as no additional studies were considered necessary to determine the carcinogenicity risk for cabotegravir.

4.5. Reproductive and early embryonic development toxicity:	
Fertility and early embryonic development	CAB did not affect male mating and fertility parameters in the rat or embryofetal development of offspring of untreated females mated to CAB-treated males at doses up to 1000 mg/kg/day (highest dose tested). In a rat oral female fertility, early embryonic and embryofetal development study at 0.5, 5 or 1000 mg/kg/day, CAB administration at 1000 mg/kg/day resulted in decreases in mean male and female fetal body weights (up to 6%), but no test article-related fetal malformations or variations at any dose. The NOAEL for female fertility was 1000 mg/kg/day and the NOAEL for rat embryofetal development was 5 mg/kg/day.
Embryotoxicity	In a rabbit oral embryofetal development study, there were no test article-related effects at any dose and the NOAEL was 2000 mg/kg/day (AUC_{0-24} 96.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ and C_{max} of 7.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$).
Prenatal and postnatal toxicity	<p>In a rat pre- and postnatal (PPN) development study, there was no test article-related effect on F_0 female body weight, food consumption, parturition, or lactation at doses up to 1000 mg/kg/day. However, decreases in F_1 pup survival and viability resulting in reduced litter sizes during the first 4 days of life were observed at doses of 1000 mg/kg/day (viability index of 87.4% versus 98.9% in control). There was no test article-related effect on F_1 growth and development, including pre- and post-weaning body weight, sexual maturation, neurobehavioral function, reproductive performance, or survival, growth, and development of F_2 generation offspring. The NOAEL for maternal (F_0) reproductive function was 1000 mg/kg/day and for the pre- and post-natal development of the offspring in rats (F_1) was 5 mg/kg/day (C_{max} in F_1 pups on post-natal Day 10 (PND 10) was 58.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in males and 52.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in females, suggesting the presence of CAB in maternal milk). Additional data showed that fetal concentrations increased proportionally with an increase in maternal plasma levels and that there was no evidence of preferential accumulation of CAB within individual fetal compartments.</p> <p>In a follow up study, CAB (up to 1000 mg/kg/day) was administered to pregnant rats during the period of organogenesis through Lactation Day 7. Pups were cross-fostered at birth and nursed by control mothers and a similar incidence of stillbirths and neonatal mortalities were observed. There was no effect on neonatal survival of control pups nursed from birth by CAB-treated mothers. There were adverse effects in which CAB delayed the onset of parturition and which led to increased fetal mortality (stillbirths) and neonatal deaths immediately after birth (at >30 times the systemic exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 30 mg/day orally, or 400 mg IM dose (exposure data from 26 week rat study). There was no fetal mortality when rat fetuses were delivered by caesarean section.</p>

Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated	In accordance to ICHS11, a weight of evidence approach was taken considering the age of subjects to be studied in the pediatric clinical trials and totality of the non-clinical data which showed no adverse effects suggestive of a risk to pediatric subjects. Based on this assessment conduct of additional nonclinical investigations was not deemed to be required to support the clinical pediatric program.
4.6. Local tolerability	Local tolerance studies have been performed for worker health and safety purposes. In vitro, CAB is a non-irritant to skin and ocular model systems. There was no indication of contact sensitization in a mouse local lymph node assay when CAB was administered topically.
7) Additional Toxicity Studies:	
Antigenicity (production of antibodies)	As a small molecule CAB would not be expected to evoke antigenicity and due to the lack of signals in repeat dose toxicity studies, antigenicity studies were not performed.
Immunotoxicity	<p>CAB was given once daily by oral gavage to male and female rats at doses of 0 (vehicle control), 0.5, 5 or 1000 mg/kg/day for 28 days. Rats were immunized with a single IV dose of the T cell-dependent antigen, keyhole limpet hemocyanin (KLH), following 12 daily doses of CAB. A CAB-related decrease in the anti-KLH IgG antibody response was observed in males given 1000 mg/kg/day. Since the effect in males at 1000 mg/kg/day was minimal, and no effects were observed on the female anti-KLH IgG response or on the anti-KLH IgM response in either sex, CAB is not considered immunosuppressive under the conditions of this study. Based on the T cell-dependent antibody response (TDAR) assessment, the no observed effect level (NOEL), under the conditions of this study, is 5 mg/kg/day in males and 1000 mg/kg/day in females.</p> <p>In a further investigative TDAR study, CAB was given orally to rats (10/sex/group) at 5 or 1000 mg/kg/day for 39 days with additional recovery animals added at 1000 mg/kg/day group. Rats were immunized intravenously with 300 µg of KLH on Days 12 and 26 (3 hours post dosing with CAB) and following a 4-week off-dose period on Days 68 and 82 (recovery animals) for evaluation of TDAR. No CAB-related effects on anti-KLH IgM or IgG antibody response were observed during the dosing period; therefore, TDAR samples collected during the off-dose period were not evaluated. Based on the TDAR assessment, the no observed effect level (NOEL) under the conditions of this study is 1000 mg/kg/day. Overall, the data indicate there was no immunotoxicity in rats treated with CAB.</p>
Mechanistic studies	Phototoxicity: In the absorption spectrum for CAB (sodium salt and free acid), there are peaks at the boundary of the ultraviolet (UV) light (UVA/UVB) region with a lambda max at 257 nm and others at 306-307, 318-319 and 335 nm (and one other at 366 nm

	<p>for sodium salt only) with a tail extension to approximately 390 nm. Quantitative whole body autoradiography studies in pigmented rats following oral administration of CAB demonstrated a wide tissue distribution of drug-related material with over 50% of the tissues still containing low but quantifiable radioactivity 28 days following a single dose. There was little evidence to suggest any binding of drug-related material to the melanin containing tissues in the eye and skin. No toxicities have been identified in the eye or skin during routine repeat dose toxicity studies of up to 26 weeks duration in the rat (albino) or 39 weeks duration in monkeys. In these studies, potential toxic effects on the eye and the skin were assessed at the end of the study by macroscopic and microscopic examination. Additionally, biomicroscopic (slit lamp) ophthalmoscopy was conducted in rat and monkey toxicity studies.</p>
Dependence	Based on the absence of signals in repeat dose toxicity studies, dependence studies were not considered necessary.
Metabolites toxicity	No metabolites occurred which would require further toxicologic characterization.
Impurities toxicity	There were no other studies performed which might be applicable to this section as all impurity were qualified in repeat dose toxicity studies.
Other	Based on the absence of signals in repeat dose toxicity studies, there were no other studies performed which might be applicable to this section.
5. Preclinical study conclusions	<p>CAB inhibited HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral Deoxyribonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle. CAB is a potent in vitro inhibitor of HIV integrase and inhibits the integrase catalyzed viral DNA strand transfer with IC₅₀ values in the nanomolar range (3.0 to 13 nM).</p> <p>CAB has low nM activity against wild type human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2 in a variety of cell lines, regardless of subtype. CAB has little or no activity against non-HIV viruses. Human serum increased the PA-EC₅₀ >400-fold to 101 nM for PBMCs against HIV-1. CAB was additive or synergistic when assayed in combination with other antiretroviral agents.</p> <p>CAB showed anti-HIV activity (susceptibility) equivalent to wild type virus (fold change [FC] <5) against 22 of 25 INI-resistant mutant viruses with single mutations. Of the 17 INI-resistant mutant viruses with 2 or more mutations, 8 showed susceptibility to CAB (FC<5). Exposure of MT-2 cells infected with HIV-1 IIIB to CAB for up to 112 days did not produce any highly resistant mutants (>10-fold increase in IC₅₀). No amino acid substitutions in the integrase region were selected when passaging the wild type HIV-1 NL-432 in the presence of 6.4 nM CAB through 56 days.</p>

Following single IV administration of CAB to dogs and monkeys, the plasma clearance (<2% of hepatic plasma flow) and steady-state volume of distribution (<0.35 L/kg) were low, with half-life values of 4 to 6 hours. Following oral administration as a solution, the oral bioavailability of CAB was good (44 to 83%) and consistent with its high passive permeability. However, when administered as a suspension, or in solid dosage forms, the bioavailability appeared limited by dissolution rate or solubility which resulted in a less than proportional increase in systemic exposure of CAB relative to dose. In mice, rats and monkeys, no consistent notable (>2 fold) difference in oral systemic exposure between sexes was observed.

In rats and monkeys given a single SC or IM injection, CAB was slowly released from the injection site with a mean apparent plasma half-life ranging from 12 to 29 days (SC) or from 8 to 12 days (IM). The mean half-life of CAB was 76 hours following a single IM dose (1 mg/kg) to minipig.

The protein binding of CAB in rat, dog, monkey and human plasma and serum was high (>99%). CAB is a substrate for Pgp and BCRP, but due to its high permeability, no alteration in absorption would be expected by co administration of either Pgp or BCRP inhibitors. After oral administration of [¹⁴C]-CAB to rats, radioactivity was slowly absorbed and then largely confined to the systemic circulation albeit widely distributed to other tissues. Radiolabeled drug-related material was minimally associated with cellular components of blood. Elimination of radioactivity was slow with most tissues containing low but quantifiable radioactivity at 28 days. Association of radioactivity to the melanin-containing tissues in the eye and skin was not observed.

In general, the metabolism of CAB in the nonclinical species reflects that observed in humans, with CAB being the principal component circulating in plasma. The major metabolite of CAB in all species was CAB glucuronide, which was formed primarily by UGT1A1 (with some involvement from UGT1A9) and was eliminated in the urine and bile. Additional studies in human (IM, SC and PO) confirmed that the metabolism and excretion of CAB is independent of route of administration. Metabolic conversion of CAB to its stereoisomers was not detected in rat, dog, monkey or human hepatocytes, or in human plasma following repeat oral administration for 14 days.

Across all species, elimination of drug-related material occurred predominantly via the feces (58.5 to 94.5% of the dose). In rodents, absorbed radioactivity as determined by the amount of drug-related material recovered in the urine and bile (limited to approx. 2% dose), was predominantly secreted into the bile while renal excretion was minimal. In monkeys, the absorbed radioactivity (approximately 30% dose) was eliminated via both the biliary and renal routes.

In vitro data indicates that circulating CAB permeates passively into hepatocytes and is metabolized to CAB glucuronide which undergoes both biliary and sinusoidal excretion. Biliary excretion of CAB glucuronide is mediated by MRP2, while hepatic basolateral excretion into sinusoidal blood was via both MRP3 and MRP4. Circulating CAB glucuronide undergoes efficient renal clearance, where uptake into the proximal tubule is mediated by OAT3 and subsequent secretion into urine by MRP2 and MRP4, which would explain the minimal systemic exposure of CAB glucuronide in human.

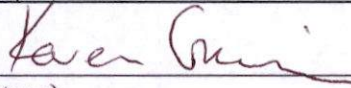
In vitro studies have been performed to assess the risk of perpetrator PK drug interactions with CAB. No clinical drug interaction risk was identified for co-administered substrates of CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4, 2B7, 2B15, and 2B17, Pgp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE 2-K, MRP2 or MRP4 at a clinical oral dose of 30 mg CAB. As CAB is metabolized by UGT1A1 and a clinical study has confirmed a drug interaction with the UGT1A1 inducer rifampin, the co-administration of CAB with strong inducers of UGT is contraindicated.

There was no observed PK interaction between CAB and RPV when co-administered IM to rats or monkeys. In vitro, there was no evidence of clinically relevant inhibition of folate transport or folate receptor with CAB.

In toxicology studies, there were no drug-related adverse effects in rats given CAB orally at doses up to 1000 mg/kg/day for 26 weeks. In the 14 day monkey toxicity study, a dose of 1000 mg/kg/day was not tolerated by male monkeys and resulted in morbidity associated with clinical signs suggestive of GI effects including body weight loss, emesis, loose/watery feces, and moderate to severe dehydration. There were no adverse effects in monkeys given CAB up to 500 mg/kg/day in the 4 week or 39 week toxicity studies. Day 28 exposure at 500 mg/kg/day (gender averaged AUC₀₋₂₄ of 902.5 µg.h/mL) was similar to that achieved in the 14-day study at 1000 mg/kg/day (1051 µg.h/mL in males on Day 1 and 961 µg.h/mL in females on Day 1 and 946 µg.h/mL in females on Day 14). This suggests that GI intolerance observed in the 14 day study was the result of local drug administration and not systemic toxicity.

When CAB was administered by monthly SC injection (5, 30 and 100 mg/kg/dose) and monthly IM injection (2.5, 10 and 75 mg/kg/dose) to rats for up to 3 months, the NOAEL values were 100 mg/kg/dose SC and 75 mg/kg/dose IM. Exposures at the NOAELs (AUC₁₄₄₀ 2160h = AUC_{60-90days}) correspond to ~38X the human AUC(0-t) for a 400 mg IM dose (2461 µg.h/mL).

CAB had no effects on male or female fertility in rats. In PPN studies in rats, CAB at 1000 mg/kg/day (>30 times the systemic

	<p>exposure at the maximum recommended human dose [MRHD] of 30 mg oral or 400 mg IM dose) delayed the onset of parturition, and in some rats, this delay was associated with an increased number of stillbirths and neonatal mortalities immediately after birth. There were no alterations to growth and development of surviving offspring. When rat pups born to CAB-treated dams (1000 mg/kg/day) were cross-fostered at birth and nursed by control mothers, a similar incidence of stillbirths and neonatal mortalities was observed. There was no effect on neonatal survival of control pups nursed from birth by CAB-treated mothers, suggesting effects were related to in utero exposure not lactational exposure. A lower dose of 5 mg/kg/day CAB (>10 times the exposure in humans at the MRHD of 30 mg oral or 400 mg IM dose) was not associated with delayed parturition or neonatal mortality in rats. When CAB (1000 or 2000 mg/kg/day) was administered orally to pregnant rats and rabbits during organogenesis, there was no effect on survival when fetuses were delivered by caesarean section. CAB crosses the placenta and can be detected in fetal tissue. No adverse effects on embryofetal development were observed in rabbit fetuses up to 2000 mg/kg/day. In rats, alterations in fetal growth (decreased body weights) in the presence of maternal toxicity (decreased body weight gain, transient reductions in food consumption) were observed at 1000 mg/kg/day but no test article-related fetal malformations or variations at any dose.</p> <p>Data suggest that CAB does not present a genotoxic hazard to humans nor were there any safety pharmacology findings of concern for clinical use. Overall, the data indicate there was no immunotoxicity in rats treated with CAB. CAB was not carcinogenic in the 2 year rat or mouse carcinogenicity studies.</p>
Applicant (registration certificate holder)	 <hr/> <p>(signature)</p> <p>Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p>

{Procedure amended by new annex 29 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019}

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
2) Проведені дослідження	X Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія	
1) первинна фармакокінетика	<p>Доклінічна вірусологія: САВ інгібує інтеграцію ВІЛ, зв'язуючись з активним сайтом інтегрази та блокуючи процес інтеграції ретровірусної ДНК на етапі передачі ланцюга, що має важливе значення для циклу реплікації ВІЛ.</p> <p>САВ має низьку нМ активність проти дикого типу вірусу імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1) та ВІЛ-2 у різних клітинних лініях, незалежно від підтипу. САВ майже не має активності проти вірусів, не пов'язаних з ВІЛ. Людська сироватка збільшує РА-ЕС50 у понад 400 разів до 101 нМ для РВМС проти ВІЛ-1. САВ був адитивним або синергічним при аналізі в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами.</p> <p>При проходженні штаму ВІЛ-1 ПІВ у присутності САВ протягом 112 днів не було виявлено вірусів зі зниженням чутливості до САВ більше ніж у 10 разів, але максимальна зміна чутливості у 8,4 рази спостерігалася для пасажованого вірусу з ІN-замінами T124A та S153Y.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Перенесення NL432 ВІЛ-1 дикого типу в присутності 6,4 нМ САВ і збільшення до 160 нМ САВ, відбраного без замін в області ІN до дня 56 (FC=0,85-1,3). • Проходження Q148K у присутності 6,4 нМ САВ, відбраного для E138K, Q148K (FC=89-260) на 28-й день і був присутній протягом решти пасажів до 160 нМ САВ без жодних додаткових замін, відбраних до 56-го дня. • Проходження Q148K у присутності 32 нМ САВ, відбраного для E138K, Q148K (FC=53-190) на 14-й день. Вірус з V72I, E138K, Q148K (FC=410) також був виділений на 56-й день. • Проходження Q148R, вибраного E138K, Q148R та L74M, Q148R (FC=3-11) на 28-й та 42-й дні відповідно, у присутності 6,4 нМ САВ, збільшеного до 160 нМ САВ.

- Проходження Q148H у присутності 6,4 нМ САВ вибрало G140S, Q148H (FC=2) на 14 день і суміш G140S, Q148H; E138K, G140S, Q148H (FC=17) і L74M, V75A, G140S, Q148H (FC=21-160) до дня 42.
- Проходження Q148H у присутності 32 нМ САВ, відбраного для G140S, Q148H до 28 дня, і T122N, G140S, Q148H (FC=16), G140S, Q148H, M154I (FC=2,2) і G56S, G140S, Q148H, G149A (FC=55-130) до дня 56.

Двадцять п'ять вірусів ВІЛ-1 з однією або 2 і більше мутаціями були отримані з дикого типу вірусу NL-432 за допомогою сайт-спрямованого мутагенезу. САВ показав анти-ВІЛ активність (чутливість) з ФК <5 проти 22 з 25 стійких до ІНІ мутантних вірусів з одиничними мутаціями: для DTG було виявлено 24/25 мутантних вірусів з ФК <5. Хоча і САВ, і DTG мали >5-FC з G118R, тільки САВ мав >5 FC з Q148K і Q148R. F121Y і T124A не викликали збільшення FC ні для САВ, ні для DTG. N155H призвів до 1,7 FC до САВ і 0,99 FC до DTG.

Серед мутантів, спрямованих на кілька сайтів, найвищий FC спостерігався з мутантами, що містять Q148K або Q148R. E138K, Q148H кожен дав лише 0,92 FC для САВ, тоді як E138K, Q148K дали 81 FC для САВ. G140C, Q148R і G140S, Q148R дали 22 і 12 FC САВ відповідно. Хоча сам N155H не змінював чутливість до САВ, комбінація N155H і Q148R давала 61 FC до САВ.

Механізм дії: САВ інгібує інтегразу ВІЛ, зв'язуючись з активним сайтом інтегрази та блокуючи етап перенесення ланцюга ретровірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), який є важливим для циклу реплікації ВІЛ. САВ є потужним інгібітором інтегрази ВІЛ *in vitro* і пригнічує каталізоване інтегразою перенесення ланцюга вірусної ДНК зі значеннями IC50 в наномолярному діапазоні (від 3,0 до 13 нМ).

Антивірусний механізм впливу САВ на реплікацію ВІЛ досліджували за допомогою кількісної ПЛР, пасажування *in vitro* та дослідження дисоціації прямого зв'язування. САВ продемонстрував еквівалентну ефективність проти 2 стійких до нуклеозидних інгібіторів, 2 стійких до нуклеозидних інгібіторів та 2 стійких до інгібіторів протеази мутантних клонів ВІЛ-1 (один з 3 та один з 6 мутаціями) у порівнянні зі штамом дикого типу. Крім того, дослідження пасажування з САВ відібрали мутації в ферменті інтегрази; деякі з цих мутацій, відтворені у вигляді мутантного вірусу ВІЛ з прямим сайтом, забезпечили помірний рівень резистентності до САВ порівняно з вірусом дикого типу.

Антивірусна активність *in vitro* проти штамів дикого типу ВІЛ-1 у клітинних лініях РВМС, МТ4 та СІР4: Досліджували активність САВ проти Va-L ВІЛ-1 в мононуклеарних клітинах периферичної крові (РВМС), штаму ВІЛ-1 ІІВ в клітинах МТ4 та псевдотипового ВІЛ-1 в клітинній лінії, отриманій з клітин 293Т (СІР4).

Для аналізу РВМС клітини стимулювали фітогемаглютиніном та інтерлейкіном-2 та інфікували штамом ВІЛ-1 VaL або штамом ВІЛ-1 NL432. Після інкубації з САВ протягом 4 або 7 днів протівірусну активність визначали за активністю зворотної транскриптази (ЗТ), в

результаті чого ефективна доза 50 (EC50s) становила 0,22 нМ (BaL) і 0,53 нМ (NL432). Для аналізу MT-4 клітини інфікували штамом ВІЛ-1 ПІВ та інкубували з САВ протягом 4 або 5 днів, після чого проводили аналіз життєздатності клітин за допомогою CellTiter-Glo або МТТ, отримавши EC50s 0,57 та 2,1 нМ відповідно. Для аналізу псевдотипового ВІЛ (PHIV) інфіковані клітини інкубували з САВ протягом 2 днів і при аналізі життєздатності клітин за допомогою Steady Glo отримували EC50 0,74 нМ.

Вплив людської сироватки та сироваткових білків: Вплив HSA (20 або 40 мг/мл), α_1 -кислого глікопротеїну (AAG) (2 мг/мл) та людської сироватки (екстрапольований до 100%) на противірусну активність САВ оцінювали в аналітичних системах PHIV або MT-4. HSA був переважаючим компонентом зв'язування КАБ порівняно з AAG. Максимальний зсув, що спостерігався в аналізах MT-4, становив 660-кратний зсув, а зсув у 190 разів, екстрапольований на 100% людську сироватку, дав середнє консенсусне 425-кратне зміщення значень EC50 для САВ [і результуюче значення PA-EC50 106 нМ для РВМС у 100% сироватці].

Оцінка цитотоксичності в антивірусних аналізах: Дослідження цитотоксичності за допомогою САВ проводили паралельно з противірусними дослідженнями. Загалом, цитотоксичність, виміряна в цих дослідженнях, відрізнялася від противірусної ефективності і забезпечувала коефіцієнти селективності від 6300-кратної до 22 000-кратної, що свідчить про те, що противірусна активність САВ не була зумовлена цитотоксичністю.

Оцінка цитотоксичності клітинних ліній людини та мононуклеарних клітин периферичної крові: Дослідження цитотоксичності проводили на проліферуючих лейкоцитних та лімфоїдних клітинних лініях людини, а також на стимульованих та нестимульованих РНА людських РВМС від тих самих донорів, при цьому отримані IC50 для САВ у проліферуючих клітинах IM-9, U-937, MT-4 та Molt-4 становили 6,4, 5,0, 9,2 та 13 мкМ відповідно, а в нестимульованих та стимульованих клітинах РВМС - 120 мкМ та 42 мкМ, відповідно. У порівнянні з противірусною активністю САВ IC50 1,3 нМ в РВМС індекс селективності для противірусної активності становив $\geq 10\ 000$.

Чутливість кількох клінічних ізолятів підтипу В ВІЛ-1:

Чутливість 13 клінічно різних ізолятів ВІЛ-1 субтипу В до інгібування інтегрази за допомогою САВ тестували за допомогою методу MBI PhenoSense. Середній показник IC50 для вірусної реплікації вірусів на основі клінічних ізолятів становив 1,3 нМ (діапазон від 1,0 до 1,6 нМ).

Чутливість панелі ізолятів ВІЛ-1 та ВІЛ-2 в РВМС та

моноцитарних похідних макрофагах: Противірусну активність САВ тестували на панелі ізолятів ВІЛ-1 (по 3 в кожній групі М підтипів А, В, С, D, E, F і G та 3 ізоляти групи О) та 4 ізолятах ВІЛ-2 в РВМС-аналізі. САВ виявився високоактивним з широким спектром дії проти всіх протестованих ізолятів ВІЛ-1 (середнє геометричне значення EC50 0,26 нМ і діапазон від 0,02 до 1,06 нМ) та ВІЛ-2 (середнє геометричне значення EC50 0,12 нМ і діапазон від 0,10 до 0,14 нМ). В аналізах макрофагів, отриманих з моноцитів, з

використанням 4 ізолятів підтипу В, середнє геометричне значення EC50 становило 0,92 нМ, а значення варіювали від 0,29 до 1,64 нМ.

Активність проти не-ВІЛ-вірусів: САВ оцінювали на противірусну активність проти панелі з 11 вірусів, не пов'язаних з ВІЛ. Загалом САВ не виявляв значної противірусної активності в цій панелі. Деяка активність спостерігалася проти риновірусу (EC50 = 12,6 мкМ).

Виділення САВ-резистентних мутантів ВІЛ-1: Вірусні культури були отримані шляхом спільного культивування клітин МТ-2 з клітинами Molt-4, персистентно інфікованими ВІЛ-1 штаму НІВ. Цей штам має ~40% поліморфізму Т124А в інтегразі у вірусних штаммах, що використовуються для пасажування. Поживне середовище з ко-культур, включаючи ресуспендовані ко-культивовані клітини, використовували для ініціювання пасажу резистентних варіантів. Кожні 3-4 дні клітини досліджували на наявність видимих цитопатичних ефектів, а супернатант використовували для інфікування нових клітин МТ-2 у присутності зростаючих концентрацій САВ (до 5 разів). Отримано ДНК інфікованої клітини та визначено послідовність вірусної ДНК ВІЛ.

Через певні проміжки часу (14, 28, 42, 56, 70, 84, 98 і 112 днів) чутливість до САВ вимірювали за допомогою надосадової рідини з пасажованих клітин (короткочасно експандованих у свіжих клітинах М8166) в аналізах з використанням клітин HeLa-CD4, що несуть репортерний ген β-галактозидази. Вірусів із >10-кратним зниженням чутливості до САВ не спостерігали протягом 112-денного пасажу: Наступні мутації ІN виникли після пасажу дикого типу ВІЛ-1 (з поліморфізмом Т124А) у присутності САВ: Q146L (діапазон FC від 1,3 до 4,6), S153Y окремо та в комбінації (діапазон FC від 2,8 до 8,4), S153F (діапазон FC від 6,3 до 6,4) та I162M (діапазон FC=2,8). Як зазначалося вище, виявлення Т124А - це відбір вже існуючого міноритарного варіанту, який не має диференціальної чутливості до САВ. Ці дані узгоджуються з прямим таргетуванням інтегрази ВІЛ-1 в клітинах і забезпечують відносний рівень складної резистентності вірусу з цими замінами.

ВІЛ-1 NL432 дикого типу та молекулярні клони з замінами однієї амінокислоти (E92Q, Q148H, Q148K, Q148R та N155H) у відкритій рамці зчитування ІN послідовно пасували під зростаючою концентрацією САВ протягом 56 днів. Перенесені вірусні популяції аналізували на генотипічні зміни на 14, 28, 42 і 56 дні, а також на фенотипові зміни (FC) на 56 день зразків.

Починаючи з мутантів у ІN позиції 148 (H, K або R), наступні додаткові мутації з'явилися після пасування з САВ: G56S, V72I, L74M, V75A, T122N, E138K, G140S, G149A та M154I. САВ FC для різних комбінацій цих мутацій з Q148H/K/R коливався від 2,2 до 410 порівняно з тим, що спостерігається для NL432.

Перенесення NL432 ВІЛ-1 дикого типу в присутності 6,4 нМ САВ і збільшення до 160 нМ САВ, відібраного без замін в області ІN до дня 56 (FC=0,85-1,3). Вірус не може бути реплікований під час пасажу дикого типу ВІЛ-1 NL432 у присутності 32 або 160 нМ САВ.

Проходження Q148K у присутності 6,4 нМ САВ, відібраного для E138K, Q148K (FC=89-260) на 28-й день і був присутній протягом решти пасажів до 160 нМ САВ без жодних додаткових замін,

	<p>відібраних до 56-го дня. Проходження Q148K у присутності 32 нМ САВ, відібраного для E138K, Q148K (FC=53-190) на 14-й день. Вірус з V72I, E138K, Q148K (FC=410) також був виділений на 56-й день.</p> <p>Проходження Q148R, вибраного E138K, Q148R та L74M, Q148R (FC=3-11) на 28-й та 42-й дні відповідно, у присутності 6,4 нМ САВ, збільшеного до 160 нМ САВ. Вірус не міг бути реплікований з мутанта Q148R, пасованого при 32 і 160 нМ.</p> <p>Проходження Q148H у присутності 6,4 нМ САВ вибрало G140S, Q148H (FC=2) на 14 день і суміш G140S, Q148H (FC=2), E138K, G140S, Q148H (FC=17) і L74M, V75A, G140S, Q148H (FC=21-160) до дня 42. Перенесення мутанта Q148H у присутності 32 нМ САВ, відібраного для G140S, Q148H до 28 дня, і T122N, G140, Q148H (FC=16), G140S, Q148H, M154I (FC=2,2) і G56S, G140S, Q148H, G149A (FC=55-130) до дня 56. Перенесення мутантних вірусів E92Q або N155H у присутності САВ не призвело до додаткових змін.</p> <p>Порівняльна оцінка резистентності: Віруси ВІЛ-1 (25 з одиничними мутаціями, таблиця 16 і таблиця 17 з 2 або більше мутаціями) були отримані з вірусу NL-432 дикого типу за допомогою сайт-спрямованого мутагенезу. Сприйнятливість до САВ, DTG і RAL перевіряли за допомогою клітинного аналізу HeLa-CD4, що містить репортерний ген β-галактозидази, керований ВІЛ-1 LTR. САВ продемонстрував анти-ВІЛ активність (чутливість) зі зміною кратності (FC) <5 проти 22 з 25 IN1-резистентних мутантних вірусів з одиничними мутаціями; для DTG було 24/25 мутантних вірусів з FC <5. Хоча і САВ, і DTG мали >5-FC з G118R, тільки САВ мав >5 FC з Q148K і Q148R. F121Y і T124A не викликали збільшення FC ні для САВ, ні для DTG. N155H призвів до 1,7 FC до САВ і 0,99 FC до DTG.</p> <p>Серед кількох мутантів найвищий FC для САВ спостерігався з мутантами, що містять Q148K або Q148R. E138K, Q148H дали лише 0,92 FC для САВ, але E138K, Q148K дали 81 FC для САВ. G140C, Q148R і G140S, Q148R дали 22 і 12 FC САВ відповідно. У той час як N155H не змінював чутливість до САВ, N155H, Q148R дали 61 FC для САВ.</p> <p>Наступні мутації IN були пов'язані з САВ FC ≥2,5: T66K; G118R; Q148K/R; T66K, L74M; E92Q, N155H; E138K, Q148K/R; G140C/S, Q148H/K/R; T97A, N151L, N155H; L74M, N155H і Q148R, N155H.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>САВ був загалом неактивним щодо панелі ферментів, рецепторів, іонних каналів, транспортерів та функціональних тканинних тестів. Єдиним ефектом, що перевищував 50%, було пригнічення зв'язування на 53% в аналізі зв'язування з рецептором меланокортину-4 (MC4). У дослідженнях токсичності на мавпах до 39 тижнів не було виявлено відхилень у масі тіла або споживанні їжі, за винятком тварин з тяжкою непереносимістю GI при застосуванні найвищої дози (1000 мг/кг/день). У дослідженнях токсичності на щурах до 26 тижнів не було виявлено відхилень у масі тіла чи споживанні їжі. Жодних інших результатів, пов'язаних з агонізмом або антагонізмом рецепторів MC4, не спостерігалось в</p>

	<p>дослідженнях токсичності САВ, що свідчить про відсутність очевидної біологічної активності на рецепторах МС4.</p> <p>Таким чином, САВ вважається потужним і селективним інгібітором інтегрази і навряд чи матиме будь-яку значну нецільову фармакологічну активність.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>У рамках 14-денного дослідження пероральної токсичності на щурах перші 5 шурів-самців з кожної групи, які отримували 30, 100 або 300 мг/кг/день САВ, були оцінені на предмет впливу на нейроповедінкову функцію (функціональна батарея спостережень), що відображає активність центральної та периферичної нервової системи. Жодних ефектів не спостерігалось протягом інтервалу оцінки до 25 годин після прийому препарату на 5-й день. Системна експозиція, C_{max} та AUC_{0-24}, у самців шурів, які отримували одноразову пероральну дозу 300 мг/кг, становила 35,8 мкг/мл та 708 мкг/год/мл відповідно (дані системної експозиції на 1-й день у самців з 14-денного дослідження пероральної токсичності шурів).</p> <p>У фармакологічному дослідженні респіраторної безпеки одноразові пероральні дози САВ у 30, 100 або 300 мг/кг вводили щурам-самцям (латинський квадратний перехресний дизайн з 7 днями між дозами). САВ не впливав на функціональні показники дихання (частота дихання, дихальний об'єм, хвилинний об'єм, легеневий опір) або температуру тіла при спостереженні протягом дня прийому та до 7 днів після прийому. Доза 300 мг/кг асоціювалася з середніми значеннями C_{max} та AUC_{0-24} 35,8 мкг/мл та 708 мкг. год/мл відповідно (дані системної експозиції на 1-й день у самців з 14-денного дослідження пероральної токсичності у шурів).</p> <p>Вплив САВ у концентрації 5,28 мкМ та максимальній розчинній концентрації 17,61 мкМ (2,14 та 7,14 мкг/мл відповідно) на хвостовий струм hERG досліджували на клітинах HEK-293, які були стабільно трансфіковані кДНК hERG. Не було виявлено жодних відмінностей від транспортного засобу за обох концентрацій САВ, що свідчить про відсутність впливу на хвостовий струм каналу HERG.</p> <p>У серцево-судинному дослідженні одноразові пероральні дози САВ вводили у дозах 8, 25 або 1000 мг/кг притомним, необмеженим самцям мавп (латинський квадратний перехресний дизайн з 7 днями між прийомами). Одноразова пероральна доза САВ 1000 мг/кг (для порівняння експозиції C_{max} становила 67,0 мкг/мл, а AUC_{0-24} - 1051 мкг. год/мл на 1-й день у самців у 14-денному дослідженні пероральної токсичності на мавпах) спричиняла легке транзиторне підвищення середнього артеріального тиску (від 3,7 до 8,6%) та транзиторне підвищення частоти серцевих скорочень (від 16 до 23%) протягом перших 2 годин після прийому препарату. Жодні зміни форми хвилі або інтервалу ЕКГ не були пов'язані з цими змінами тиску та частоти серцевих скорочень, і жодних ефектів не спостерігалось при дозах 8 та 25 мг/кг (для порівняння експозиції при дозі 25 мг/кг C_{max} становила 20,8 мкг/мл, а AUC_{0-24} - 233 мкг/год/мл на 1-й день у самців в 14-денному дослідженні пероральної токсичності на мавпах). Крім того, після повторного</p>

	<p>введення самцям і самкам мавп у тих самих дозах у 14-денному дослідженні токсичності САВ не впливав на ЕКГ.</p> <p>Не було отримано даних фармакологічних досліджень з безпеки, які б вказували на неприйнятний ризик при пероральному або в/в введенні САВ пацієнтам при застосуванні відповідно до запропонованого показання.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Противірусна активність у поєднанні з іншими противірусними агентами: САВ було протестовано на противірусну активність у поєднанні з наразі затвердженими противірусними препаратами. Комбіновані дослідження <i>in vitro</i> виявляють антагонізм противірусної активності, що вказує на те, що певні препарати не слід застосовувати в клінічних умовах у комбінації. У зв'язку з цим дані комбінації <i>in vitro</i> підтверджують висновок про те, що противірусна активність САВ сумісна з RPV, ЗТС, TDF і FTC.</p> <p>Активність САВ проти ВІЛ-1 <i>in vitro</i> вивчали в шаховому форматі в поєднанні з репрезентативними препаратами проти ВІЛ (RPV, ЗТС, TDF і FTC, у клітинах MT-4 зі штамом ППВ ВІЛ-1). Усі вони були адитивними або слабо синергічними з САВ.</p>
3. Фармакокінетика	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>У дослідженнях фармакокінетики та токсичності концентрації САВ у плазмі та гомогенаті тканин вимірювали після осадження білків за допомогою рідинно-хроматографічного тандемного мас-спектрометричного методу (LC/MS/MS) Для досліджень токсичності та досліджень на людях методи, що використовувалися для аналізу, були повністю валідовані в кожному діапазоні калібрування. Усі методи та межі кількісного визначення були адекватними щодо специфічності та чутливості для підтримки фармакокінетичного аналізу САВ.</p> <p>У дослідженнях, де використовували [14C] САВ, визначення радіоактивності в біологічних зразках <i>in vitro</i> або <i>in vivo</i> проводили або прямим рідинно-сцинтиляційним підрахунком (LSC), або за допомогою LSC після спалювання зразка. Для аналізу концентрацій радіоактивних речовин в тканинах була використана кількісна авторадіографія всього тіла. Профілювання та ідентифікацію метаболітів САВ проводили за допомогою LC-MSn та ядерного магнітного резонансу (NMR).</p>
2) всмоктування	<p>Неклінічна фармакокінетика САВ характеризується низьким плазмовим кліренсом і малим об'ємом розподілу. Всмоктування була швидкою з помірною або високою біодоступністю при пероральному прийомі розчину та низькою при введенні у вигляді суспензії або капсули. У дослідженнях перорального застосування системна експозиція САВ була обмежена розчиненням або розчинністю, що призводило до збільшення експозиції, яка була менш ніж пропорційною до дози.</p> <p>Одноразова доза Внутрішньовенно: Після одноразового внутрішньовенного введення САВ (вільна кислота) продемонстрував низький кліренс плазми у щурів, собак і мавп (<2% потоку плазми в печінці у собак і мавп). Низький стаціонарний об'єм розподілу узгоджується з високим зв'язуванням сполуки з білками. Кінцевий період</p>

напіввиведення у собак та мавп становив від 4,0 до 5,7 годин. Режим відбору проб у щурів був недостатнім для характеристики фармакокінетичних параметрів; однак часовий профіль концентрації САВ вказував на нижчий кліренс і довший період напіввиведення, ніж у собак і мавп.

Підшкірно та внутрішньом'язово: Після підшкірного (SC) або внутрішньом'язового (IM) введення САВ (вільної кислоти) щурам і мавпам сполука повільно вивільнялася з місць ін'єкції. Загалом спостерігалася тенденція до вищих значень C_{max} після внутрішньом'язової ін'єкції та більш тривалого періоду напіввиведення після підшкірної ін'єкції. Час, який перевищував $RAIC_{90}$ (90% інгібіторна концентрація з поправкою на зв'язування з білком), зазвичай був довшим після підшкірної ін'єкції, ніж після внутрішньом'язової ін'єкції. Загалом помітних відмінностей у значеннях AUC між двома шляхами введення не спостерігалось.

Було проведено ряд фармакокінетичних і токсикокінетичних досліджень САВ (вільна кислота) для оцінки впливу розміру частинок, транспортного засобу та способу введення препарату тривалої дії щурам і мавпам. У цих дослідженнях системний вплив САВ оцінювали після в/в та в/м введення з використанням суспензій, в яких розмір частинок $\times 90$ становив від 1,05 до 68,9 мкм. У щурів не спостерігалось послідовних помітних (>2-кратних) відмінностей у нормованих дозою значеннях C_{max} або T_{max} між малими та великими розмірами частинок. У мавп препарати з більшим розміром частинок призводили до стабільно нижчих значень C_{max} після ін'єкції SC у дозах до 10 мг/кг (без помітної різниці у значеннях C_{max} після ін'єкції IM) та довших значень T_{max} після ін'єкцій SC та IM.

САВ (вільну кислоту) також вводили міні-свинкам шляхом внутрішньом'язового введення в дозі 1,16 мг/кг у 2% (мас./об.) полісорбату 20 (Tween 20), 2,0% (мас./об.) PEG3350 і 3,5% (мас./об.) маніту. САВ мав довгий середній кінцевий період напіввиведення приблизно 76 годин після внутрішньом'язового введення.

Пероральні: Всмоктування САВ (вільної кислоти) з перорального розчину була швидкою, досягаючи пікових концентрацій у плазмі протягом 4 годин з помірною та високою пероральною біодоступністю (від 44 до 83%) у щурів, собак та мавп натщесерце. При застосуванні САВ у вигляді суспензії збільшення системної експозиції (C_{max} та AUC_{0-t}) було менш ніж пропорційним збільшенню дози. Пероральна біодоступність САВ після прийому суспензії або капсул вільної кислоти або натрієвої солі була нижчою (діапазон біодоступності від 3% до 27%), що свідчить про те, що всмоктування обмежується швидкістю розчинення або розчинністю. Щонайменше 2% дозованого САВ абсорбувалося у мишей і щурів (дози 10 мг/кг натрієвої солі) і 29% у мавп (дози 30 мг/кг натрієвої солі), як визначено кількістю [^{14}C] матеріал, пов'язаний з наркотиками, виявлений у жовчі та сечі тварин BDC.

Повторна доза

Перорально: Токсикокінетику повторних доз САВ оцінювали в

	<p>рамках досліджень загальної токсичності та репродуктивної токсичності.</p> <p>Підвищення системної експозиції (C_{max} та AUC₀₋₂₄) до САВ було менш ніж пропорційним зі збільшенням дози під час досліджень токсичності при повторному пероральному застосуванні у всіх видів тварин. Відмінностей (>2 рази) у системній експозиції між одноразовим та багаторазовим прийомом, незалежно від стану вагітності або між статями загалом не спостерігалось. У мишей і мавп не спостерігалось помітної різниці (> 2 рази) у системній експозиції між одноразовим і повторним введенням, що відповідає очікуванням, заснованим на уявному періоді напіввиведення. Однак у щурів експозиція після повторного введення зазвичай була більшою, ніж після одноразового введення, що відповідає очевидно нижчому кліренсу.</p> <p>Підшкірне та внутрішньом'язове введення: У 13 тижневому дослідженні токсичності підшкірної та внутрішньом'язової ін'єкції самцям і самкам щурів вводили САВ (вільну кислоту) шляхом підшкірної ін'єкції 5, 30 або 100 мг/кг/дозу або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції 2,5, 10 або 75 мг /кг/дозу в дні 1, 31 і 61. Системна експозиція під час третього місячного інтервалу підшкірної дози зросла менш ніж пропорційно збільшенню дози.</p> <p>Системна експозиція протягом третього місячного інтервалу внутрішньом'язової дози зростала приблизно пропорційно від низької до середньої дози та менш ніж пропорційно при високій дозі.</p> <p>Середні значення AUC під час третіх місячних інтервалів підшкірного введення були у 2-3 рази вищими, ніж під час перших місячних інтервалів дозування, тоді як збільшення значень AUC протягом цього періоду часу після щомісячних внутрішньом'язових ін'єкцій було мінімальним (від 1,1 до 1,4- складка). Це свідчить про те, що очевидний період напіввиведення був коротшим із місяця внутрішньом'язової ін'єкції, ніж із місяця підшкірної ін'єкції.</p> <p>Не спостерігалось помітних (> 2 разів) відмінностей середніх значень C_{max} або AUC САВ між статями.</p> <p>Поглинання in vitro Відомо, що ВІІ INSTI утворюють хелати з полівалентними катіонами, що призводить до зниження всмоктування. САВ продемонстрував хелатування з катіонами металів.</p>
3) розподіл	<p>САВ має високу пасивну мембранну проникність, добре зв'язується з білками, широко розповсюджується і проникає через плацентарний бар'єр. Глюкуронідний метаболіт САВ (також відомий як САВ глюкуронід, M1 або GSK3388352) продемонстрував слабке зв'язування з білками плазми.</p> <p>Зв'язування з білками та асоціація клітин крові Зв'язування САВ з білками in vitro в сироватці або плазмі крові було високим (>99%) у різних видів (щури, мавпи та люди), що відповідає ex vivo незв'язаній фракції <1% у плазмі здорових людей</p>

із порушенням функції нирок або печінки. Зв'язування білка *in vitro* у людини не залежало від концентрації САВ у діапазоні від 1000 до 20000 нг/мл, але нижча незв'язана фракція 0,47 % (99,5 % зв'язана) спостерігалася при 500 нг/мл. Асоціація САВ-пов'язаного матеріалу з клітинними компонентами крові була мінімальною як у неклінічних видів, так і у людини в діапазоні від 0,44 до 0,57. Зв'язування САВ глюкуроніду з білками *in vitro* було низьким ($\leq 33\%$) у плазмі щурів і людини.

Проникність і транспорт

Було визначено, що САВ має високу пасивну мембранну проникність (256 нм/с при рН 7,4). Поглинальна проникність мембрани також була високою в присутності кишкової рідини, змодельованої натщесерце (FaSSIF) при рН 7,4 і рН 5,5 (значення P7.4[abs] 1088 нм/с і P5.5[abs] 1374 нм/с, відповідно). *In vitro* САВ був субстратом для людських ефлюксних транспортерів P-глікопротеїну (Pgp) і білка резистентності до раку молочної залози людини. САВ не був субстратом печінкових транспортерів поглинання, таких як OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 або OCT1, згідно з дослідженнями кріоконсервованих об'єднаних гепатоцитів людини.

САВ глюкуронід не був субстратом для Pgp або BCRP.

Канальковий і базолатеральний кліренс САВ глюкуроніду були порівнянними і становили 0,16 і 0,21 мл/хв/кг відповідно. *In vitro* було показано, що САВ-глюкуронід є субстратом для багатьох печінкових і ниркових транспортерів (OATP1B1, OATP1B3, OAT3, MRP2, MRP3 і MRP4), але не є субстратом для OAT1 або OAT4.

Згідно з даними *in vitro*, циркулюючий САВ пасивно проникає в гепатоцити та метаболізується до глюкуроніду, який виводиться як з жовчю, так і через синусоїди. Екскреція САВ глюкуроніду з жовчю опосередковується MRP2, тоді як печінкова базолатеральна екскреція в синусоїдну кров відбувається як через MRP3, так і через MRP4. Хоча САВ глюкуронід є субстратом печінкових транспортерів захоплення OATP1B1 та OATP1B3, кліренс метаболіту печінковим захопленням із системного кровообігу низький (2,7% печінкового кровотоку). Натомість циркулюючий САВ-глюкуронід зазнає ефективного ниркового кліренсу, де поглинання в проксимальний каналець опосередковується OAT3 і подальша секреція в сечу MRP2 і MRP4, що пояснює мінімальний системний вплив у людини.

Розподіл в тканинах

Після одноразової пероральної дози [14C]-САВ самцям щурів лінії Лістер з капюшоном радіоактивність повільно поглиналася і широко розподілялася, причому в більшості тканин найвищі концентрації спостерігалися через 1 день після введення дози. За винятком шлунково-кишкового тракту, концентрації в тканинах були нижчими, ніж у крові, під час відбору проб. Концентрація радіоактивних речовин в головному мозку була низькою (~ 2% від концентрації радіовуглецю в крові), що частково зумовлено рестриктивним зв'язуванням білка. Виведення радіоактивності було повільним, більшість тканин містили вимірювані рівні радіоактивності через 28 днів після дози. Радіоактивність не була

	<p>пов'язана з меланіном в увеальному тракті. У пре- та постнатальних дослідженнях на щурах САВ проникав через плацентарний бар'єр, і концентрації, що спостерігалися у шурят F1 на 10-й день після народження, свідчать про те, що САВ виділявся з материнським молоком. Крім того, фетальні концентрації САВ зростали пропорційно зі збільшенням концентрацій САВ у плазмі крові матері, і не було жодних доказів переважного накопичення САВ у плодів після повторного перорального введення САВ маткам.</p>
<p>4) метаболізм</p>	<p>Порівняльні шляхи біотрансформації між людьми та неклінічними видами представлені на рисунку 3.1. Переважаючим компонентом, що циркулював у доклінічних формах (що представляє >90% радіоактивності плазми), був незмінений САВ. У людей САВ був єдиним радіоактивно міченим компонентом, який спостерігався в плазмі, однак подальший аналіз зразків із клінічного дослідження, де не мічений САВ вводили перорально, виявив дуже низькі циркулюючі концентрації глюкуроніду САВ.</p> <p>Основним шляхом метаболічного кліренсу у неклінічних видів і людей була кон'югація з утворенням глюкуроніду САВ. Шляхи метаболізму у тварин, які використовувалися для токсикологічних випробувань, були важливими для оцінки безпеки САВ для людини.</p> <p>Біотрансформація in vitro</p> <p>Метаболічна стабільність САВ in vitro була високою, що свідчить про низький внутрішній кліренс, який узгоджується з низьким плазмовим кліренсом. Після 24 годин інкубації САВ (10 мкМ) із кріоконсервованими гепатоцитами щура, собаки, мавпи та людини метаболітів не спостерігалось. Подальше дослідження з кріоконсервованими гепатоцитами шурів, мавп і людини з використанням концентрації САВ 50 мкМ утворило один метаболіт, САВ глюкуронід. Показано, що САВ утворює глюкуронід САВ з використанням об'єднаних мікросом печінки, нирок і кишківника людини та рекомбінантних hUGT1A1 і hUGT1A9 in vitro. Масштабування даних in vitro показало, що печінка була основним органом, відповідальним за утворення САВ глюкуроніду.</p> <p>Утворення кон'югату глутатіону шляхом окислювального дефторування мікросомами печінки шурів, мавп і людини (але не собаки) свідчить про утворення електрофільного метаболічного проміжного продукту шляхом біоактивації in vitro. Це було підтверджено in vitro ковалентним зв'язуванням САВ-асоційованої радіоактивності з мікросомами печінки, яке було помірним у людини та високим у щура та мавпи (180, 984 та 794 пмоль-екв/мг білка/год відповідно). Однак in vivo у мишей, шурів, мавп і людей продукти метаболізму, що утворюються цим шляхом, становлять лише дуже малу частку метаболічного кліренсу САВ. Крім того, у мишей, шурів або мавп після повторного введення доз САВ на рівні або нижче NOAEL не спостерігалось мікроскопічних виявлень печінки. Грунтуючись на цих даних і передумові, що in vitro рівні ковалентного зв'язування з мікросомами печінки людини ≥ 200 пмоль-екв/мг білка/год вважається індикатором потенційної гепатотоксичності, коли сполуки вводять ≥ 100 мг/добу, ризик</p>

гепатотоксичності у людей, викликаній метаболічною активацією САВ, при введенні в клінічно значущих дозах вважається низьким.

Помітної біотрансформації САВ до будь-якого з можливих стереоізомерів після інкубації САВ з кріоконсервованими гепатоцитами шурів, собак, мавп та людини *in vitro* не відбувалося.

Біотрансформація *in vivo*

In vivo, поглинається [¹⁴C]-САВ (натрієва сіль) зазнав мінімального метаболізму у самців мишей, шурів і мавп.

Метаболічні профілі у неклінічних видів були якісно подібними до людей.

Метаболічний профіль

У плазмі крові мишей, шурів, мавп і людей переважав САВ, а глюкуронід САВ був єдиним метаболітом, що спостерігався. Жоден метаболіт не був присутній у плазмі у концентраціях, що перевищують кількісно визначену межу (тобто 5% від вихідного матеріалу або матеріалу, пов'язаного з препаратом). У людей у рівноважному стані САВ був єдиним кількісно визначеним речовиною, пов'язаною з ліками, у плазмі; це було те саме після одноразового перорального введення (і після внутрішньом'язового або підшкірного введення), що вказує на те, що дані, отримані після введення разової дози, були адекватним предиктором профілю в рівноважному стані.

Переважаючим продуктом біотрансформації у мишей, шурів, мавп і людей був САВ глюкуронід (M1), а також спостерігався кон'югат глюкози (M2) (крім миші). Ці кон'юговані метаболіти, глюкуронід САВ та M2, не є фармакологічно активними, оскільки вони порушують здатність карбамоїл-піридонового мотиву САВ зв'язувати два метали, таким чином повністю скасовуючи будь-яку протівірусну активність, що виникає в результаті зв'язування активної ділянки з ферментом інтегразою. Хоча кон'югати були основними компонентами матеріалу, пов'язаного з лікарським засобом, у жовчі неклінічних видів і спостерігалися в жовчі людини, у фекаліях усіх видів спостерігалися лише незмінені САВ. Таким чином, ці кон'югати САВ, ймовірно, декон'югуються в кишечнику головними або бактеріальними ферментами після секреції в жовч, для перетворення САВ.

САВ не можна було визначити кількісно в жовчі, зібраній від будь-якого досліджуваного виду, або в сечі мишей, мавп або людей, хоча в середньому він становив <10% пов'язаного з препаратом матеріалу, виявленого в сечі шурів. Єдиним метаболітом, який можна визначити в сечі людини, був глюкуронід САВ, і це також був переважаючий метаболіт, який спостерігався в сечі неклінічних видів. Інші незначні метаболіти спостерігалися в сечі людей і неклінічні види, утворені кон'югацією глюкози (M2), окисним дефторуванням і кон'югацією цистеїну (M3), кон'югацією пентози (M4) і окисленням (M6). Метаболіт M2 і метаболіт, утворений

	<p>окисним дефторуванням і кон'югацією глутатіону (M5), також спостерігалися в жовчі мишей і мавп.</p> <p>У мишей, мавп і людей спостерігалось окислювальне дефторування з додаванням глутатіону або цистеїну, що вказує на утворення електрофільного проміжного продукту оксиду арену. У всіх видів ці продукти становили невелику частку (<5%) від загального кліренсу.</p> <p>Після багаторазового перорального застосування САВ протягом 14 днів здоровим добровольцям не було виявлено жодних ознак епімеризації in vivo САВ у будь-який з його стереоізомерів.</p>
<p>5) виведення</p>	<p>Після перорального прийому [¹⁴C]-САВ лише незмінний САВ спостерігався у фекаліях і був переважним шляхом виведення введеної радіоактивності у всіх видів. Після перорального введення [¹⁴C] САВ виділення радіоактивності із сечею було більшим у людей (приблизно 27%), ніж у неклінічних видів (≤11,1%).</p> <p>Виведення введеної радіоактивності було практично повним у всіх видів. Місце радіолокаційної мітки було метаболічно стабільним, без помітного секвестрування або ковалентного зв'язування САВ з плазмою або екскретами. Виділення з жовчю у мишей і щурів становило від 1,60 до 1,79 % дози, а сеча – від 0,33 до 0,42 % дози, тоді як у мавп 14,5 % дози виводилося з жовчю і 14,7 % із сечею. Метаболіт, САВ глюкуронід, був основним пов'язаним із препаратом компонентом, який спостерігався як у сечі, так і в жовчі, але не спостерігався у калі. Таким чином, САВ глюкуронід декон'югується в кишечнику після секреції з жовчю для реформування САВ</p>
<p>б) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</p>	<p>Жодних неклінічних досліджень спеціально для оцінки потенційної взаємодії з препаратами, які можуть застосовуватися разом з САВ, не проводилося. Проте серія досліджень in vitro, проведених для оцінки механізмів кліренсу та потенціалу лікарської взаємодії САВ, показала низьку схильність жертви або винуватця взаємодії з наркотиками.</p> <p>Потенційний вплив препаратів, що застосовуються разом, на САВ</p> <p>In vitro та in vivo САВ переважно метаболізується UGT1A1 (частка загального кліренсу in vitro 0,67) з внеском UGT1A9 (частка загального кліренсу in vitro 0,33). У клінічних дослідженнях одночасне застосування САВ і слабких або помірних індукторів UGT рифабутину здоровим людям не знижувало концентрації САВ у плазмі до клінічно значущого ступеня. Однак рифампіцин, відомий потужний індуктор UGT, викликав значне зниження експозиції САВ. Тому одночасне застосування САВ з сильними індукторами UGT протипоказано. Окислення САВ становить <1% дози в організмі людини, тому САВ не підлягає CYP-опосередкованій взаємодії.</p> <p>Жодних клінічних досліджень для вимірювання впливу інгібіторів UGT1A1 і UGT1A9 на експозицію САВ не проводилося; однак була розроблена модель САВ РВРК для прогнозування ступеня взаємодії ліків з інгібіторами UGT1A1 або UGT1A9. Передбачуване середнє</p>

системне збільшення експозиції САВ становило менше 11% при одночасному застосуванні з атазанавіром або мефенаміною кислотою, інгібіторами UGT1A1 або UGT1A9 відповідно. Ці прогнозовані зміни вважаються в межах безпечного діапазону експозиції на основі повідомлених запасів безпеки для САВ, тому не потрібно виключати інгібітори UGT під час дозування САВ. Ці прогнози підтверджуються клінічними дослідженнями з повільними метаболізаторами UGT1A1 (сурогат інгібування UGT), які призвели до рекомендації про те, що корекція дози не потрібна.

САВ був субстратом для ефлюксних транспортерів BCRP і Pgp; однак, його висока внутрішня проникність свідчить про низький потенціал лікарської взаємодії з інгібіторами BCRP та Pgp, що призведе до клінічно значущих змін впливу САВ. In vitro печінкове поглинання САВ не опосередковувалося транспортерами OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 або OCT1 у крококонсервованих об'єднаних гепатоцитах людини, отже, існує низький потенціал для лікарської взаємодії з інгібіторами цих транспортерів.

In vitro метаболіт САВ-глюкуронід не був субстратом для Pgp або BCRP, тому малоімовірно, що на його диспозицію вплине одночасне застосування інгібіторів Pgp або BCRP. In vitro було показано, що САВ-глюкуронід є субстратом для багатьох печінкових і ниркових транспортерів (OATP1B1, OATP1B3, OAT3, MRP2, MRP3 і MRP4), але не є субстратом для OAT1 або OAT4. Оскільки існує декілька шляхів виведення глюкуроніду САВ, потенціал клінічно значущої лікарської взаємодії через сумісне застосування сполук, які можуть інгібувати один або декілька з цих транспортерів, зменшується.

Вплив САВ на агенти, що вводяться одночасно

In vitro САВ був слабким активатором людського рецептора Pregnane X, і не було помітної індукції CYP1A2, 2B6 або 3A4 в гепатоцитах людини. САВ (натрієва сіль) продемонстрував незначне або відсутнє пряме або метаболічно-залежне інгібування (значення $IC_{50} > 100 \mu M$) in vitro ферментів CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 та 2D6, але був слабким прямим інгібітором CYP3A4/5 ($IC_{50} = 84 \mu M$) та метаболічно-залежним інгібітором CYP3A4/5. Однак клінічне дослідження взаємодії лікарських засобів показало, що САВ не впливає на фармакокінетику мідазоламу, чутливого субстрату CYP3A.

In vitro САВ не є помітним інгібітором UGT, за винятком UGT1A3 ($IC_{50} 12 \mu M$), отже була використана механістична статична математична модель для прогнозування впливу САВ на експозицію субстратів UGT1A3. Результати моделі показали, що САВ має низький ризик бути винуватцем лікарських взаємодій із субстратами UGT1A3 (прогнозована зміна AUC в 1,0-рази). Виходячи з цих даних, існує низький потенціал САВ для впливу на фармакокінетику одночасно введених препаратів, які є субстратами ферментів UGT.

Дослідження in vitro показали, що САВ не є інгібітором ($IC_{50} > 30 \mu M$) печінкових або кишкових транспортерів ліків Pgp, BCRP, BSEP, MRP2, MRP4, OCT1, OCT2, OATP1B1 та OATP1B3. In vitro САВ інгібує ниркові транспортери MATE1 або MATE2-K (значення

	<p>IC50 18 і 14 μM відповідно), а також OAT1 і OAT3 зі значеннями IC50 0,81 μM і 0,41 μM відповідно.</p> <p>Механістична статична математична модель показала, що САВ має низький ризик бути винуватцем лікарських взаємодій з субстратами MATE та OAT (прогнозована зміна AUC в 1,01 та <1,26-рази відповідно). В додаток, Моделювання РВРК передбачає відсутність ризику клінічно значущої взаємодії лікарських засобів (прогнозована зміна AUC 1,18) коли субстрати OAT1/OAT3 застосовували разом із САВ, і не було проблем з безпекою для нирок, коли пероральний САВ застосовували в комбінації з чутливим субстратом OAT1/3 тенофовіром. Таким чином, САВ має низький потенціал для спричинення клінічно значущої взаємодії ліків із залученням транспортерів ліків.</p> <p>In vitro САВ глюкуронід не є інгібітором (IC_{50} з > 300 μM) Pgp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 і MATE2-K, таким чином, підтверджуючи низький ризик взаємодії з цими переносниками.</p> <p>Вплив САВ на транспортери фолату або рецептор фолату Дослідження in vitro, яке включало САВ, було проведено для оцінки інгібіторів інтегрази як потенційних інгібіторів транспортних шляхів людського фолату. In vitro САВ не інгібував зв'язаний з протонами транспорт фолієвої кислоти та не знижував активність переносника фолієвої кислоти до найвищої протестованої концентрації (100 μM). У рецепторі фолату α аналіз САВ продемонстрував 36,7% інгібування при 25,8 μM; це спостережуване інгібування in vitro не вважалося клінічно значущим.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	Жодних інших фармакокінетичних досліджень не проводилося; тому цей розділ не застосовується.
4. Токсикологія	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Досліджень гострої токсичності при пероральному введенні шурам чи мавпам однократної дози САВ не проводилось; однак потенціал виникнення гострої токсичності оцінювали в дослідженнях з повторними дозами при максимально можливій системній експозиції на основі насичення всмоктування (щур) або найвищої переносимої дози (мавпа). Після введення САВ шурам при ≤ 1000 мг/кг/день в 4-тижневому дослідженні токсичності, небажаних клінічних спостережень виявлено не було. САВ не переносився в дозі 1000 мг/кг/день у 14-денному дослідженні токсичності на мавпах і призводив до захворюваності, пов'язаної з клінічними ознаками, що вказують на шлунково-кишкові ефекти, включаючи втрату маси тіла, блювоту, рідкий/водянистий кал, відсутність апетиту та помірний або тяжкий зневоднення.</p> <p>Для оцінки ефектів перорального, підшкірного та внутрішньом'язового введення САВ, а також для порівняння токсикокінетики для різних шляхів введення було проведено ряд досліджень токсичності одноразової дози; результати узгоджувалися з результатами досліджень токсичності при повторних введеннях.</p>

2) токсичність у разі повторних введеннь

Токсичність при введенні повторних доз САВ через шлунковий зонд була оцінена у шурів та мавп у дослідженнях до 26 та 39 тижнів відповідно. Основні висновки всіх досліджень токсичності при повторних введеннях обговорюються нижче.

Вмирання: У 14-денному дослідженні токсичності мавп усі самці мавп, які отримували 1000 мг/кг/день, були піддані евтаназії у стані смерті на 14-й день. Втрата маси тіла, повторне блювання переважно протягом 2-го тижня, повторювані рідкі/водянисті фекалії, відсутність апетиту, слиновиділення та зміна кольору калу передували захворюванню, яке, як правило, характеризувалося помірним або тяжким зневодненням, зниженням активності, згорбленою поставою та/або небажанням рухатися і, як вважають, бути вторинним щодо шлунково-кишкових ефектів, розглянутих нижче. Виснаження кісткового мозку з відповідним зниженням кількості периферичних лейкоцитів, ретикулоцитів і тромбоцитів спостерігалось у самців мавп, які отримували 1000 мг/кг/день і характеризувався загальним зниженням клітинності всіх популяцій попередників. Не спостерігалось впливу на кістковий мозок у мавп, які отримували 8 або 25 мг/кг/день або у самок 1000 мг/кг/день. У мавп не спостерігалось негативного впливу на кістковий мозок ≤ 500 мг/кг/день у дослідженнях токсичності протягом 4 або 39 тижнів. Додаткові висновки вважаються вторинними щодо виснаженого стану самців мавп, які отримували 1000 мг/кг/день у 14-денне дослідження включало розширення дистальних звивистих каналців в одного самця з пов'язаним мінімальним підвищенням рівня сечовини в сироватці крові та підвищення рівня сечовини в сироватці крові в одного іншого самця, який отримував 1000 мг/кг/день за відсутності мікроскопічних результатів нирок. Враховуючи тяжкість дегідратації, відмічену у самців мавп у цій групі, підвищені значення сечовини пояснювали преренальною азотемією/дегідратацією, а не порушенням функції нирок, а розширення каналців, зазначене в одній мавпі, могло бути пов'язане із захворюваністю, а не прямим дослідженням ефект. Крім того, атрофія привушних і нижньощелепних слинних залоз, помічена у самців, які отримували 1000 мг/кг/день, також, ймовірно, була вторинною втратою ваги та виснаженням і не вважалася прямим ефектом досліджуваної статті.

Оскільки самців у дозі 1000 мг/кг/день піддавали евтаназії на 14-й день після 4-годинної токсикокінетичної точки часу, системна експозиція (C_{max} і AUC₀₋₂₄) дається на 1-й день у самців (67,0 мкг/мл і 1051 мкг. год./мл), відповідно). Для порівняння, у самців мавп, які отримували 1000 мг/кг/день, AUC₀₋₄ становив 132 мкг. год./мл у день 1 і 224 мкг. год./мл у день 14. У 4-тижневому дослідженні токсичності та 39-тижневому дослідженні токсичності не спостерігалось побічних ефектів при дозах до 500 мг/кг/день (найвища протестована доза). Експозиція на 28 день у 4-тижневому дослідженні при 500 мг/кг/день був подібним до досягнутого в 14-денному дослідженні при дозі 1000 мг/кг/день (середнє значення AUC₀₋₂₄ за статтю становить 902,5 мкг/год/мл при 500 мг/кг/день порівняно з 1051 мкг/год/мл у чоловіків у 1-й день і 961 мкг. год/мл у самок у 1-й день і 946 мкг. год/мл у самок у 14-й день).

Результати, які вважаються пов'язаними зі стресом: У 14-денному дослідженні токсичності мавп мінімальна або помірна лімфоїдна атрофія тимуса була відмічена у всіх самців мавп, які отримували 25 або 1000 мг/кг/день, але також спостерігалася в одного самця контрольної групи та в одного самця, який отримував 8 мг/кг/день. Мінімальна або помірна, дифузна гіпертрофія клітин у корі надниркових залоз була присутня у чоловіків, які отримували ≥ 25 мг/кг/день і дають самкам ≥ 8 мг/кг/добу. Ці зміни тимуса та надниркових залоз не були пов'язані зі зміною маси органів і вважалися несприятливими та, ймовірно, реакцією на стрес.

Ефекти з боку шлунково-кишкового тракту: У 14-денному дослідженні токсичності мавп захворюваність у самців, які отримували 1000 мг/кг/день і підданих евтаназії на 14 день, вважалася наслідком впливу досліджуваного препарату на шлунково-кишковий тракт. Ефекти, пов'язані з лікуванням, включали: мікроскопічні виявлення дегенерації/регенерації, розширення залоз і виснаження слизової оболонки залозистої та фундальної ділянок шлунка; дегенерація/регенерація, розширення залоз, гіпертрофія келихоподібних клітин і збільшення товщини власної пластинки сліпої та ободової кишки; атрофія ворсинок у тонкій кишці. Результати GI були пов'язані з втратою маси тіла, блювотою, рідким/водянистим калом, слиновиділенням, млявістю та зневодненням. Жодних побічних ефектів на шлунково-кишкову систему не спостерігалася у мавп, які отримували 8 або 25 мг/кг/день, або у самок, які отримували 1000 мг/кг/день. Регенеративні зміни шлунка були відмічені в однієї самки, яка отримувала 1000 мг/кг/день, але не вважалися несприятливими через їх мінімальну тяжкість, обмежене поширення в шлунково-кишковому тракті та відсутність супутніх клінічних ознак або втрати ваги. У мавп не спостерігалася негативного впливу на шлунково-кишкову систему ≤ 500 мг/кг/день у дослідженнях токсичності протягом 4 або 39 тижнів. Експозиція на 28 день при дозі 500 мг/кг/день (усереднене за статтю AUC_{0-24} з 902,5 $\mu\text{g}/\text{мл}$) був подібним до досягнутого в 14-денному дослідженні при дозі 1000 мг/кг/день (1051 $\mu\text{g}/\text{мл}$ у чоловіків у день 1 і 961 $\mu\text{g}/\text{мл}$ у жінок у день 1 і 946 $\mu\text{g}/\text{мл}$ у жінок на 14-й день). Це свідчить про те, що шлунково-кишкова непереносимість, яка спостерігалася під час 14-денного дослідження, була результатом місцевого введення препарату, а не системної токсичності.

Серцево-судинні ефекти: У серцево-судинному дослідженні на притомних, не зв'язаних самцях мавп разова пероральна доза САВ у 1000 мг/кг спричиняла помірне, транзиторне підвищення середнього артеріального тиску (від 3,7 до 8,6%) та транзиторне підвищення частоти серцевих скорочень (від 16 до 23%) протягом перших 2 годин після прийому препарату. У мавп, які отримували разові пероральні дози 8 або 25 мг/кг, не спостерігалася змін артеріального тиску або частоти серцевих скорочень. Не було побічних ефектів на серце (маса органу чи гістопатологія), а також не спостерігалася змін форми ЕКГ чи інтервалів після одноразового або 14 послідовних пероральних доз САВ до 1000 мг/кг/день приблизно через 3 тижні ≤ 500 мг/кг/день ($C_{\text{макс}}$ 61,6 $\mu\text{g}/\text{мл}$, AUC_{0-24} 902,5 $\mu\text{g}\cdot\text{год}/\text{мл}$, дані про системну експозицію на день 28 у самців з 4-тижневого дослідження пероральної токсичності на мавпах) або

	<p>після приблизно 38 тижнів прийому дози у мавп при ≤ 500 мг/кг/добу.</p> <p>Дослідження для підтримки парентерального введення: САВ вводили шляхом щомісячної підшкірної ін'єкції (5, 30 і 100 мг/кг/доза), щомісячної внутрішньом'язової ін'єкції (2,5, 10 і 75 мг/кг/доза) або щотижневої підшкірної ін'єкції (100 мг/кг/доза) до шурів протягом до 3 місяців, після чого слідували періоди без дозування до 75 днів для характеристики токсичності та токсикокінетики парентерального (LA) складу САВ з метою підтримки клінічних досліджень суспензії для ін'єкцій САВ. Не було виявлено побічних ефектів і нових токсичних впливів на органи-мішені за допомогою цих шляхів введення. Пропорційні дозі ознаки почервоніння та набряку спостерігалися після п/к або внутрішньом'язових ін'єкцій у всіх дозах. Вони супроводжувалися місцевими запальними реакціями (еритема та набряк від дуже легкого до важкого) у тварин, яким вводили 75 мг/кг/дозу (щомісячні внутрішньом'язові ін'єкції), у всіх дозах у самок, які отримували щомісячні підшкірні ін'єкції (≥ 5 мг/кг/місяць) і самцям ≥ 30 мг/кг/місяць, а при вищій частоті — тваринам, яким щомісяця та щотижня підшкірно вводять 100 мг/кг/дозу. Результати гістології, пов'язані з лікуванням, були обмежені гранулематозним запаленням і змішаною запальною клітинною інфільтрацією у відповідних місцях ін'єкції з відповідними макроскопічними змінами. Ці зміни залежали від дози та були найбільш серйозними у тварин, які отримували 100 мг/кг/дозу підшкірно один раз на тиждень і мали найкоротший період без дози. NOAEL для щомісячного введення становили 100 мг/кг/дозу підшкірно та 75 мг/кг/дозу в/м. Експозиції на рівні NOAEL ($AUC_{440-2160h \text{ год}} = AUC_{60-90 \text{ днів}}$) відповідають $\sim 38X$ людської $AUC(0-t)$ для дози 400 мг внутрішньовенно (2461 $\mu\text{г} \cdot \text{год}/\text{мл}$).</p> <p>У дослідженні комбінованого введення одноразової дози внутрішньом'язово на мавпах, які отримували САВ (натрієва сіль; 10 мг/кг) і RPV (60 мг/кг), як САВ, так і RPV добре переносилися після введення одноразової дози та були кількісно визначені через 61 день після введення дози, коли дається окремо та в комбінації.</p>
<p>3) генотоксичність: In vitro</p>	<p>САВ не викликав генних мутацій або хромосомних ушкоджень у двох остаточних тестах in vitro (тест Еймса та тест на лімфому миші), а також у тесті мікроядер шурів in vivo, який проводився орально. Тому, виходячи з цих даних, САВ не становить ризику генетичної токсичності для людини.</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>САВ не викликав генних мутацій або хромосомних пошкоджень у мікроядерному тесті in vivo в порожнині рота шурів. Тому, виходячи з цих даних, САВ не становить ризику генетичної токсичності для людини. Аналіз зразків плазми, взятих у тварин-супутників, які отримували дозу 2000 мг/кг/день і відібрали через 9 годин після введення, підтвердив системний вплив GSK1265744 (діапазон: 152932 до 157162 нг/мл).</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	
<p>Довгострокові дослідження</p>	<p>Канцерогенний потенціал САВ оцінювали на мишах та щурах після перорального введення протягом 2 років. Відповідно до рекомендації Виконавчого комітету з оцінки канцерогенності FDA, досліджувані дози на мишах становили 2,5, 10 і 75 мг/кг/день для самців і 2,5, 5 і 35 мг/кг/день для самок, а досліджувані дози у шурів</p>

	<p>становили 0,25, 2,5 і 75 мг/кг/день. САВ не був канцерогенним у пероральних 2-річних дослідженнях канцерогенності на щурах або мишах.</p> <p>У порівнянні з очікуваним впливом на людину для пероральної дози 30 мг, системна експозиція (AUC) для САВ при найвищих протестованих дозах була в >7 разів вищою для мишей (будь-якої статі) і >30 разів вище у самок щурів і в >19 разів вище у самців щурів.</p>
Короткострокові або дослідження середньої тривалості	Короткострокові дослідження визначення діапазону доз були проведені на мишах перед проведенням довгострокового дослідження канцерогенності мишей. В іншому випадку проводилися лише довгострокові дослідження канцерогенності.
Додаткові дослідження	Додаткових досліджень канцерогенності не проводилося, оскільки додаткові дослідження не вважалися необхідними для визначення ризику канцерогенності каботегравіру.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	САВ не впливав на параметри спарювання та фертильності самців у щурів або ембріофетальний розвиток потомства нелікованих самок, злучених із самцями, які отримували САВ, у дозах до 1000 мг/кг/день (найвища протестована доза). У дослідженні фертильності самок щурів перорально, раннього ембріонального та ембріофетального розвитку при дозах 0,5, 5 або 1000 мг/кг/день, введення САВ у дозі 1000 мг/кг/день призвело до зниження середньої маси тіла чоловічих і жіночих плодів (до 6%), але жодних вад розвитку плода чи змін у будь-якій дозі не було. NOAEL для жіночої фертильності становив 1000 мг/кг/день, а NOAEL для ембріофетального розвитку щурів становив 5 мг/кг/день.
ембріотоксичність	У дослідженні орального ембріофетального розвитку кроликів не було виявлено ефектів, пов'язаних із досліджуванним препаратом, при будь-якій дозі, а NOAEL становив 2000 мг/кг/день (AUC ₀₋₂₄ 96,1 µг/мл і C _{макс} з 7,5 µг/мл).
пренатальна та постнатальна токсичність	У дослідженні пре- та постнатального (PPN) розвитку щурів не було виявлено жодного ефекту на F ₀ маса тіла самки, споживання їжі, пологи або лактація в дозах до 1000 мг/кг/день. Однак зменшується F ₁ виживаність та життєздатність дитинчат, що призвело до зменшення розмірів посліду протягом перших 4 днів життя, спостерігалось при дозах 1000 мг/кг/день (індекс життєздатності 87,4% проти 98,9% у контролі). Не було жодного ефекту, пов'язаного з тестовою статтю, на F ₁ ріст і розвиток, включаючи масу тіла до і після відлучення, статеве дозрівання, нейроповедінкову функцію, репродуктивну ефективність або виживання, ріст і розвиток F ₂ потомство покоління. NOAEL для матері (F ₀) репродуктивна функція становила 1000 мг/кг/день та для пре- та постнатального розвитку потомства у щурів (F ₁) становила 5 мг/кг/день (C _{макс} у дитинчат F ₁ на постнатальний день 10 (PND 10) становив 58,4 µг/мл у чоловіків і 52,6 µг/мл у жінок, що свідчить про наявність САВ у материнському молоці). Додаткові дані показали, що фетальні концентрації збільшувалися пропорційно зі збільшенням рівнів у плазмі крові матері та що не було доказів переважного накопичення САВ в окремих відділах плода.

	<p>У подальшому дослідженні САВ (до 1000 мг/кг/день) застосовували вагітним щурам під час періоду органогенезу до 7-го дня лактації. Щуенят перехресно виховували при народженні та вигодовували матерями контрольної групи, і спостерігалася подібна частота мертвонароджень та неонатальної смертності. Не було жодного впливу на виживання новонароджених контрольних дитинчат, яких з народження вигодовували матері, які отримували САВ. Були побічні ефекти, коли САВ затримував початок пологів, що призводило до збільшення внутрішньоутробної смертності (мертвонародження) і неонатальної смертності відразу після народження (при системному впливі, що перевищує в 30 разів максимальну рекомендовану дозу для людини (MRHD) 30 мг/день перорально або доза 400 мг внутрішньом'язово (дані про вплив 26-тижневого дослідження на щурах). При народженні щурячих плодів шляхом кесаревого розтину не було зафіксовано жодної смертності плоду.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<p>Відповідно до ICHS11 було використано підхід на основі ваги доказів, враховуючи вік суб'єктів, які будуть досліджуватися в педіатричних клінічних випробуваннях, і сукупність доклінічних даних, які показали відсутність побічних ефектів, що свідчать про ризик для дітей. На підставі цієї оцінки проведення додаткових доклінічних досліджень не було визнано необхідним для підтримки клінічної педіатричної програми.</p>
б) місцева переносимість	<p>Дослідження місцевої переносимості були проведені з метою охорони праці та безпеки праці. In vitro САВ не подразнює шкіру та очні модельні системи. У дослідженні локальних лімфатичних вузлів мишей не було виявлено ознак контактної сенсibilізації при місцевому застосуванні САВ.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	<p>Оскільки не очікується, що мала молекула САВ викликає антигенність, і через відсутність сигналів у дослідженнях токсичності при повторних дозах дослідження антигенності не проводились.</p>
імунотоксичність	<p>САВ вводили один раз на добу перорально через зонд самцям і самкам щурів у дозах 0 (контроль-носії), 0,5, 5 або 1000 мг/кг/день протягом 28 днів. Щурів імунізували одноразово внутрішньовенною дозою Т-клітиннозалежного антигену, гемоціаніну лімпета (KLH), після 12 добових доз САВ. У чоловіків, які отримували 1000 мг/кг/день, спостерігалася пов'язане з САВ зниження відповіді антитіл IgG проти KLH. Оскільки ефект у чоловіків у дозі 1000 мг/кг/день був мінімальним, і не спостерігалася жодного впливу на відповідь анти-КЛГ IgG у жінок або на відповідь анти-КЛГ IgM у жодної статі, САВ не вважається імуносупресивним за умов цього дослідження. На основі оцінки Т-клітинно-залежної відповіді антитіл (TDAR) рівень відсутності ефекту (NOEL) в умовах цього дослідження становить 5 мг/кг/день у чоловіків та 1000 мг/кг/день у жінок.</p> <p>У подальшому дослідницькому дослідженні TDAR САВ давали перорально щурам (10/статі/групі) у дозі 5 або 1000 мг/кг/день протягом 39 днів з додаванням додаткових тварин, які одужали, у групі 1000 мг/кг/день. Щурів внутрішньовенно імунізували 300 μg</p>

	<p>KLH на дні 12 і 26 (через 3 години після введення САВ) і після 4-тижневого періоду без дози на дні 68 і 82 (тварини, які одужують) для оцінки TDAR. Протягом періоду дозування не спостерігалось пов'язаних із САВ ефектів на відповідь антитіл IgM або IgG до KLH; тому зразки TDAR, зібрані під час періоду без дози, не оцінювали. Виходячи з оцінки TDAR, рівень відсутності спостережуваного ефекту (NOEL) за умов цього дослідження становить 1000 мг/кг/день. Загалом дані вказують на відсутність імунотоксичності у щурів, які отримували САВ.</p>
дослідження механізмів дії	<p>Фототоксичність: У спектрі всмоктування САВ (натрієва сіль і вільна кислота) є піки на межі області ультрафіолетового (UV) світла (UVA/UVB) з лямбда-максимумом при 257 нм та іншими при 306-307, 318-319 і 335 нм (і один інший при 366 нм лише для натрієвої солі) із розширенням хвоста приблизно до 390 нм. Кількісні авторадіографічні дослідження всього тіла на пігментованих щурах після перорального введення САВ продемонстрували широкий розподіл тканин, пов'язаних з препаратом, з більш ніж 50% тканин, які все ще містять низьку, але кількісно визначену радіоактивність через 28 днів після одноразової дози. Було мало доказів, які б свідчили про будь-яке зв'язування речовини, пов'язаної з ліками, з тканинами, що містять меланін, в оці та шкірі. Під час рутинних досліджень токсичності при повторних дозах до 26 не було виявлено токсичності в очах або шкірі. тривалість у щурів (альбіносів) або 39 тижнів у мавп. У цих дослідженнях потенційний токсичний вплив на очі та шкіру оцінювали наприкінці дослідження за допомогою макроскопічного та мікроскопічного дослідження. Крім того, біомікроскопічна (щільна лампа) офтальмоскопія була проведена в дослідженнях токсичності на щурах і мавпах.</p>
лікарська залежність	Через відсутність сигналів у дослідженнях токсичності при повторних введеннях дослідження залежності не вважалися необхідними.
токсичність метаболітів	Не виявлено жодних метаболітів, які вимагали б подальшої токсикологічної характеристики.
токсичність домішок	Не було проведено жодних інших досліджень, які могли б бути застосовані до цього розділу, оскільки всі домішки були кваліфіковані у дослідженнях токсичності при повторних введеннях
інше	Через відсутність сигналів у дослідженнях токсичності при повторних введеннях не було проведено інших досліджень, які могли б бути застосовані до цього розділу.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>САВ інгібує інтегразу ВІЛ, зв'язуючись з активним сайтом інтегрази та блокуючи етап перенесення ланцюга ретровірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), який є важливим для циклу реплікації ВІЛ. САВ є потужним інгібітором інтегрази ВІЛ in vitro і пригнічує каталізоване інтегразою перенесення ланцюга вірусної ДНК зі значеннями IC50 в наномолярному діапазоні (від 3,0 до 13 нМ).</p> <p>САВ має низьку нМ активність проти дикого типу вірусу імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1) та ВІЛ-2 у різних клітинних лініях, незалежно від підтипу. САВ майже не має активності проти вірусів, не пов'язаних з ВІЛ. Людська сироватка збільшує РА-ЕС50 у понад 400 разів до 101 нМ для РВМС проти ВІЛ-1. САВ був</p>

адитивним або синергічним при аналізі в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами.

СAB продемонстрував анти-ВІЛ активність (чутливість), еквівалентну вірусу дикого типу (кратність зміни [FC] <5) проти 22 з 25 INI-резистентних мутантних вірусів з одиничними мутаціями. З 17 INI-резистентних мутантних вірусів з 2 або більше мутаціями 8 показали чутливість до СAB (FC<5). Вплив СAB на клітини MT-2, інфіковані ВІЛ-1 ШВ, протягом до 112 днів не спричинив жодних високорезистентних мутантів (>10-кратне збільшення IC50). Під час пасування ВІЛ-1 дикого типу NL-432 у присутності 6,4 нМ СAB протягом 56 днів не було обрано амінокислотних замін в області інтегрази.

Після одноразового внутрішньовенного введення СAB собакам і мавпам плазмовий кліренс (<2% потоку плазми в печінці) і рівноважний об'єм розподілу (<0,35 л/кг) були низькими з періодом напіввиведення від 4 до 6 годин. Після перорального введення у вигляді розчину пероральна біодоступність СAB була хорошою (від 44 до 83%) і відповідала його високій пасивній проникності. Однак при введенні у вигляді суспензії або твердих лікарських форм біодоступність виявилася обмеженою швидкістю розчинення або розчинністю, що призвело до менш ніж пропорційного збільшення системної експозиції СAB відносно дози. У мишей, шурів та мавп не спостерігалось послідовної помітної (>2-кратної) різниці в пероральній системній експозиції між статями.

У шурів і мавп, які отримали одноразову підшкірну або внутрішньом'язову ін'єкцію, СAB повільно вивільнявся з місця ін'єкції із середнім уявним періодом напіврозпаду в плазмі від 12 до 29 днів (п/к) або від 8 до 12 днів (в/м). Середній період напіввиведення СAB становив 76 годин після одноразової внутрішньом'язової дози (1 мг/кг) міні-свинкам.

Зв'язування СAB з білками в плазмі та сироватці крові шурів, собак, мавп і людини було високим (>99%). СAB є субстратом для Pgp і BCRP, але через його високу проникність не очікується жодних змін у всмоктуванні при одночасному введенні інгібіторів Pgp або BCRP. Після перорального прийому [¹⁴C]-СAB у шурів радіоактивність повільно поглиналася, а потім значною мірою обмежувалася системним кровообігом, хоча й широко поширювалася в інші тканини. Радіоактивно мічений матеріал, пов'язаний з ліками, був мінімально пов'язаний з клітинними компонентами крові. Виведення радіоактивності відбувалося повільно, більшість тканин містили низьку, але кількісно визначену радіоактивність через 28 днів. Зв'язок радіоактивності з меланіновмісними тканинами ока та шкіри не спостерігався.

Загалом, метаболізм СAB у доклінічних видів відображає той, що спостерігається у людей, при цьому СAB є основним компонентом, що циркулює в плазмі. Основним метаболітом СAB у всіх видів був глюкуронід СAB, який утворювався переважно UGT1A1 (з деякою участю UGT1A9) і виводився з сечею та жовчю. Додаткові дослідження на людях (в/м, підшкірно та перорально) підтвердили, що метаболізм і виведення СAB не залежить від шляху введення. Метаболічне перетворення СAB на його стереоізомери не було виявлено в гепатоцитах шура, собаки, мавпи або людини або в

плазмі людини після повторного перорального введення протягом 14 днів.

У всіх видів виведення речовин, пов'язаних з препаратом, відбувалося переважно з калом (від 58,5 до 94,5% дози). У гризунів поглинена радіоактивність, яка визначається кількістю пов'язаного з препаратом матеріалу, виявленого в сечі та жовчі (обмежена приблизно 2% дозою), переважно секретувалася в жовч, тоді як екскреція нирками була мінімальною. У мавп поглинена радіоактивність (приблизно 30% дози) виводилася як через жовч, так і через нирки.

Дані *in vitro* вказують на те, що циркулюючий САВ пасивно проникає в гепатоцити та метаболізується до глюкуроніду САВ, який піддається як жовчному, так і синусоїдному виведенню. Екскреція САВ глюкуроніду з жовчю опосередковується MRP2, тоді як печінкова базолатеральна екскреція в синусоїдну кров відбувається як через MRP3, так і через MRP4. Циркулюючий САВ-глюкуронід зазнає ефективного ниркового кліренсу, де поглинання в проксимальний каналець опосередковується OAT3 і подальша секреція в сечу MRP2 і MRP4, що пояснює мінімальний системний вплив САВ-глюкуроніду на людину.

Були проведені дослідження *in vitro* для оцінки ризику взаємодії фармакокінетичних препаратів, які викликають ураження, з САВ. Не було виявлено ризику клінічної лікарської взаємодії для субстратів CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 при одночасному застосуванні, 2B4, 2B7, 2B15 та 2B17, Pgp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE 2-K, MRP2 або MRP4 у клінічній пероральній дозі 30 мг САВ. Оскільки САВ метаболізується UGT1A1, а клінічне дослідження підтвердило лікарську взаємодію з індуктором UGT1A1 рифампіцином, одночасне застосування САВ із сильними індукторами UGT протипоказано.

Не спостерігалось фармакокінетичної взаємодії між САВ і RPV при одночасному введенні внутрішньом'язово шурам або мавпам. *In vitro* не було доказів клінічно значущого інгібування транспорту фолату або рецептора фолату за допомогою САВ.

У токсикологічних дослідженнях не було виявлено жодних побічних ефектів, пов'язаних із прийомом препарату, у шурів, які отримували САВ перорально в дозах до 1000 мг/кг/день протягом 26 тижнів. У 14-денному дослідженні токсичності на мавпах самці мавп не переносили дозу 1000 мг/кг/день і призвели до захворюваності, пов'язаної з клінічними ознаками, що свідчать про вплив на ШКТ, включаючи втрату маси тіла, блювання, рідкий/водянистий кал і помірні до тяжкі зневоднення.

Не було побічних ефектів у мавп, які отримували САВ до 500 мг/кг/день під час 4-тижневих або 39-тижневих досліджень токсичності. Експозиція на 28 день при дозі 500 мг/кг/день (усереднене значення AUC₀₋₂₄ за статтю становить 902,5 мкг. год/мл) була подібною до досягнутої в 14-денному дослідженні при дозі 1000 мг/кг/день (1051 мкг. год/мл у самці в день 1 і 961 мкг. год/мл у самок в день 1 і 946 мкг. год/мл у самок в день 14). Це свідчить про те, що шлунково-кишкова непереносимість, яка

	<p>спостерігалася під час 14-денного дослідження, була результатом місцевого введення препарату, а не системної токсичності.</p> <p>Коли САВ вводили шляхом щомісячної підшкірної ін'єкції (5, 30 і 100 мг/кг/доза) і щомісячної внутрішньом'язової ін'єкції (2,5, 10 і 75 мг/кг/доза) для щурів протягом 3 місяців, значення NOAEL становили 100 мг/кг/дозу підшкірно та 75 мг/кг/дозу в/м. Експозиція при NOAEL (AUC 1440 2160 год = AUC₆₀₋₉₀ днів) відповідає приблизно 38-кратній AUC(0-t) людини для внутрішньом'язової дози 400 мг (2461 мкг. год/мл).</p> <p>САВ не впливав на фертильність самців або самок у щурів. У дослідженнях PPN на щурах САВ у дозі 1000 мг/кг/день (>30 разів перевищує системну експозицію при максимальній рекомендованій дозі для людини (MRHD) 30 мг перорально або 400 мг внутрішньом'язово) затримував початок пологів, а у деяких щурів, ця затримка була пов'язана зі збільшенням кількості мертвонароджених і неонатальної смертності відразу після народження. Змін у рості та розвитку потомства, що вижило, не було. Коли щуренят, народжених від маток, які отримували САВ (1000 мг/кг/день), перехресно виховували при народженні та вигодовували контрольні матері, спостерігалася подібна частота мертвонароджень і неонатальної смертності. Не було жодного впливу на виживання новонароджених контрольних дитинчат, яких вигодовували від народження матері, які отримували САВ, що свідчить про те, що ефекти були пов'язані з внутрішньоутробним впливом, а не з лактаційним впливом. Більш низька доза 5 мг/кг/день САВ (>10 разів перевищує експозицію у людей при MRHD 30 мг перорально або 400 мг внутрішньовенно) не була пов'язана із затримкою пологів або неонатальною смертністю у щурів. Коли САВ (1000 або 2000 мг/кг/день) перорально вводили вагітним щурам і кроликам під час органогенезу, не було жодного впливу на виживання, коли плід народжувався шляхом кесаревого розтину. САВ проникає через плаценту і може бути виявлений у тканинах плода. У плодів кроликів до 2000 мг/кг/день не спостерігалася побічних ефектів на ембріофетальний розвиток. У щурів зміни у рості плода (зменшення маси тіла) за наявності токсичності для матері (зменшення збільшення маси тіла, тимчасове зменшення споживання їжі) спостерігалися при дозі 1000 мг/кг/день, але не спостерігалися вади розвитку плода або варіації, пов'язані з досліджуваним препаратом. будь-яка доза.</p> <p>Дані свідчать про те, що САВ не представляє генотоксичної небезпеки для людей, і не було жодних фармакологічних висновків щодо безпеки, що викликають занепокоєння для клінічного використання. Загалом дані вказують на відсутність імунотоксичності у щурів, які отримували САВ. САВ не був канцерогенним у 2-річних дослідженнях канцерогенності на щурах або мишах.</p> <p>Оцінка безпеки парентерального шляху введення запропонованого лікарського засобу вважається «приєднаною» до загальної програми доклінічної розробки перорального застосування шляхом проведення остаточного 13-тижневого дослідження ін'єкції щурам.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	

	<p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>
--	--

{Порядок доповнено новим додатком 29 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила

Clinical Trial Report - 1
Study ID- ITZ111682

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓ yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Single Dose, Randomized Study to Assess the Relative Bioavailability of Two Formulations and Food Effect on GSK1265744 in Healthy Male and Female Subjects, Study ITZ111682
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	from [30June2008] – [08August2008]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 45 actual: 45
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the single-dose relative bioavailability of GSK1265744 10mg administered in either oral solution fasted, two 5 mg tablets fasted, or two 5 mg tablets following a moderate fat content meal.

Secondary:

- To assess the safety and tolerability of GSK1265744 administered as single doses of oral tablets and oral solution.

11. Clinical trial design

This was an open-label, single dose, randomized, single period, parallel study in healthy subjects to assess the relative bioavailability of GSK1265744 10 mg administered as either oral solution, two 5 mg tablets fed, or two 5 mg tablets fasted. GSK1265744 concentrations following single dose administration of solution have been measurable for 14 days or more post dose because of the long t_{1/2} and the low lower limit of quantification (LLOQ) for the assay. Therefore, this study was parallel design instead of cross-over design requiring long washout periods between treatments.

Subjects were randomized to 1 of 3 treatments. Subjects in Treatment C were fed a moderate fat meal prior to dosing. GSK1265744 was administered in accordance with the following table:

Treatment	GSK1265744 Dose
A	GSK1265744 10mg oral solution
B	GSK1265744 two 5mg tablets, fasted
C	GSK1265744 two 5mg tablets, fed

The study consisted of a screening visit, 1 treatment period containing a single dose and serial plasma sample collections for 5 days, and a follow-up visit within 7 to 10 days following administration of investigational product. Screening procedures, used to determine eligibility, were performed within 30 days prior to receiving the first dose. Subjects participated in the study for up to 6 weeks.

12. Main inclusion criteria

Healthy men or women between 18 and 55 years of age, with a body weight ≥ 50 kg (110 lbs.) for men and ≥ 45 kg (99 lbs) for women and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m² (inclusive).

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>A - GSK1265744 10 mg solution, oral, single dose</p> <p>B - GSK1265744 Two 5 mg tablets, oral (fasted), single dose</p> <p>C - GSK1265744 Two 5 mg tablets, oral (fed), single dose</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Not Applicable
15. Concomitant therapy	Permitted medication: Acetaminophen, at doses of ≤ 2 grams/day, was permitted. Other concomitant medication may have been considered on a case by case basis by the GSK Medical Monitor.
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>The primary endpoints of the study included assessment of plasma GSK1265744 AUC(0-∞), AUC(0-t), C₂₄ and C_{max}.</p> <p>The secondary endpoints of the study included plasma GSK1265744 t_{1/2}, t_{lag}, t_{max}, and CL/F.</p>
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events (AEs), concurrent medication, clinical laboratory screens, electrocardiograms (ECGs), and vital signs assessments.
18. Statistical methods	To estimate the relative bioavailability of two GSK1265744 formulations following the same single oral dose of 10mg of each formulation, and the effect of moderate fat meal on the single-dose pharmacokinetics of GSK1265744 oral investigational tablet, log-transformed values of PK parameters were analyzed by analysis of variance (ANOVA). This analysis considered treatment as fixed effect. The analysis was performed using the mixed linear models procedure within the SAS/STAT module of the SAS system. For each log-transformed PK parameter, point estimate and its associated 90% CI was constructed for the treatment differences between Treatments B-A and C-B and these differences and its 90% CIs were exponentiated to obtain the ratios of geometric least-squares (GLS)

means and its 90% CIs.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Demographics	A	B	C	Total
Age in Years, Median (min -max)	35.0 20 - 55	34.0 19 - 52	28.0 20 - 54	30.0 19 - 55
Sex, n (%)				
Female:	3 (20%)	1 (7%)	5 (33%)	9 (20%)
Male:	12 (80%)	14 (93%)	10 (67%)	36 (80%)
Body Mass Index (BMI), Median (min - max)	27.14 19.9-31.1	25.12 19.9-30.7	26.28 19.8-30.8	26.28 19.8-31.1
Height, Median (min - max)	175.0 158 - 185	175.0 163 - 196	180.0 163 - 188	175.0 158 - 196
Weight, Median (min -max)	78.50 60.8-103	86.60 57.6-94.8	79.80 64.0-102.1	78.50 57.6-103
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino:	3 (20%)	2 (13%)	2 (13%)	7 (16%)
Not Hispanic or Latino:	12 (80%)	13 (87%)	13 (87%)	38 (84%)
Race, n (%)				
African American/African Heritage	4 (27%)	2 (13%)	7 (47%)	13 (29%)
Asian - East Asian Heritage	0	0	1 (7%)	1 (2%)
Asian - South East Asian Heritage	1 (7%)	1 (7%)	0	2 (4%)
White - White/Caucasian/European Heritage	10 (67%)	10 (67%)	7 (47%)	27 (60%)
Mixed Race	0	2 (13%)	0	2 (4%)

Treatment A= 10 mg GSK1265744 Solution Fasted
 Treatment B=Two 5 mg GSK1265744 Tablets Fasted
 Treatment C=Two 5 mg GSK1265744 Tablets Fed

20. Pharmacokinetic results

Selected PK parameters are summarized below.

Treatment	AUC(0-∞) (µg.h/mL)	AUC(0-t) (µg.h/mL)	Cmax (µg/mL)	Tmax ¹ (h)	C24 (µg/mL)	t1/2 (h)	Tlag ¹ (h)
A (n=15)	62.4 [55.7, 70.0] (21)	60.1 [53.9, 67.0] (20)	1.93 [1.76, 2.11] (16)	1.00 (0.50-2.00)	0.68 [0.62, 0.75] (18)	41.2 [38.1, 44.5] (14)	0.00 (0.00-0.00)
B (n=15)	44.7 [36.7, 54.5] (37)	42.8 [35.2, 52.0] (36)	1.13 [1.00, 1.28] (23)	2.50 (1.50-3.50)	0.51 [0.44, 0.60] (29)	38.5 [35.5, 41.9] (15)	0.00 (0.00-0.00)
C (n=15)	51.6 [46.4, 57.3] (19)	49.4 [44.8, 54.4] (18)	1.18 [1.10, 1.27] (13)	4.00 (2.50-6.00)	0.59 [0.53, 0.65] (19)	42.2 [38.8, 45.8] (15)	0.00 (0.00-0.50)

1. median (range)
 Treatment A = GSK1265744 10mg oral solution, fasted
 Treatment B = GSK1265744 two 5mg tablets, fasted
 Treatment C = GSK1265744 two 5mg tablets, fed

Median GSK1265744 tmax was increased from 1h for solution to 2.5h for tablets administered without food, and median tmax was further prolonged to 4h following administration of tablets with a moderate fat meal. Median GSK1265744 terminal phase t1/2 was similar across treatments at 39-42h.

The results of the statistical comparison of GSK1265744 plasma PK parameters are presented in the table below.

Plasma GSK1265744 PK Parameter	GLS Mean Ratio [90% CI]	
	B/A (N=15/15)	C/B (N=15/15)
AUC(0-∞)	0.716 [0.610, 0.841]	1.15 [0.982, 1.36]
AUC(0-t)	0.712 [0.609, 0.831]	1.15 [0.988, 1.35]
Cmax	0.588 [0.528, 0.655]	1.04 [0.933, 1.16]
C24	0.745 [0.650, 0.853]	1.15 [1.01, 1.32]

Treatment A = GSK1265744 10mg oral solution, fasted

Treatment B = GSK1265744 two 5mg tablets, fasted

Treatment C = GSK1265744 two 5mg tablets, fed

The results of the comparison showed that the oral bioavailability of the tablet was less than the oral solution. Under fasted conditions, plasma GSK1265744 AUC(0-∞), Cmax, and C24 were lower by 28%, 41%, and 25%, respectively, following administration of the tablet compared to the solution formulation. GSK1265744 AUC(0-∞) and C24 were increased 15% and Cmax was unchanged following administration of the tablet formulation with food as compared to administration of tablets while fasting.

21. Safety results

No serious adverse events, deaths, or withdrawals due to AEs were reported during this study. The most commonly reported AEs were headache (5 subjects) and nausea (2 subjects). All other AEs were reported by 1 subject each. More subjects receiving Treatment C reported AEs (5 subjects) compared to Treatments A (1 subject) and B (2 subjects).

No severe AEs were reported. Two moderate AEs (abdominal pain and flatulence) were reported but were not considered related to investigational product by the investigator; all other AEs were mild in intensity.


All AEs	Treatment A N=15	Treatment B N=15	Treatment C N=15	Total N=45
Any AE, n (%)	1 (7%)	2 (13%)	5 (33%)	8 (18%)
Headache	1 (7%)	0	4 (27%)	5 (11%)
Nausea	1 (7%)	0	1 (7%)	2 (4%)
Catheter site infection	0	1 (7%)	0	1 (2%)
Arthropod bite	0	1 (7%)	0	1 (2%)
Eye injury	0	1 (7%)	0	1 (2%)
Abdominal pain	0	0	1 (7%)	1 (2%)
Flatulence	0	0	1 (7%)	1 (2%)
Vomiting	0	0	1 (7%)	1 (2%)
Back pain	0	0	1 (7%)	1 (2%)
Pruritus generalized	0	0	1 (7%)	1 (2%)

Treatment A= 10 mg GSK1265744 Solution Fasted
 Treatment B=Two 5 mg GSK1265744 Tablets Fasted
 Treatment C=Two 5 mg GSK1265744 Tablets Fed

No clinical laboratory values were reported as AEs. There were no Grade 3 or Grade 4 clinical laboratory abnormalities. One subject had Grade 2 total bilirubin at screening and on Day -1 during Treatment C. All other laboratory values were Grade 1 or less. No significant changes in vital signs or ECGs were reported during the study.

22. Conclusion (summary)

- Tablet formulation under fasted conditions showed reduced rate and extent of absorption of GSK1265744 compared to the oral solution formulation. Plasma AUC(0-∞), C_{max}, and C₂₄ were on average 28%, 41%, and 25% lower following administration of tablets compared to solution, and median t_{max} was delayed from 1h following solution to 2.5h following tablets.
- The presence of food increased GSK1265744 AUC(0-∞) and C₂₄ by 15% and had no effect on C_{max} for the tablet formulation when

	<p>compared to tablets administered in the fasted state.</p> <ul style="list-style-type: none">• GSK1265744 was generally well tolerated in this study in healthy subjects. No serious adverse events, Grade 3/4 AEs, deaths, or withdrawals due to AEs were reported during this study. The most commonly reported AEs were headache and nausea. No significant clinical laboratory, vital signs, or ECG values were noted.
Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне випробування - 1
Код дослідження - ITZ111682

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
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	Одноразове рандомізоване дослідження для оцінки відносної біодоступності двох препаратів та впливу їжі на GSK1265744 у здорових чоловіків та жінок, дослідження ITZ111682
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [30 червня 2008] – [08 серпня 2008]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	45 фактична кількість суб'єктів дослідження: 45
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні: <ul style="list-style-type: none"> Оцінити відносну біодоступність разової дози GSK1265744 10 мг у вигляді перорального розчину натщесерце, двох таблеток по 5 мг натщесерце або двох таблеток по 5 мг після прийому їжі з помірним

вмістом жирів.

Вторинні:

- Оцінити безпеку та переносимість препарату GSK1265744, що застосовувався у вигляді разових доз таблеток для перорального застосування та розчину для перорального застосування.

11. Дизайн клінічного випробування

Це було відкрите, однодозове, рандомізоване, одноперіодне, паралельне дослідження за участю здорових добровольців для оцінки відносної біодоступності препарату GSK1265744 10 мг, що застосовувався у вигляді перорального розчину, двох таблеток по 5 мг з їжею або двох таблеток по 5 мг натщесерце. Концентрації GSK1265744 після одноразового введення розчину можна вимірювати протягом 14 днів або більше після введення дози через тривалий $t_{1/2}$ та низьку нижню межу кількісного визначення (LLOQ) для цього аналізу. Тому це дослідження було паралельним, а не перехресним, що вимагало б тривалих періодів вимивання між процедурами.

Суб'єкти були рандомізовані для 1 із 3 методів лікування. Суб'єктів у групі С перед дозуванням годували їжею з помірним вмістом жиру. GSK1265744 вводили відповідно до наведеної нижче таблиці:

Лікування	GSK1265744 Доза
A	GSK1265744 10мг розчин для перорального застосування
B	GSK1265744 дві таблетки по 5 мг, натще
C	GSK1265744 дві таблетки по 5 мг, після їжі

Дослідження складалося зі скринінгового візиту, 1 періоду лікування, що включав одноразову дозу та серійні збори зразків плазми протягом 5 днів, та повторного візиту протягом 7-10 днів після введення досліджуваного продукту. Скринінгові процедури, що використовувалися для визначення відповідності вимогам, проводилися протягом 30 днів до отримання першої дози. Суб'єкти брали участь у дослідженні до 6 тижнів.

12. Основні критерії включення

Здорові чоловіки або жінки віком від 18 до 55 років, з масою тіла ≥ 50 кг (110 фунтів) для чоловіків і ≥ 45 кг (99 фунтів) для жінок та індексом маси

	тіла (ІМТ) в межах 18,5-31,0 кг/м ² (включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>A - GSK1265744 розчин 10 мг, пероральний, разова доза</p> <p>B - GSK1265744 Дві таблетки по 5 мг, перорально (натщесерце), разова доза</p> <p>C - GSK1265744 Дві таблетки по 5 мг, перорально (з прийомом їжі), разова доза</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозах ≤ 2 грамів на добу був дозволений. Інші супутні препарати можуть розглядатися в індивідуальному порядку Медичним монітором GSK.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p>Основні кінцеві точки дослідження включали оцінку GSK1265744 AUC(0-∞), AUC(0-t), C₂₄ і C_{max} у плазмі.</p> <p>Вторинні кінцеві точки дослідження включали плазму GSK1265744 t_{1/2}, t_{lag}, t_{max} і CL/F.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції (ІР), супутній прийом ліків, клінічні лабораторні дослідження, електрокардіограми (ЕКГ) та оцінку життєво важливих показників.
18. Статистичні методи	Для оцінки відносної біодоступності двох препаратів GSK1265744 після однакової одноразової пероральної дози 10 мг кожного препарату, а також впливу їжі з помірним вмістом жиру на фармакокінетику одноразової дози досліджуваного препарату GSK1265744 для перорального застосування, лог-трансформовані значення параметрів РК були проаналізовані за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA). У цьому аналізі лікування розглядалося як фіксований ефект. Аналіз проводився за допомогою процедури змішаних лінійних моделей у модулі SAS/STAT системи SAS. Для кожного логарифмічно перетвореного параметра РК було побудовано

точкову оцінку та пов'язаний з нею 90% СІ для відмінностей між лікуванням В-А та С-В, а потім ці відмінності та 90% СІ було розкладено на множники для отримання співвідношення середніх геометричних значень за методом найменших квадратів (GLS) та їх 90% СІ.

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

Демографічні показники	A	B	C	Загалом
Вік у роках, медіана (мін -макс)	35,0 20-55	34,0 19-52	28,0 20-54	30,0 19-55
Стать, n (%)				
Жінки:	3 (20 %)	1(7%)	5 (33 %)	9 (20%)
Чоловіки:	12 (80%)	14 (93%)	10 (67%)	36 (80%)
Індекс маси тіла (BMI), медіана (мін - макс)	27,14 19,9-31,1	25,12 19,9-30,7	26,28 19,8-30,8	26,28 19,8-31,1
Зріст Медіана (мін - макс)	175,0 158-185	175,0 163-196	180,0 163-188	175,0 158-196
Вага. Медіана (мін - макс)	78,50 60,8-103	86,60 57,6-94,8	79,80 64,0-102,1	78,50 57,6-103
Етнічна приналежність, n (%)				
Іспанського чи латиноамериканського походження:	3 (20%)	2(13%)	2(13%)	7(16%)
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	12 (80%)	13 (87%)	13 (87%)	38 (84%)
Раса, n (%)				
Афро-американського/африканського походження	4 (27%)	2(13%)	7 (47%)	13(29%)
Азіатське- східноазійського походження	0	0	1 (7%)	1 (2%)
Азіатське- Південно-Східне Азійське походження	1(7%)	1(7%)	0	2(4%)
Білошкірі/європейського походження	10 (67%)	10 (67%)	7 (47%)	27 (60%)
Змішана раса	0	2(13%)	0	2(4%)

Лікування А= 10 мг GSK1265744 Розчин натще
Лікування В=Дві таблетки по 5 мг GSK1265744 натще
Лікування С=Дві таблетки по 5 мг GSK1265744 після їжі

20. Результати ефективності

Вибрані параметри РК підсумовані нижче.

Лікування	AUC(0-∞) (мкг. год/мл)	AUC(0-t) (мкг. год/мл)	Сmax (мкг/мл)	Tmax ¹ (год)	C24 (мкг/мл)	t1/2 (год)	Tlag ¹ (год)
A (n=15)	62,4 [55,7. 70,0] (21)	60,1 [53,9 67,0] (20)	1,93 [1,76 2,11] (16)	1,00 (0,50-2,00)	0,68 [0,62 0,75] (18)	41,2 [38,1. 44,5] (14)	0,00 (0,00 -0,00)
B (n=15)	44,7 [36,7. 54,5] (37)	42,8 [35,2 52,0] (36)	1,13 [1,00. 1,28] (23)	2,50 (1,50-3,50)	0,51 [0,44. 0,60] (29)	38,5 [35,5. 41,9] (15)	0,00 (0,00 -0,00)
C (n=15)	51,6 [46,4 57,3] (19)	49,4 [44,8 54,4] (18)	1,18 [1,10. 1,27] (13)	4,00 (2,50-6,00)	0,59 [0,53. 0,65] (19)	42,2 [38,8 45,8] (15)	0,00 (0,00-0,50)

1. медіана (діапазон)

Лікування А = GSK1265744 розчин для перорального застосування 10 мг, натще

Лікування В = GSK1265744 дві таблетки по 5 мг, натще

Лікування С = GSK1265744 дві таблетки по 5 мг, після їжі

Середній GSK1265744 tmax збільшувалася з 1 год для розчину до 2,5 год для таблеток, які приймали без їжі, а медіана tmax ще більше подовжувалася до 4 год після прийому таблеток з їжею з помірним вмістом жиру. Медіана кінцевої фази t1/2 GSK1265744 була подібною у всіх групах лікування і становила 39-42 години.

Результати статистичного порівняння параметрів РК плазми GSK1265744 представлені в таблиці нижче.

Плазма GSK1265744 РК Параметр	Середнє співвідношення GLS [90% СІ]	
	B/A (N=15/15)	C/B (N=15/15)
AUC(0-∞)	0,716 [0,610 0,841]	1,15 [0,982, 1, 36]
AUC(0-t)	0,712 [0,609 0,831]	1,15 [0,982, 1, 36]
Сmax	0,588 [0,528 0,655]	1,04 [0,933, 1, 16]
C24	0,745 [0,650 0,853]	1,15 [1,01, 1,32]

Лікування А = GSK1265744 розчин для перорального застосування 10 мг, натще

Лікування В = GSK1265744 дві таблетки по 5 мг, натще

Лікування С = GSK1265744 дві таблетки по 5 мг, після їжі

Результати порівняння показали, що пероральна біодоступність таблетки була меншою, ніж перорального розчину. За умов натщесерце AUC(0-∞),

Стах та C24 GSK1265744 у плазмі крові були нижчими на 28%, 41% та 25% відповідно після прийому таблетки порівняно з препаратом у формі розчину. GSK1265744 AUC(0-∞) та C24 були збільшені на 15%, а Стах була незмінною після прийому таблетованої форми з їжею порівняно з прийомом таблеток натщесерце.

21. Результати безпеки

Під час цього дослідження не повідомлялося про серйозні небажані явища, летальні випадки або випадки відміни через побічні реакції. Найчастіше повідомлялося про такі небажані явища, як головний біль (5 осіб) та нудота (2 особи). Про всі інші побічні реакції повідомили по 1 досліджуваному. Більше пацієнтів, які отримували лікування С, повідомили про побічні реакції (5 осіб) порівняно з пацієнтами, які отримували лікування А (1 особа) та В (2 особи). Про тяжкі побічні реакції не повідомлялося. Повідомлялося про два помірних випадки ПР (біль у животі та метеоризм), але дослідник не вважав їх пов'язаними з досліджуваним продуктом; всі інші ПР були легкими за інтенсивністю.

Усі ПР	Лікування А N = 15	Лікування В N = 15	Лікування С N = 15	Загалом N = 45
Будь-яка ПР, n (%)	1 (7%)	2 (13%)	5 (33%)	8 (18%)
Головний біль	1 (7%)	0	4 (27%)	5 (11%)
Нудота	1 (7%)	0	1 (7%)	2 (4%)
Інфекція місця встановлення катетера	0	1 (7%)	0	1 (2%)
Укус членистоногих	0	1 (7%)	0	1 (2%)
Пошкодження очей	0	1 (7%)	0	1 (2%)
Біль в животі	0	0	1 (7%)	1 (2%)
Метеоризм	0	0	1 (7%)	1 (2%)
Блювання	0	0	1 (7%)	1 (2%)
Біль у спині	0	0	1 (7%)	1 (2%)
Свербіж генералізований	0	0	1 (7%)	1 (2%)

Лікування А= 10 мг GSK1265744 Розчин натще

Лікування В=Дві таблетки по 5 мг GSK1265744 натще

Лікування С=Дві таблетки по 5 мг GSK1265744 після їжі

Про жодні клінічні лабораторні показники не повідомлялося як про побічні реакції. Клінічних лабораторних відхилень 3 або 4 ступеня не було. В одного пацієнта загальний білірубін був 2 ступеня під час скринінгу та в день 1 під час лікування С. Всі інші лабораторні показники були 1 ступеня або менше. Під час дослідження не було зареєстровано жодних значних

	змін життєвих показників або ЕКГ.
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> • Таблетований препарат за умов застосування натщесерце показав знижену швидкість та ступінь всмоктування GSK1265744 порівняно з препаратом для перорального застосування у вигляді розчину для перорального застосування. AUC(0-∞), C_{max} і C₂₄ у плазмі були в середньому на 28%, 41% та 25% нижчими після прийому таблеток порівняно з розчином, а медіана t_{max} відставала від 1 год після розчину до 2,5 год після прийому таблеток. • Присутність їжі збільшувала AUC(0-∞) і C₂₄ GSK1265744 на 15% і не впливала на C_{max} для таблетованої форми порівняно з таблетками, які приймали натщесерце. • GSK1265744 загалом добре переносився в цьому дослідженні здоровими суб'єктами. Під час цього дослідження не повідомлялося про серйозні побічні явища, ПР 3/4 ступеня, летальні випадки або випадки відміни внаслідок ПР. Найчастіше повідомлялося про головні болі та нудоту. Жодних значущих клініко-лабораторних, життєво важливих показників або показників ЕКГ не відмічено.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Звіт про клінічне випробування - 4
Код дослідження - LA116815

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
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	Одноцентрове, рандомізоване, відкрите дослідження для оцінки відносної біодоступності нових препаратів GSK1265744 LAP у здорових дорослих суб'єктів, дослідження LA116815.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [14 січня 2013] – [21 квітня 2014]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	45 фактична кількість суб'єктів дослідження: 43

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити відносну біодоступність (RBA) двох нових форм препарату GSK1265744 400 мг пролонгованої дії (LA) для парентерального введення внутрішньом'язово (IM) у порівнянні з поточною формою препарату (розмір частинок 200 нм) <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку, переносимість та фармакокінетику (PK) перорального застосування препарату GSK1265744 у здорових добровольців. • Оцінити безпеку та переносимість 3 препаратів GSK1265744 LA, що вводяться одноразово в дозі 400 мг внутрішньовенно. • Дослідити потенціал GSK1265744 щодо інгібування або індукції ферментів цитохрому P450 3A (CYP3A) з використанням мідазоламу як субстрату-зонда після перорального введення повторної дози GSK1265744. • Оцінити RBA активної фармацевтичної інгредієнта (API) GSK1265744 400 мг LA (розмір частинок 200 нм) в поточній формуляції з маршруту D на маршрут C за попередніми історичними даними.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було одноцентрове, рандомізоване, відкрите дослідження з 3 паралельними курсами лікування за участю здорових дорослих суб'єктів для оцінки RBA 2 нових форм GSK1265744 (744) пролонгованої дії (LA) 400 мг у порівнянні з поточною формою 744 LA 400 мг у вигляді наномеленого препарату. Поточний препарат, препарат А, був 200 нм нанофрезерованим препаратом, препарат В (тестовий препарат) був отриманий шляхом нанофрезерування і мав приблизний середній розмір частинок 1 мкм, а препарат С (тестовий препарат) був отриманий за допомогою процесу сухого фрезерування та гомогенізації і мав середній розмір частинок приблизно 5 мкм. На 28-й день учасники розпочали</p>

	<p>14-денний пероральний вступний період у дозі 30 мг на добу. Метою періоду перорального введення було звести до мінімуму ймовірність виникнення непередбачуваної реакції гіперчутливості до препарату під час прийому дози 744 LA. Після 14-денного періоду виведення суб'єкти були рандомізовані для отримання одного з 3 744 препаратів по 400 мг внутрішньом'язово (ІМ). Суб'єкти залишалися в дослідницькому відділенні щонайменше 4 години після введення дози досліджуваного препарату для відбору зразків РК та оцінки безпеки. Суб'єкти поверталися до дослідницького підрозділу для відбору зразків РК та оцінки результатів дослідження, як описано в таблиці «Час і події».</p> <p>Для цього дослідження було обрано 3-ох когортний дизайн дослідження паралельного лікування через тривалий період напіввиведення 744 LA. Зразки для визначення 744 концентрацій були зібрані протягом 12 тижнів після ін'єкції, що зробило дизайн перехресного дослідження менш життєздатним. Суб'єкти проходили лабораторну оцінку безпеки протягом 52 тижнів після ін'єкції 744 LA ІМ.</p> <p>Під час перорального ввідного періоду було проведено субдослідження для вивчення потенціалу 744 щодо пригнічення або індукції активності цитохрому Р450 (СYP) 3А з використанням мідазоламу в якості зонда (група 1). Суб'єкти отримували одноразову пероральну дозу 3 мг мідазоламу вранці на 29-й день, після чого протягом 24 годин проводився серійний збір РК. Потім суб'єкти отримували пероральну дозу 744 30 мг один раз на добу (QD) протягом 14 днів і поверталися до дослідницького підрозділу на 16-й день. На 15-й день суб'єктам вводили разову дозу 30 мг 744 з подальшим 24-годинним серійним введенням РК. На 14-й день суб'єктам спільно вводили мідазолам + 744, після чого протягом 24 годин застосовували серійний РК. Всі суб'єкти пройшли 14-денний період вимивання перед дозуванням ІМ.</p>
12. Основні критерії включення	У дослідженні брали участь здорові особи чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 65 років включно з індексом маси тіла (ВМІ) в межах від 18,5 до 31,0 кг/м2 (включно).

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Управління лікуванням:

Лікування в дослідженні					
Найменування лікарського засобу:	Пероральна GSK1265744	GSK1265744 суспензія для ін'єкцій Лікування А	GSK1265744 суспензія для ін'єкцій Лікування В	GSK1265744 суспензія для ін'єкцій Лікування С	мідазолам
Лікарська форма:	Таблетки	ін'єкція			Сироп
Сила(и) одиної дози/рівень(и) дозування:	30 мг	400мг GSK1265744 Кожен флакон містить 1,5 мл суспензії 200 мг/мл GSK1265744			3 мг
Спосіб застосування /Дозировка/Тривалість:	Застосовувати перорально, один раз на добу	Внутрішньом'язова ін'єкція	Внутрішньом'язова ін'єкція	Внутрішньом'язова ін'єкція	Пероральна/разова доза Вводити за допомогою перорального шприца.
Вказівки щодо застосування лікарського засобу:	Приймають внутрішньо, один раз на день вранці під час або без їжі.	Суспензія Vertex, флакон на 20 секунд для ресуспендування осадку. Зачекайте, поки флакони охолонуть, а потім за допомогою шприца наберіть необхідний об'єм суспензії для внутрішньовенної ін'єкції.			Шприц промивається пінцетом з 5 мл води, щоб забезпечити введення всієї дози, а також додатково 230 мл води. Загальна кількість води повинна становити 240 мл з GSK1265744 або без нього.
Опис зовнішнього вигляду:	Біла або майже біла овальна таблетка	Біла або злегка забарвлена суспензія	Біла або злегка забарвлена суспензія	Біла або злегка забарвлена суспензія	сироп
Виробник/	GlaxoSmithKline				Комерційно доступні

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1025 245 1196 304">джерело закупівлі:</td> <td colspan="3"></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 304 1196 427">Спосіб індивідуалізації дозування:</td> <td data-bbox="1196 304 1361 427">По одній таблетці 30 мг один раз на добу</td> <td colspan="2" data-bbox="1361 304 1749 427">Інструкції щодо індивідуального підбору дози див. у Керівництві з проведення дослідження.</td> <td data-bbox="1749 304 2002 427">Клінічний сайт для придбання комерційного продукту</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 427 1196 608">Номер серії</td> <td data-bbox="1196 427 1361 608">Номер партії: 122369990 СЕРІЯ №: н/д Вхідний номер серії: 122369164</td> <td data-bbox="1361 427 1496 608">122368821</td> <td data-bbox="1496 427 1630 608">122369072</td> <td data-bbox="1630 427 1749 608">122369871</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1749 427 2002 608">NDC: C0054-3566- 99 Номер партії: 260886A</td> </tr> </table>	джерело закупівлі:					Спосіб індивідуалізації дозування:	По одній таблетці 30 мг один раз на добу	Інструкції щодо індивідуального підбору дози див. у Керівництві з проведення дослідження.		Клінічний сайт для придбання комерційного продукту	Номер серії	Номер партії: 122369990 СЕРІЯ №: н/д Вхідний номер серії: 122369164	122368821	122369072	122369871	NDC: C0054-3566- 99 Номер партії: 260886A				
джерело закупівлі:																					
Спосіб індивідуалізації дозування:	По одній таблетці 30 мг один раз на добу	Інструкції щодо індивідуального підбору дози див. у Керівництві з проведення дослідження.		Клінічний сайт для придбання комерційного продукту																	
Номер серії	Номер партії: 122369990 СЕРІЯ №: н/д Вхідний номер серії: 122369164	122368821	122369072	122369871																	
NDC: C0054-3566- 99 Номер партії: 260886A																					
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НД																				
15. Супутня терапія	<p>Дозволені препарати: Парацетамол у дозах ≤ 2 г/день дозволено використовувати будь-коли протягом дослідження. Інші супутні препарати можуть розглядатися в кожному конкретному випадку дослідником після консультації з Медичним монітором GSK.</p> <p>Дозволені препарати після дози 744 LA</p> <p>Супутні препарати (рецептурні та безрецептурні) призначалися тільки за медичними показаннями під час дослідження (за винятком заборонених препаратів, описаних у розділі 9.4 Протоколу). Всі супутні ліки, препарати крові та вакцини, прийняті під час дослідження, були записані в електронну форму звіту про випадок захворювання (eCRF) із зазначенням дат прийому.</p>																				
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> Площа під кривою «концентрація-час» у плазмі крові GSK1265744 від нуля (попередня доза) до 12-го тижня у суб'єкта при всіх видах лікування (AUC[0-wk12]), концентрація, що спостерігається на 12-му тижні (C_{wk12}), та максимальна концентрація, що спостерігається (C_{max}). 																				

	<p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Площа під кривою «концентрація-час» у плазмі крові GSK1265744 від нульового часу (попередня доза), екстрапольована до нескінченного часу ($AUC[0-\infty]$), площа під кривою «концентрація-час» від нульового часу (попередня доза) до 4-го тижня у суб'єкта при всіх видах лікування ($AUC[0-wk4]$), концентрація, що спостерігається на 4-му тижні (C_{wk4}), площа під кривою "концентрація-час" від нульового значення (попередня доза) до 8-го тижня для всіх видів лікування ($AUC[0-wk8]$), концентрація, що спостерігається на 8-му тижні (C_{wk8}), період напіввиведення з термінальної фази ($t_{1/2}$), час досягнення C_{max} (t_{max}) та уявний кліренс (CL/F) після прийому LA-доз. • $AUC(0-wk12)$, $AUC(0-wk4)$, C_{wk12} та C_{max} плазми GSK1265744 після введення 400 мг внутрішньовенно (нерозщепленого) у 3-й та 8-й когортах дослідження LA1114433 для історичного контролю матеріалу шляху C. • Площа під кривою «концентрація-час» плазми GSK1265744 в інтервалі дозування ($AUC[0-tau]$), C_{max}, $t_{1/2}$, t_{max} та CL/F після перорального застосування GSK1265744 у підгрупі мідазоламу. • Плазмова $AUC(0-\infty)$, C_{max}, площа під кривою «концентрація-час» від нульового часу (переддоза) до останнього часу кількісного визначення концентрації у суб'єкта при всіх видах лікування ($AUC[0-t]$), $t_{1/2}$, час затримки до спостереження концентрації препарату в матриці (t_{lag}), t_{max}, відсоток $AUC(0-\infty)$, отриманий шляхом екстраполяції ($\%AUC_{ex}$), та CL/F мідазоламу після перорального застосування мідазоламу окремо та в комбінації з пероральним застосуванням GSK1265744.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції (ПР), супутній прийом ліків, клінічні лабораторні дослідження, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих показників.</p>
18. Статистичні методи	<p>Розмір вибірки в 45 осіб для отримання щонайменше 36 суб'єктів, які підлягають оцінюванню, був обраний на основі варіабельності 744 суб'єктів, щоб відповідати цілям дослідження. На основі даних інтеграції GSK364735, вперше отриманих у</p>

дослідженні на людях, внутрішньосуб'єктна варіабельність CV% для AUC мідазоламу (0-∞) становила 15%. За такого припущення, 12 суб'єктів забезпечили більш ніж 80% потужності для відхилення двох односторонніх тестів і висновку, що 744 не впливає на AUC(0-∞) або AUC(0-t) мідазоламу.

Якщо не вказано інше, описові зведення включали n, середнє, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (%CV), медіану, мінімум і максимум, середнє геометричне з відповідним 95% довірчим інтервалом (CI) і міжсуб'єктний CV (%CVb) для безперервних змінних, тоді як n і відсоток використовувалися як зведені статистичні дані для категорійних змінних. Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі та узагальнені в описовій формі відповідно до стандартів Інтегрованої бібліотеки стандартів даних GSK (IDSL). На основі даних про концентрацію-час у плазмі крові були визначені наступні параметри PK, наскільки це дозволяють дані: C_{max}, t_{max}, AUC(0-t) і AUC(0-∞) і t_{1/2}, також CL/F. Фармакокінетичні дані були представлені у графічній та/або табличній формі та узагальнені описово. Для кожної первинної кінцевої точки PK були побудовані точкові оцінки та відповідні 90% CI для відношення середнього геометричного значення досліджуваного лікування до середнього геометричного значення референтного лікування, μ(досліджуване)/μ(референтне).

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

Демографічні показники							
Кількість учасників	MDZ (N=12)	744 пероральний (N=43)	744 пероральний + MDZ (N=12)	NM 200 нм (N=13)	NM 1 мкм (N=12)	DM 5 мкм (N=13)	Загалом (N=43)
Демографічні дані	MDZ (N=12)	744 пероральний (N=43)	744 пероральний + MDZ (N=12)	NM 200 нм (N=13)	нм 1 мкм (N=12)	DM 5 мкм (N=13)	Загалом (N=43)
Вік (років). Середнє значення (SD)	35,3 (13,72)	34,8 (13,16)	35,3 (13,72)	35,6 (12,87)	37,3 (14,76)	32,0 (12,83)	34,8 (13,16)
Стать, n (%)							
Жінки:	4 (33)	8 (19)	4 (33)	4 (31)	0	3 (23)	8 (19)
Чоловіки:	8 (67)	35 (81)	8 (67)	9 (69)	12 (100)	10 (77)	35 (81)
BMI (кг/м ²), Середнє значення (SD)	24,72 (2,508)	25,44 (3,271)	24,72 (2,508)	26,62 (2,852)	24,99 (2,717)	25,23 (3,660)	25,44 (3,271)
Етнічна приналежність, n (%)							
Іспанського чи латиноамериканського походження:	0	2 (5)	0	0	0	2 (15)	2 (5)
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	12 (100)	41 (95)	12(100)	13 (100)	12 (100)	11 (85)	41 (95)
Раса, n (%)							
Афро-американського/ африканського походження	2 (17)	10 (23)	2 (17)	3 (23)	1 (8)	4 (31)	10 (23)
Білошкірі - Білошкірі/ Європейського походження	10 (83)	33 (77)	10 (83)	10 (77)	11 (92)	9 (69)	33 (77)
Лікування: 744 Перорально=GSK1265744В 30 мг РО 14-денна РД; 744 Перорально+MDZ=GSK1265744В 30 мг РО+ Мідазолам 3 мг; MDZ=Мідазолам; NM 200 нм=GSK1265744А 400 мг Нанорозчинний 200 нм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D); NM 1 мкм=GSK1265744А 400 мг Нанорозчинний 1 мкм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D); DM 5 мкм=GSK1265744А 400 мг Сухе подрібнення та гомогенізація 5 мкм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D).							
20. Результати ефективності	Параметри РК після перорального та внутрішньовенного введення кожного з препаратів 744 LA наведені нижче:						

Резюме фармакокінетичних параметрів плазми 744 після перорального застосування дози

Лікування	n	С _{max} ^a (мкг/мл)	AUC(0-τ) ^a (мкг. год/мл)	CL/F ^a (л/год)	t _{max} ^b (год)
744 PO	12	7,01 (23)	120 (25)	0,25 (25)	2,00 (1,00-4,00)

a. середнє геометричне (CV%)

b. Медіана (діапазон)

Резюме фармакокінетичних параметрів плазми 744 після ІМ застосування дози

Параметри РК	Лікування - поточне дослідження. LA116815			Дослідження LA114433
	Когорта 3 та 8			
	NM 200 нм (n=13)	NM 1 мкм (n=12)	DM 5 мкм (n=13)	NM 200 нм (n=14)
AUC(0-∞) ^a (мкг. год/мл)	2664 ^c (20)	2717 ^c (28)	2313* (18)	NR
AUC(0-wk4) ^a (мкг. год/мл)	427 (118)	537 (132)	331 (121)	290 (46)
AUC(0-wk8) ^a (мкг. год/мл)	905 (94)	1058 ^d (107)	634 (103)	НД
AUC(0-wk12) ^a (мкг. год/мл)	1266 (71)	1435 ^d (85)	893 (85)	953 ^f (54)
С _{max} ^a (мкг/мл)	0,91 (101)	1,27 (131)	0,70 (121)	0,70 (55)
С _{wk4} ^a (мкг/мл)	0,77 (108)	0,80 (100)	0,50 (110)	0,48 (55)
С _{wk8} ^a (мкг/мл)	0,56 (51)	0,58 ^d (72)	0,38 (68)	НД
С _{wk12} ^a (мкг/мл)	0,32 (71)	0,32 ^d (81)	0,31 (49)	0,49 ^f (61)
CL/F ^a (л/год)	0,15 ^c (20)	0,15 ^c (28)	0,17 ^c (18)	NR
t _{1/2} ^a (год)	371 ^c (40)	421 ^c (26)	615* (29)	NR
t _{max} ^b (днів)	28,00 (4,00-84,1)	10,00 (2,0-56,9)	21,00 (4,0-84,0)	69,00 (2,0-213)

- a. середнє геометричне (CV%)
- b. Медіана (діапазон)
- c. n=5
- d. n=11
- e. n=4
- f. n=13

NR: Не повідомляється, дані наявні у звіті про клініко-фармакологічне дослідження LAI114433 (номер документа GlaxoSmithKline 2013N159605_00]; ND: Не визначено: NM 200 нм: Нанофрезерований 200 нм з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D); NM 1 мкм: Нанорозмір 1 мкм з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D); DM 5 мкм: Сухе подрібнення та гомогенізація 5 мкм з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D); препарат NM 200 нм, що використовувався в дослідженні 114433, був виготовлений з API способом застосування С і мав дещо вищий рівень манітолу.

Узагальнені показники плазмової концентрації мідазоламу після прийому тільки мідазоламу та після сумісного застосування з пероральним препаратом 744 наведені нижче. Показники РК мідазоламу після повторних пероральних доз 744 не виявили суттєвих змін AUC[0-τ], C_{max}, t_{1/2}, t_{max} та CL/F порівняно з параметрами РК, отриманими при прийомі мідазоламу окремо.

Резюме фармакокінетичних параметрів мідазоламу в плазмі крові після прийому дози								
Лікування	n	AUC(0-∞) ^a (нг. год/мл)	AUC(0-t) ^a (нг. год/мл)	C _{max} ^a (нг/мл)	CL/F ^{a(m)} год	t _{1/2} ^a (год)	t _{lag} ^b (год)	t _{max} ^b (год)
мідазолам	12	27,5 (53)	25,8 (53)	12,3 (40)	109 (53)	3,99 (37)	0,00 (0,0-0,0)	0,50 (0,3-0,5)
мідазолам+ 744	12	29,7 (54)	28,3 (54)	13,4 (36)	101 (54)	3,95 (47)	0,00 (0,0-0,0)	0,50 (0,3-1,0)

- a. середнє геометричне (CV%)
- b. Медіана (діапазон)

744 Параметри LA PK були проаналізовані за допомогою моделі зі змішаними ефектами з фіксованими термінами впливу на лікування. Точкові оцінки та відповідні 90% CI були побудовані для відношення середнього геометричного значення досліджуваного препарату (NM 1 мкм, DM 5 мкм) до середнього геометричного значення референтного препарату (NM 200 нм), μ (досліджуваний)/ μ (референтний). Результати статистичних порівнянь наведені нижче.

Підсумок порівнянь лікування 744 хворих на LA PK			
Параметри PK	Середнє співвідношення GLS [90% CI]		
	NM 1 мкм проти NM 200 нм	DM 5 мкм проти NM 200 нм	Поточне дослідження NM 200 нм порівняно з дослідженням NM 200 нм 114433 Когорти 3 та 8
AUC(0-∞)	1,02 [0,791, 1,32]	0,868 [0,663, 1, 14]	НД
AUC(0-wk4)	1,26 [0,710, 2, 23]	0,775 [0,442, 1, 36]	1,47 [0,849, 2, 56]
AUC(0-wk8)	1,17 [0,653, 2, 09]	0,701 [0,401, 1, 22]	НД
AUC(0-wk12)	1,13 [0,721, 1, 78]	0,706 [0,458, 1, 09]	1,33 [0,861, 2, 05]
C _{max}	1,39 [0,789, 2, 43]	0,761 [0,439, 1, 32]	1,31 [0,764, 2, 26]
C _{wk4}	1,03 [0,609, 1, 75]	0,653 [0,389, 1, 10]	1,62 [0,972, 2, 69]
C _{wk8}	1,04 [0,696, 1, 55]	0,680 [0,463, 0, 998]	НД
C _{wk12}	1,01 [0,670, 1, 52]	0,970 [0,654, 1, 44]	0,647 [0,437, 0, 959]
CL/F	0,980 [0,758, 1, 27]	1,15 [0,877, 1, 51]	НД
t _{1/2}	1,13 [0,793, 1, 62]	1,66 [1,13, 2,42]	НД

NM 200 нм: Нанофрезерований 200 нм з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D); NM 1 мкм: Нанорозмір 1 мкм з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D); DM 5 мкм: Сухе подрібнення та гомогенізація 5

мкм з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D).
 Формула NM 200 нм, що використовувалася в дослідженні 114433, була виготовлена з API за способом застосування C і мала дещо вищий рівень манітолу
 ND: Не визначено

Фармакокінетичні параметри мідазоламу були окремо проаналізовані за допомогою моделі змішаних ефектів з фіксованими термінами дії для лікування тільки мідазоламом і з 744. Суб'єкт розглядався в моделі як випадковий ефект. Результати статистичних порівнянь представлені нижче.

Підсумок порівнянь лікування мідазоламом РК	
РК параметр	Середнє співвідношення GLS [90% CI] MDZ + 744 проти MDZ
AUC(0-∞)	1,08 [0,997,1, 22]
AUC(0-t)	1,10 [0,954,1, 26]
Cmax	1,09 [0,944,1, 26]
CL/F	0,924 [0,822,1, 04]
t1/2	0,991 [0,893,1, 10]

MDZ=Мідазолам; MDZ +744 =GSK1265744B 30 мг PO+Мідазолам 3 мг

21. Результати безпеки

Суб'єкти в усіх групах лікування повідомляли про ПР. Клас системних органів (SOC) «Загальні розлади та порушення в місці введення» спричинив більшість подій у наступних групах лікування: NM 200 нм (11 суб'єктів [85 %]), NM 1 мкм (11 суб'єктів [92 %]) і DM 5 мкм (10 суб'єктів [77 %]), що відображає появу реакцій в місці введення (ISR).

Зведення всіх ПР за когортами (SOC)						
SOC	MDZ (N=12)	744 пероральний (N=43)	744 пероральний + MDZ (N=12)	нм 200 нм (N=13)	нм 1 мкм (N=12)	DM 5 мкм (N=13)
БУДЬ-ЯКА ПОДІЯ, n (%)	2 (17)	20 (47)	5(42)	11 (85)	12(100)	11 (85)
Загальні розлади та реакції в місці введення	0	0	0	11 (85)	11 (92)	10 (77)
Інфекції та інвазії	0	5 (12)	1 (8)	3 (23)	6 (50)	4 (31)
Порушення з боку нервової системи	2 (17)	5 (12)	3 (25)	2 (15)	4 (33)	3 (23)
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	0	1 (2)	0	1 (8)	4 (33)	5 (38)
Дослідження	0	4 (9)	0	1 (8)	2 (17)	3 (23)
Травми, отруєння та ускладнення, спричинені проведенням дослідницьких процедур	0	1 (2)	0	2 (15)	5 (42)	1 (8)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	0	3 (7)	2 (17)	1 (8)	1 (8)	1 (8)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	0	3 (7)	0	2 (15)	1 (8)	0
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	0	1 (2)	0	0	2 (17)	1 (8)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	0	1 (2)	0	0	0	1 (8)
Порушення з боку обміну речовин і харчування	0	0	0	1 (8)	0	1 (8)
Психічні порушення	0	1 (2)	0	0	1 (8)	0
Порушення з боку органів слуху та рівноваги	0	0	0	0	0	1 (8)
Порушення з боку органу зору	0	1 (2)	0	0	0	0
Розлади з боку імунної системи	0	0	0	1 (8)	0	0
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	0	0	0	1 (8)	0	0

Лікування 744 Перорально=GSK1265744B 30 мг перорально 14-денна RD; 744 Перорально+MDZ=GSK2265744B 30 мг перорально+ Мідазолам 3 мг. MDZ=Мідазлам; NM 200 нм=GSK1265744A 400 мг Нанорозмірний 200 нм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D); NM 1 мкм=GSK1265744A 400 мг Нанорозмірний 1 мкм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D), DM 5 мкм=GSK1265744A 400 мг Сухе подрібнення та гомогенізація 5 мкм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D).

Реакції в місці введення (ISR): Найчастішим ISR, про який повідомлялося після в/м введення NM 200 нм, NM 1 мкм і DM 5 мкм LA, був біль (77%, 83% і 69% відповідно), за яким рідше спостерігалися вузлики, ущільнення, еритема, парестезія, відчуття стягнутості і тепла.

Представлено медіану тривалості 3 найпоширеніших випадків ISR для NM 200 нм, NM 1 мкм і DM 5 мкм, про які найчастіше повідомлялося. Медіана тривалості болу та ущільнення загалом була коротшою і становила ≤ 11 днів порівняно з вузлами (гранульомами та кістами). У групі NM 200 нм тривалість болу була меншою, ніж у групі NM 1 мкм і DM 5 мкм. Вузлики розсмоктувалися протягом 55 днів у рукавах 200 нм і 1 мкм, тоді як у 1 пацієнта в рукаві 5 мкм вузлики можна було виявити до 181 дня.

Узагальнення всіх ISR за лікуванням ІМ

Подія ISR	NM 200 нм (N=13)	NM 1 мкм (N=12)	DM 5 мкм (N=13)
Будь-який суб'єкт з будь-якою подією ISR, n(%)	11 (85)	11 (92)	10 (77)
Біль у місці введення	10 (77)	10 (83)	9 (69)
вузол на місці введення	4 (31)	5 (42)	2 (15)
Ущільнення у місці введення	2 (15)	3 (25)	4 (31)
Еритема у місці введення	0	2 (17)	0
Парестезія в місці введення	0	1 (8)	0
Реакція місця введення (ущільнення)	0	1 (8)	0
Тепло в місці введення	0	1 (8)	0

Лікування NM 200 нм=GSK1265744A 400 мг наномеленої 200 нм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D);
 NM 1 мкм=GSK1265744A 400 мг наномеленої 1 мкм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D),
 DM 5 мкм=GSK1265744A 400 мг Сухе подрібнення та гомогенізація 5 мкм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D).

Зведена інформація про тривалість (у днях) топ-3 744 подій ISR в LA в розрізі лікування

Подія ISR	NM 200 нм (N=13)	NM 1 мкм (N=12)	DM 5 мкм (N=13)
Біль, медіана (мін - макс)	3,0 (1-5)	5,0 (1-10)	6,0 (2-11)
Вузол (гранульоми та кісти), медіана (мін-макс)	13,5 (3-55)	13,0 (5-55)	96,0 (11-181)
Індурація, медіана (мін - макс)	11,0 (9-13)	3,0 (3-13)	7,0 (4-13)

Лікування NM 200 нм=GSK1265744A 400 мг наномеленої 200 нм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D);

NM 1 мкм=GSK1265744A 400 мг наномеленої 1 мкм LA з використанням нового маршруту API (спосіб застосування D),

DM 5 мкм=GSK1265744A 400 мг Сухе подрібнення та гомогенізація 5 мкм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D).

ISR були поширеними, але всі вони були легкими за інтенсивністю, за винятком одного ISR болю 2-го ступеня або помірного, про який повідомив пацієнт у групі дослідження NM 1 мкм. Не повідомлялося про ПР ISR ¼ класу.

Зведена інформація про частоту та тяжкість ISR у різних видах лікування за подіями

Загальні ін'єкції	NM 200 нм	NM 1 мкм	DM 5 мкм
Суб'єкти з ін'єкціями (N)	13	12	13
Загальна кількість ін'єкцій (n)	13	12	13
Загальна кількість подій ISR (n)	16	25	16
Загальний ISR			
Ступінь 1, n (%)	16 (100)	24 (96)	16 (100)
Ступінь 2, n (%)	0	1 (4)	0
Еритема			

Ступінь 1, п (%)	0	2 (8)	0
Ступінь 2, п (%)	0	0	0
Ущільнення			
Ступінь 1, п (%)	2 (13)	3 (12)	4 (25)
Ступінь 2, п (%)	0	0	0
Вузли (гранульоми та кісти)			
Ступінь 1, п (%)	4 (25)	5 (20)	2 (13)
Ступінь 2, п (%)	0	0	0
Біль			
Ступінь 1, п (%)	10 (63)	11 (44)	10 (63)
Ступінь 2, п (%)	0	1 (4)	0
Парастезія			
Ступінь 1, п (%)	0	1 (4)	0
Ступінь 2, п (%)	0	0	0
Тепло в місці введення			
Ступінь 1, п (%)	0	1 (4)	0
Ступінь 2, п (%)	0	0	0
Інші ^a			
Ступінь 1, п (%)	0	1 (4)	0
Ступінь 2, п (%)	0	0	0

Примітка: На основі даних АЕ та узагальнених на рівні подій.

а. ПР для реакції (герметичності) місця ін'єкції відноситься до категорії ISR «Інше» Лікування NM 200 нм=GSK1265744A 400 мг наномеленої 200 нм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D);
 NM 1 мкм=GSK1265744A 400 мг наномеленої 1 мкм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D),
 DM 5 мкм=GSK1265744A 400 мг Сухе подрібнення та гомогенізація 5 мкм LA з використанням нового способу застосування API (спосіб застосування D).

Побічні реакції, не пов'язані з ISR:

Найчастішими не пов'язаними з прийомом препарату ПР, про які повідомлялося

	<p>протягом періоду перорального застосування, були нудота (n=3) та головний біль (n=2). У п'яти осіб розвинулися неізолювані ПР 3/4 ступеня, з яких у 3 осіб спостерігалось підвищення рівня креатинфосфокінази (СРК) у групах лікування NM 1 мкм та 744 перорально, у 1 особи - вивих суглоба у групі лікування NM 1 мкм та у 1 особи - підвищення рівня загального білірубину у групі лікування DM 5 мкм. Жодна з реакцій 3-го та 4-го ступенів, не пов'язаних з ISR, не вважалася пов'язаною з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Двоє суб'єктів були виведені з дослідження і не отримали 744 LA через виникнення ПР під час періоду перорального введення. В одного суб'єкта спостерігалася лейкопенія 1 ступеня, а в іншого - підвищення рівня аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази та гамма-глутамілтрансферази 1 ступеня. Обидві ПР дослідник вважав пов'язаними з прийомом досліджуваного лікарського засобу.</p> <p>В одного учасника в групі лікування NM 200 нм виникло серйозне побічне явище (СПЯ) у вигляді судоми/припадку (бажаний термін/дослівний текст), яке дослідник не вважав пов'язаним з досліджуваним лікарським засобом через попередній анамнез та відсутність виявленого GSK1265744 на момент виникнення епізоду. Під час дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті в жодній групі лікування.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Це дослідження не виявило жодних значних нових проблем з безпекою, пов'язаних з 744. Зокрема, не було смертельних випадків, пов'язаних з прийомом ліків, або пов'язаних з прийомом ліків гострих отруень 3/4 ступеня. Клінічно значущих тенденцій у післядозових лабораторних відхиленнях, показниках життєдіяльності або ЕКГ не спостерігалось. • Більшість ПР, пов'язаних з лікарськими засобами, припадає на ISR, всі вони були легкої та помірної інтенсивності. • 744 не впливав на активність СYP3A (не індукував і не інгібував), про що свідчить незмінна РК мідазоламу при сумісному застосуванні. • 744 AUC(0-Wk12) була подібною між препаратами 1 мкм та 200 нм.

	<p>Формула 5 мкм призвела до зменшення (~29%) експозиції протягом 12 тижнів порівняно з формулою 200 нм. Всі препарати досягли схожої середньої концентрації через 12 тижнів після введення.</p> <ul style="list-style-type: none">• Нанофрезерований 200 нм препарат був обраний для майбутньої клінічної розробки 744 LA.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 5
Study ID- LAI117020

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓ yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Two Part, Single-center, Randomized, Open-label, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of New Tablet Formulations of GSK1265744 in Healthy Adult Subjects, Study LAI117020.
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	from [26February2014] – [12July2014]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	<p>Part A: planned: 24 actual: 24</p> <p>Part B: planned: 15 actual: 15</p>

<p>10. Main purpose and secondary objectives of CT</p>	<p>Primary:</p> <p>Part A</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the relative bioavailability of two new GSK1265744 (744) 30 mg sodium salt tablet formulations compared to a tablet of the current sodium salt formulation in the fasted state. <p>Part B</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the effect of a moderate fat meal on the bioavailability of the selected tablet formulation <p>Secondary:</p> <p>Part A</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the relative bioavailability of two new 744 30 mg sodium salt tablet formulations compared to a tablet of the current sodium salt formulation in the fasted state. • To assess the safety and tolerability of 744 administered as a single 30 mg dose of the current sodium salt formulation in the fasted state and two new sodium salt formulations. <p>Part B</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the effect of a moderate fat meal on the bioavailability of the selected tablet formulation. • To further assess the safety and tolerability of 744 administered as a single 30 mg dose of the selected formulation from Part A.
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>This study was designed to assess the oral bioavailability of 2 new GSK1265744 (744) formulations relative to the reference 744 sodium salt tablet formulation being used in the phase IIB studies (Part A) and the effect of a moderate-fat meal on the bioavailability of the selected tablet</p>

formulation (Part B). In Part A, 24 subjects were randomized and in Part B, 15 subjects from Part A were enrolled on a first come first serve basis. The table below outlines the overall study design.

Treatment	Part A N=24					Washout Up to 21 days	Part B N = 15
	Period 1	Wash- out At least 14 days	Period 2	Wash-out At least 14 days	Period 3		
A: Reference formulation fasted (reference)							
B: Formulation 1 fasted							
C: Formulation 2 fasted							
Formulation 1 or 2 fed							Period 4

Treatment A = 744 30mg sodium salt current formulation, 824 mg total tablet weight fasted (reference)

Treatment B = 744 30mg formulation micronized, 208 mg total tablet weight, fasted

Treatment C = 744 30mg formulation unmiconized, 208 mg total tablet weight, fasted

In Part A, subjects were randomized to receive 1 of the following 6 sequences: ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, and CBA. Subjects underwent a screening visit within 30 days of the first dose of study drug, 3 treatment periods separated by a 14-day washout, and a follow-up period.

The selection of formulation used in Part B was based on the preliminary PK analysis results of Part A. The decision to conduct Part B was based on the concentration at 24h post-dose (C₂₄) geometric least square (GLS) means ratio (GLS means ratio was equal to or greater than 0.9 was 50% or more (Prob [C₂₄ ratio ≥ 0.9] ≥ 50%), area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time (AUC_{0-∞}), maximum observed concentration (C_{max}), and pharmaceutical development factors. Part B was not to be conducted if both new formulations were found to be clearly inferior to the current formulation. If none of the tablets passed the criteria, Part B was still to be conducted if the results of 1 of the formulations were narrowly outside of the criteria. Even though neither tablet met the criteria, the study team agreed that there might still be value in understanding the food effect with 1 of these

formulations for future planning. Therefore, Part B was conducted.

GSK1265744 30 mg formulation, made from micronized GSK1265744B drug substance was selected for testing in Fed condition in Part B.

In Part B, subjects were given moderate fat meal followed by a single dose of study drug administered within 30 minutes of completing the meal on Day 1.

12. Main inclusion criteria

Healthy males and females aged between 18 to 65 years inclusive, with body weight ≥ 50 kg and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m² (inclusive) were enrolled in this study.

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

	Study Treatment		
Product name:	GSK1265744 sodium salt current formulation (Treatment A)	GSK1265744 new formulation #1 (Treatment B)	GSK1265744 new formulation #2 (Treatment C)
Formulation description:	GSK1265744B (micronized) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, Opadry film-coating, white OY-S-28876	GSK1265744B (micronized) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, povidone, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Opadry II film-coating, white / 85F18422,	GSK1265744B (unmicronized), lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, povidone, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Opadry II film-coating, white / 85F18422,
Dosage form:	Tablet, weight of 824mg 800mg core tablet weight	Tablet, weight of 208mg 200mg core tablet weight	Tablet, weight of 208mg 200mg core tablet weight
Unit dose strength/Dosage level:	Tablet strength: 30mg Dose level: 1 tablet		
Route/ Administration/ Duration:	Administer orally		
Dosing instructions:	Dose with 240mL of water		
Manufacturer/ source of procurement:	GlaxoSmithKline		
Batch number	132374431	132378373	132378386

14. Reference product, dose, mode of administration and strength	NA
15. Concomitant therapy	Permitted medication: Acetaminophen, at doses of ≤ 2 grams/day was permitted for use any time during the study. Other concomitant medications were considered on a case by case basis by the investigator in consultation with the GSK Medical Monitor (if required).
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>Primary:</p> <p>Part A and B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma 744 AUC(0-∞), AUC(0-t), Cmax and C24. <p>Secondary:</p> <p>Part A and B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma 744 t$\frac{1}{2}$, tlag, tmax, %AUCex, tlast and CL/F.
17. Criteria for evaluation safety	Part A and B: Safety and tolerability parameters, including adverse events, concurrent medication, clinical laboratory screens, ECG, and vital signs assessments.
18. Statistical methods	<p>No formal hypothesis was tested in Part A or B.</p> <p>For each primary pharmacokinetic endpoint, point estimates and corresponding 90% confidence intervals were constructed for the ratio of the geometric mean of the test treatment to the geometric mean of the reference treatment, $\mu(\text{test})/\mu(\text{reference})$.</p> <p>Safety analyses: safety data were presented in tabular and/or graphical format and summarized descriptively according to GSK's Integrated Data Standards Library (IDSL) standards.</p> <p>Pharmacokinetic analyses: plasma 744 concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods with WinNonlin 5.2 or higher. From the plasma concentration-time data, the following pharmacokinetic parameters were determined, as data permitted: area under the plasma</p>

concentration-time curve (AUC[0-∞] and AUC[0- t]), C_{max}, C₂₄, apparent terminal phase half-life (t_{1/2}), absorption lag time (t_{lag}), time to C_{max} (t_{max}), the percentage of AUC(0-∞) obtained by extrapolation (%AUC_{ex}), time of last measurable concentration (t_{last}), and apparent oral clearance (CL/F).

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Number of Subjects	Part A (Fasted)			Part B (Fed)	Overall N=24
	A: 744 30 mg (reference) N=22	B: Micronized 744 30 mg N=24	C: Unmicronized 744 30 mg N=24	D: Micronized 744 30 mg N=15	
Demographics	A: 744 30 mg (reference) N=22	B: Micronized 744 30 mg N=24	C: Unmicronized 744 30 mg N=24	D: Micronized 744 30 mg N=15	Overall N=24
Age in Years [Mean (SD)]	40.3 (12.87)	41.8 (13.29)	41.8 (13.29)	40.0 (13.56)	41.8 (13.29)
Sex [n (%)]					
Female	9 (41)	10 (42)	10 (42)	5 (33)	10 (42)
Male	13 (59)	14 (58)	14 (58)	10 (67)	14 (58)
BMI (kg/m ²) [Mean (SD)]	26.66 (2.908)	26.77 (2.805)	26.77 (2.805)	26.74 (2.858)	26.77 (2.805)
Height (cm) [Mean (SD)]	172.71 (10.289)	172.96 (10.619)	172.96 (10.619)	173.60 (10.446)	172.96 (10.619)
Weight (kg) [Mean (SD)]	79.88 (13.741)	80.47 (13.893)	80.47 (13.893)	80.98 (14.325)	80.47 (13.893)
Ethnicity [n (%)]					
Hispanic or Latino	1 (5)	1 (4)	1 (4)	1 (7)	1 (4)
Not Hispanic or Latino	21 (95)	23 (96)	23 (96)	14 (93)	23 (96)
Race [n (%)]					
African American/African Heritage	5 (23)	5 (21)	5 (21)	3 (20)	5 (21)
White – White/Caucasian/European Heritage	17 (77)	19 (79)	19 (79)	12 (80)	19 (79)

A: 744 30 mg current formulation, 824 mg total tablet weight, fasted (reference)

B: 744 30 mg formulation micronized, 208 mg total tablet weight, fasted

C: 744 30 mg formulation unmicronized, 208 mg total tablet weight, fasted

D: 744 30 mg formulation micronized, 208 mg total tablet weight, fed

20. Pharmacokinetic results

Plasma 744 exposure for both new candidate formulations was lower than for the reference formulation. Plasma 744 parameters (AUC(0-∞), Cmax and C24) were 29-36% lower following the test micronized tablet (Treatment B) and 42%-47% lower following the test unmiconized tablet (Treatment C) as compared to the reference tablet. The test micronized formulation was selected for Part B of the study, and food slightly increased but did not have a significant impact on 744 AUC(0-∞) or Cmax.

Summary of Selected Plasma 744 Pharmacokinetic Parameters Following Single Dose Administration^a

Treatment	AUC(0-72) (hr*µg/mL)	AUC(0-∞) (hr*µg/mL)	Cmax (µg/mL)	C24 (µg/mL)	tmax ^b (hr)	t1/2 (hr)
A: 744 30 mg (reference) (Fasted) (N=22)	104 (19) [95.4, 113]	141 (20) [129, 154]	3.70 (23) [3.35, 4.10]	1.64 (20) [1.50, 1.78]	2.00 (1.00-6.00)	37.8 (18) [35.0, 40.9]
B: Micronized 744 30 mg (Fasted) (N=22)	72.0 (29) [63.4, 81.8]	98.8 (33) [85.6, 114]	2.38 (30) [2.09, 2.71]	1.16 (28) [1.03, 1.31]	3.00 (1.00-6.00)	38.4 (18) [35.5, 41.5]
C: Unmicronized 744 30 mg (Fasted) (N=22)	60.3 (41) [50.7, 71.8]	82.0 (42) [68.6, 97.9]	1.98 (40) [1.68, 2.35]	0.94 (43) [0.78, 1.13]	3.00 (1.00-6.00)	36.3 (20) [33.3, 39.6]
B: Micronized 744 30 mg (Fasted) (N=15 subset)	75.7 (23) [66.9, 85.6]	104 (27) [90.3, 121]	2.50 (27) [2.16, 2.90]	1.22 (23) [1.08, 1.38]	3.00 (1.00-6.00)	38.6 (18) [35.0, 42.7]
D: Micronized 744 30 mg (Fed) (N=15)	83.4 (20) [74.6, 93.3]	113 (25) [98.4, 129]	2.71 (16) [2.48, 2.96]	1.36 (22) [1.21, 1.54]	3.03 (2.00-8.00)	37.2 (16) [34.0, 40.6]

Geometric Mean (Cv_b%) [95% CI]

Median (range)

Treatments:

A: 744 30 mg current formulation, 824 mg total tablet weight, fasted (reference)

B: 744 30 mg formulation micronized, 208 mg total tablet weight, fasted

C: 744 30 mg formulation unmiconized, 208 mg total tablet weight, fasted

D: 744 30 mg formulation micronized, 208 mg total tablet weight, fed

Plasma 744 PK Treatment Comparison

Plasma PK Parameter	Ratio of GLS Means (90% CI)		
	Micronized 30 mg fasted vs Reference (B:A) (N=22)	Unmicronized 30 mg fasted vs Reference (C:A) (N=22)	Micronized 30 mg fed vs Micronized fasted (D:B) (N=15 subset)
AUC(0-72) (hr*µg/mL)	0.690 (0.613, 0.777)	0.578 (0.513, 0.651)	1.102 (0.992, 1.224)
AUC(0-∞) (hr*µg/mL)	0.699 (0.622, 0.786)	0.580 (0.516, 0.652)	1.081 (0.978, 1.195)
Cmax (µg/mL)	0.640 (0.563, 0.727)	0.533 (0.469, 0.606)	1.081 (0.958, 1.220)
C24 (µg/mL)	0.707 (0.627, 0.798)	0.573 (0.508, 0.646)	1.117 (1.000, 1.248)
t1/2 (hr)	1.02 (0.973, 1.06)	0.961 (0.921, 1.00)	0.962 (0.921, 1.005)

Treatments:

A: 744 30 mg current formulation, 824 mg total weight, fasted (reference)

B: 744 30 mg formulation micronized, 208 mg total weight, fasted

C: 744 30 mg formulation unmicronized, 208 mg total weight, fasted

D: 744 30 mg formulation micronized, 208 mg total weight, fed

21. Safety results

There were no deaths, no serious adverse events (SAEs), and no significant adverse events (AEs) reported in the study. All AEs were mild in intensity (Grade 1). None of the AEs were related to the investigational product. No subjects were withdrawn due an adverse event. An overview of adverse events is presented in the table below.

Overview of Adverse Events by Treatments					
Preferred Term	Part A (Fasted)			Part B (Fed)	Overall N=24
	A: 744 30 mg (reference) N=22	B: Micronized 744 30 mg N=24	C: Unmicronized 744 30 mg N=24	D: Micronized 744 30 mg N=15	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Any AE	1 (5)	1 (4)	6 (25)	1 (7)	9 (38)
Any AE related to investigational product	0	0	0	0	0
Catheter site pain	0	0	2 (8)	0	2 (8)
Catheter site swelling	1 (5)	0	0	0	1 (4)
Oropharyngeal pain	0	0	0	1 (7)	1 (4)
Burns second degree	0	0	1 (4)	0	1 (4)
Excoriation	0	0	1 (4)	0	1 (4)
Thermal burn	0	0	1 (4)	0	1 (4)
Headache	0	1 (4)	0	0	1 (4)
Dermatitis contact	0	0	1 (4)	0	1 (4)

A: 744 30 mg current formulation, 824 mg total tablet weight, fasted (reference)

B: 744 30 mg formulation micronized, 208 mg total tablet weight, fasted

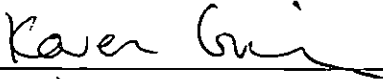
C: 744 30 mg formulation unmicronized, 208 mg total tablet weight, fasted

D: 744 30 mg formulation micronized, 208 mg total tablet weight, fed

No consistent, treatment related or clinically significant changes in hematology, or clinical chemistry results were observed during this study. Vital signs values remained relatively unchanged throughout this study. There were no vital sign abnormalities of potential clinical concern noted. There were no clinically significant electrocardiogram (ECG) abnormalities observed in study.

22. Conclusion (summary)

- Plasma 744 parameters (AUC(0-∞), Cmax and C24) were 29-36% lower following the test micronized tablet (Treatment B) and 42%-47% lower following the test unmicronized tablet (Treatment C) as compared to the reference tablet (Treatment A). Neither new formulation met the criteria for progression into Phase 3.
- Food did not affect 744 PK following administration of the test micronized tablet.

	<ul style="list-style-type: none">• There were no deaths, no serious AEs. No subjects were withdrawn due an adverse event.• All AEs were mild in intensity. None of AEs were related to the investigational product.
Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне випробування - 5
Код дослідження - LA117020

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
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	Двочастинне, одноцентрове, рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження для оцінки відносної біодоступності нових таблетованих форм препарату GSK1265744 у здорових дорослих суб'єктів, дослідження LA117020.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [26 лютого 2014] – [12 липня 2014]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Частина А: 24 фактична кількість: 24 Частина В: заплановано: 15 фактична кількість суб'єктів дослідження: 15
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні:

	<p>Частина А</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити відносну біодоступність двох нових форм таблеток натрієвої солі GSK1265744 (744) по 30 мг порівняно з таблеткою поточної форми натрієвої солі натщесерце. <p>Частина В</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити вплив їжі з помірним вмістом жиру на біодоступність обраної рецептури таблеток <p>Вторинні:</p> <p>Частина А</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити відносну біодоступність двох нових форм таблеток натрієвої солі 744 по 30 мг порівняно з таблеткою поточної форми натрієвої солі натщесерце. Оцінити безпеку та переносимість 744 пацієнтів, які приймали разову дозу 30 мг поточного препарату натрієвої солі натщесерце та двох нових препаратів натрієвої солі. <p>Частина В</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити вплив їжі з помірним вмістом жиру на біодоступність обраної рецептури таблеток. Для подальшої оцінки безпеки та переносимості 744 пацієнтів, які отримували одноразову дозу 30 мг обраного препарату з Частини А. 				
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було розроблено для оцінки пероральної біодоступності 2 нових препаратів GSK1265744 (744) порівняно з референтним препаратом 744 натрієвої солі, що використовувався в дослідженнях фази ІІВ (частина А), а також впливу їжі з помірним вмістом жиру на біодоступність обраного препарату (частина В). У Частині А було рандомізовано 24 учасники, а в Частині Б 15 учасників з Частини А були зараховані за принципом «хто прийшов - той і отримав». У таблиці нижче представлено загальний дизайн дослідження.</p> <table border="1" data-bbox="1014 1465 2065 1490"> <tr> <td data-bbox="1014 1465 1184 1490">Лікування</td> <td data-bbox="1184 1465 1727 1490">Частина А</td> <td data-bbox="1727 1465 1865 1490">Вимивання</td> <td data-bbox="1865 1465 2065 1490">Частина</td> </tr> </table>	Лікування	Частина А	Вимивання	Частина
Лікування	Частина А	Вимивання	Частина		

	N=24						B N = 15
A: Еталонний препарат натще (референтний)	Період 1	Вимивання Щонайменше U днів	Період 2	Вимивання Щонайменше 14 днів	Період 3	До 21 дня	
B: Рецепт 1 натще							
C: Рецепт 2 натще							
Рецепт 1 або 2 після їжі							Період 4

Лікування A = 744 30мг натрієвої солі поточної формуляції, 824 мг загальної маси таблеток (референт)

Лікування B = 744 30 мг мікронізованого препарату, загальна маса таблетки 208 мг, натще

Лікування C = 744 30 мг немікронізованого препарату, загальна маса таблетки 208 мг, натще

У частині А учасники були рандомізовані для отримання 1 з наступних 6 послідовностей: ABC, ACB, BAC, BCA, CAB і CBA. Суб'єкти проходили скринінговий візит протягом 30 днів після прийому першої дози досліджуваного препарату, 3 періоди лікування, розділені 14-денною перервою, та період подальшого спостереження.

Вибір лікарської форми, що використовувалася у Частині В, ґрунтувався на попередніх результатах РК-аналізу Частини А. Рішення про проведення Частини В ґрунтувалося на концентрації через 24 години після прийому дози (C24) за середньоквадратичним геометричним відношенням найменших квадратів (GLS) (середньоквадратичне відношення GLS дорівнювало або було більшим за 0,9 становило 50% або більше ($\text{Prob} [C24 \text{ ratio} \geq 0.9] \geq 50\%$), площі під кривою "концентрація-час" від нульового часу (доза), екстрапольованої до нескінченного часу ($AUC_{0-\infty}$), максимальної концентрації, що спостерігалася (C_{max}), та факторів фармацевтичної розробки. Частина В не проводилася, якщо обидва нових препарати виявилися явно гіршими за поточний препарат. Якщо жодна з таблеток не відповідала критеріям, все одно проводилася частина В, якщо результати 1 з препаратів не відповідали критеріям. Незважаючи на те, що жодна з таблеток не відповідала критеріям, дослідницька група погодилася з тим, що вивчення харчового ефекту 1 з цих препаратів може бути корисним для майбутнього планування. Тому була проведена частина В.

Препарат GSK1265744 30 мг, виготовлений з мікронізованої лікарської речовини GSK1265744B, був обраний для тестування в умовах Fed в частині В.

У Частині В суб'єктам давали їжу з помірним вмістом жиру, після чого вводили одноразову дозу досліджуваного препарату впродовж 30 хвилин після завершення прийому їжі в день 1.

12. Основні критерії включення

У дослідженні брали участь здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років включно, з масою тіла ≥ 50 кг та індексом маси тіла (ІМТ) у межах 18,5-31,0 кг/м² (включно).

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Найменування лікарського засобу:	Лікування в дослідженні		
	GSK1265744 натрієва сіль струмової композиції (обробка А)	GSK1265744 нова рецептура №1 (Лікування В)	GSK1265744 нова рецептура №2 (Лікування С)
Опис лікарської форми:	GSK1265744B (мікронізований) лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, плівкове покриття Opadry, білий OY-S-28876	GSK1265744B (мікронізований) моногідрат лактози, мікрокристалічна целюлоза, повідон, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Opadry II, білий / 85F18422,	GSK1265744B (немікронізований), лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Opadry II, білий / 85F18422,
Лікарська форма:	Таблетка, маса 824 мг 800 мг маса ядра таблетки	Таблетка, вага 208мг 200мг вага ядра таблетки	Таблетка, маса таблетки 208мг 200мг маса ядра таблетки
Сила одиначної дози/рівень дозування:	Дозування таблетки: 30 мг Рівень дози: 1 таблетка		
спосіб застосування/Адміністрування/Тривалість:	Застосовувати перорально		
Вказівки щодо застосування лікарського засобу:	Доза з 240мл води		
Виробник/джерело закупівлі:	GlaxoSmithKline		
Номер серії	132374431	132378373	132378386

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НД
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозі ≤ 2 г/добу було дозволено застосовувати в будь-який час протягом дослідження. Інші супутні лікарські засоби розглядалися в кожному конкретному випадку дослідником після консультації з GSK Medical Monitor (за необхідності).
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p>Первинні:</p> <p>Частини А і В</p> <ul style="list-style-type: none"> Плазма 744 AUC(0-∞), AUC(0-t), C_{max} і C₂₄. <p>Вторинні:</p> <p>Частини А і В</p> <ul style="list-style-type: none"> Плазма 744 t_{1/2}, t_{lag}, t_{max}, %AUC_{ex}, t_{last} і CL/F.
17. Критерії оцінки безпеки	Частина А і В: Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні явища, супутній прийом ліків, клінічні лабораторні скринінги, ЕКГ та оцінку життєво важливих показників.
18. Статистичні методи	<p>Жодна формальна гіпотеза не була перевірена в Частині А або В.</p> <p>Для кожної первинної кінцевої точки Фармакокінетика були побудовані точкові оцінки та відповідні 90% довірчі інтервали для відношення середнього геометричного значення досліджуваного лікування до середнього геометричного значення референтного лікування, $\mu(\text{досліджуване})/\mu(\text{референтне})$.</p> <p>Аналіз безпеки: дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі та узагальнені описово відповідно до стандартів Інтегрованої бібліотеки стандартів даних GSK (IDSL).</p> <p>Фармакокінетичний аналіз: плазмові 744 дані «концентрація-час» були проаналізовані некомпартментними методами за допомогою WinNonlin 5.2 або вище. На основі даних залежності «концентрація-час» у плазмі крові були визначені наступні фармакокінетичні параметри, наскільки це дозволяли дані: площа під кривою «концентрація-час» у плазмі (AUC[0-∞] та AUC[0- t]), C_{max}, C₂₄, уявний період напіввиведення з термінальної фази (t_{1/2}), час затримки всмоктування (t_{lag}), час до C_{max} (t_{max}), відсоток AUC(0-∞), отриманий шляхом</p>

екстраполяції (%AUC_{0-∞}), час останньої вимірюваної концентрації (t_{last}) та уявний кліренс при пероральному застосуванні (CL/F).

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

Кількість учасників	Частина А (натще)			Частина В (після їжі)	Загалом N=24
	A: 744 30 мг (референт) N=22	B: Мікронізований 744 30 мг N=24	C: Немікронізований 744 30 мг N=24	D: Мікронізований 744 30 мг N=15	
Демографічні дані	A: 744 30 мг (референт) N=22	B: Мікронізований 744 30 мг N=24	C: Немікронізований 744 30 мг N=24	D: Мікронізований 744 30 мг N=15	Загалом N=24
Вік (років) [Середнє значення (SD)]	40,3 (12,87)	41,8 (13,29)	41,8 (13,29)	40,0 (13,56)	41,8 (13,29)
Стать [n (%)]					
Жіноча	9 (41)	10 (42)	10 (42)	5(33)	10(42)
Чоловіча	13 (59)	14(58)	14(58)	10(67)	14(58)
BMI (кг/м ²) [Середнє значення (SD)]	26,66 (2,908)	26,77 (2,805)	26,77 (2,805)	26,74 (2,858)	26,77 (2,805)
Зріст (см) [Середнє значення (SD)]	172,71 (10,289)	172,96 (10,619)	172,96 (10,619)	173,60 (10,446)	172,96 (10,619)
Вага (кг) [Середнє значення (SD)]	79,88 (13,741)	80,47 (13,893)	80,47 (13,893)	80,98 (14,325)	80,47 (13,893)
Етнічна приналежність [n (%)]					
Латиноамериканці або латиноамериканці	1 (5)	1 (4)	1 (4)	1 (7)	1 (4)
Не іспаномовні чи латиноамериканці	21 (95)	23(96)	23 (96)	14(93)	23 (96)
Раса [n (%)]					
Афро- американського/африкансь кого походження	5 (23)	5 (21)	5 (21)	3 (20)	5 (21)
Білошкірі - Білошкірі/Європейського походження	17 (77)	19 (79)	19 (79)	12(80)	19(79)

A: 744 Поточний склад 30 мг, загальна маса таблетки натще 824 мг (референт)

B: 744 Препарат 30 мг мікронізований. 208 мг загальної маси таблетки натще

C: 744 30 мг немікронізованого препарату, загальна маса таблетки 208 мг, натще

D: 744 30 мг препарату мікронізованого, загальна маса таблетки 208 мг, вкритого оболонкою

20. Результати ефективності

Експозиція плазми 744 для обох нових препаратів-кандидатів була нижчою, ніж для референтного препарату. Параметри плазми 744 (AUC(0-∞), C₂₄) були на 29-36% нижчими після застосування тестової мікронізованої таблетки (лікування В) та на 42-47% нижчими після застосування тестової немікронізованої таблетки (лікування С) порівняно з референтною таблеткою. Тестовий мікронізований препарат був обраний для частини В дослідження, і їжа дещо збільшила, але не мала значного впливу на 744 AUC(0-∞) або C₂₄.

Резюме окремих фармакокінетичних параметрів 744 у плазмі крові після прийому одноразової дози а

Лікування	AUC(0-72) (год*мкг/мл)	AUC(0-∞) (год*мкг/мл)	C ₂₄ (мкг/мл)	t _{max} ^b (год)	t _{1/2} (год)
A: 744 30 мг (референт) (натще) (N=22)	104 (19) [95,4, 113]	141 (20) [129, 154]	3,70 (23) [3,35, 4,10]	2,00 (1,00-6,00)	37,8 (18) [35,0, 40,9]
B: Мікронізований 744 30 мг (натще) (N=22)	72,0 (29) [63,4, 81,8]	98,8 (33) [85,6, 114]	2,38 (30) [2,09, 2,71]	3,00 (1,00-6,00)	38,4 (18) [35,5, 41,51]
C: Немікронізований 744 30 мг (натще) (N=22)	60,3 (41) [50,7, 71,8]	82,0 (42) [68,6, 97,9]	1,98 (40) [1,68, 2,35]	3,00 (1,00-6,00)	36,3 (20) [33,3, 39,6]
B: Мікронізований 744 30 мг (натще) (N=15 підгрупа)	75,7 (23) [66,9, 85,6]	104 (27) [90,3, 121]	2,50 (27) [2,16, 2,90]	3,00 (1,00-6,00)	38,6 (18) [35,0, 42,7]
D Мікронізований 744 30 мг (після їжі) (N=15)	83,4 (20) [74,6, 93,3]	113 (25) [98,4, 129]	2,71 (16) [2,48, 2,961]	3,03 (2,00-8,00)	37,2 (16) [34,0, 40,6]

Середнє геометричне (C_{vb}%) [95% CI]

Медіана (діапазон)

Лікування:

A 744 поточний склад 30 мг, загальна маса таблетки 824 мг, натщесерце (референт) 3 744 мікронізований склад 30 мг, загальна маса таблетки 208 мг, натщесерце

C: 744 30 мг немікронізованого препарату, загальна маса таблетки 208 мг, натще

D: 744 Макронізований препарат 30 мг, загальна маса таблетки 208 мг після їжі

Порівняння лікування плазмою 744 РК

Plasma PK Параметр	Співвідношення середніх значень узагальненим методом найменших квадратів (90 % CI)		
	Мікронізований 30 мг натщесерце у порівнянні з референтним препаратом (B: A) (N=22)	Немікронізований 30 мг натще проти референтної групи (C: A) (N=22)	Мікронізований 30 мг натще та мікронізований натще (D: B) (підгрупа N=15)
AUC(0-72) (год*мкг/мл)	0,690 (0,613,0,777)	0,578 (0,513,0,651)	1,102 (0,992,1,224)
AUC(0-∞) (год*мкг/мл)	0,699 (0,622,0,786)	0,580 (0,516,0,652)	1,081 (0,978,1,195)
Сmax (мкг/мл)	0,640 (0,563,0,727)	0,533 (0,469,0,606)	1,081 (0,958,1,220)
C24 (мкг/мл)	0,707 (0,627,0,798)	0,573 (0,508,0,646)	1,117 (1,000,1,248)
t1/2 (год)	1,02 (0,973,1,06)	0,961 (0,921,1,00)	0,962 (0,921,1,005)

Лікування:

Поточний склад 744 30 мг. 824 мг загальної ваги натще (референс)

B: 744 Мікронізований препарат 30 мг, загальна маса 208 мг, натще

C: 744 30 мг немікронізованого препарату, загальна маса 208 мг, натще

D: 744 30 мг препарат мікронізований 208 мг загальна маса, після їжі

21. Результати безпеки

У дослідженні не було зареєстровано жодного випадку смерті, жодного серйозного побічного явища (СПЯ) та жодної значної побічної реакції (ПР). Усі ПР були слабкими за інтенсивністю (клас 1). Жодна з ПР не була пов'язана з досліджуваним продуктом. Жодного досліджуваного не було вилучено через ПР. Огляд ПР представлено в таблиці нижче.

Огляд небажаних явищ за видами лікування

Бажаний термін	Частина А (натще)			Частина В (після їжі)	Загалом N=24
	A: 744 30 мг (референт) N=22	B: Мікронізований 744 30 мг n=24	C: Немікронізований 744 30 мг N=24	D: Мікронізований 744 30 мг N=15	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Будь-яка ПР	1 (5)	1 (4)	6 (25)	1 (7)	9 (38)
Будь-яка ПР, пов'язана з	0	0	0	0	0

досліджуваним продуктом					
Біль у місці введення катетера	0	0	2 (8)	0	2 (8)
Набряк місця введення катетера	1 (5)	0	0	0	1 (4)
Орофарингеальний біль	0	0	0	1 (7)	1 (4)
Опіки другого ступеня	0	0	1 (4)	0	1 (4)
Екскоріація	0	0	1 (4)	0	1 (4)
Термічні опіки	0	0	1 (4)	0	1 (4)
Головний біль	0	1 (4)	0	0	1 (4)
Контактний дерматит	0	0	1 (4)	0	1 (4)

A: 744 30 мг поточна форма випуску, 824 мг загальна маса таблетки натще (референт)

B: 744 30 мг формулатону мікронізованого 208 мг загальна маса таблетки, натще

C: 744 30 мг немікронізованого препарату, загальна маса таблетки 208 мг, натще

D: 744 30 мг препарату мікронізованого, загальна маса таблетки 208 мг, вкритого оболонкою

Під час цього дослідження не спостерігалось стійких пов'язаних з лікуванням або клінічно значущих змін у гематологічних або клініко-хімічних показниках. Показники життєво важливих функцій залишалися відносно незмінними протягом усього дослідження. Відхилень у життєво важливих показниках, які могли б викликати клінічне занепокоєння, не виявлено. Під час дослідження не спостерігалось клінічно значущих відхилень на електрокардіограмі (ЕКГ).

22. Висновок (заключення)

- Параметри плазми 744 (AUC(0-∞), C_{max} та C₂₄) були на 29-36% нижчими після застосування тестової мікронізованої таблетки (лікування B) та на 42-47% нижчими після застосування тестової немікронізованої таблетки (лікування C) порівняно з референтною таблеткою (Лікування A). Жоден з нових препаратів не відповідав критеріям для переходу до Фази 3.
- Їжа не впливала на 744 PK після прийому тестової мікронізованої таблетки.
- Жодних смертельних випадків, жодної серйозної побічної реакції виявлено не було. Жодного досліджуваного не було вилучено через

	<p>ПР.</p> <ul style="list-style-type: none">Усі ПР були легкими за інтенсивністю. Жодна з ПР не була пов'язана з досліджуваним продуктом.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 6
Study ID-205712

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓ yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Phase I, single-center, open label, fixed-sequence cross-over study to evaluate the effect of rifabutin on the pharmacokinetics of oral cabotegravir in healthy subjects, Study 205712.
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [06June2017] – [07September2017]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	UK
9. Number of trial subjects	planned: 15 actual: 12
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> To compare steady state Cabotegravir (CAB) exposure following 30 mg oral dose once daily with and without Rifabutin (RBT) 300 mg once daily

Secondary:

- To describe the pharmacokinetics (PK) of CAB 30 mg oral dose once daily administered alone and with RBT
- To assess the safety and tolerability of CAB 30 mg oral dose administered alone and in combination with RBT 300 mg oral dose once daily

11. Clinical trial design

This was a phase 1, single-center, open-label, fixed-sequence, 2-period crossover study conducted in healthy adults to evaluate the effect of Rifabutin (RBT) on the pharmacokinetics (PK) of oral Cabotegravir (CAB) 30 mg. This study took place in 2 treatment periods and a follow-up period. All subjects underwent a screening visit within 30 days from the first dose of study drug. The overall study duration was planned for approximately 10 weeks (4 weeks screening; 2 weeks for treatment Period 1; 2 weeks for treatment Period 2; and 2 weeks follow-up period).

Period 1: CAB 30 mg once daily × 14 days (Treatment A)

Period 2: RBT 300 mg once daily + CAB 30 mg once daily × 14 days (Treatment B)

Study Design

Subjects	Screening Period	Period 1 Days 1 – 14	Period 2 Days 15 – 28	Follow-up
N=15	Within 30 Days of Day 1	Treatment A	Treatment B	~10-14 days after last dose of CAB

Treatment A = CAB 30 mg once daily × 14 days

Treatment B = RBT 300 mg once daily + CAB 30 mg once daily × 14 days

12. Main inclusion criteria

Healthy males and females aged between 18 to 65 years inclusive, with body weight ≥50 kg and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m² (inclusive) were enrolled in this study.

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Cabotegravir Tablets, Tablet strength = 30 mg, Dose level = 30 mg, administered orally, Batch Number: R748902
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	MYCOBUTIN Capsules (rifabutin capsules), Capsule strength = 150 mg, Dose level = 300 mg, administered orally, Batch Number: 878DF (Locally Sourced)
15. Concomitant therapy	Permitted medication: Acetaminophen/paracetamol, at doses of ≤ 2 grams/day was permitted for use any time during the study. Other concomitant medications were considered on a case by case basis by the investigator in consultation with the GSK Medical Monitor (if required).
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma CAB AUC(0-τ), Cmax. <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma CAB Cτ, tmax, t1/2, CL/F.
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events, concurrent medication, clinical laboratory screens, electrocardiogram (ECG), and vital signs assessments.
18. Statistical methods	<p>Sample Size Justification</p> <p>The sample size of 15 was chosen to obtain 12 evaluable subjects, based on an expected withdrawal rate of approximately 20% and the within-subject variability of CAB, to address the objectives of the study. Based on a within-subject coefficient of variation (CVw) of 11.4% and a sample size of 12 evaluable subjects, it was estimated that the half width of the 90% CI for the treatment difference on log-scale would be within 8.3% of the point estimate for AUC(0-τ) and Cmax.</p>

Analysis population

Safety Population: All subjects who were enrolled in the study and received at least 1 dose of the study drug were included in the Safety Population. This population was used for the safety analyses, as well as for summarization of baseline/demographic characteristics.

Pharmacokinetic Concentration Population: The CAB PK Concentration Population included all subjects in the study who underwent plasma PK sampling and had at least 1 evaluable PK assay results. CAB assay results from samples collected from a subject with emesis occurring within 4 h of the dose was not considered to be evaluable. This population was used for the concentration listing.

Pharmacokinetic Parameter Population: The CAB PK Parameter Population included subjects who had valid CAB PK parameter estimates. This population was used for plotting the individual concentration-time data.

Pharmacokinetic Summary Population: The CAB PK Summary Population included subjects who had valid CAB PK parameter estimates from both periods. This population was used for the concentration and PK parameters summary figures and tables and for the statistical analysis of PK parameter data.

Safety Analyses

No formal hypothesis was tested. Safety data were presented in tabular and/or graphical format and summarized descriptively according to GSK's Integrated Data Standards Library (IDSL) standards.

Pharmacokinetic Analyses

Plasma CAB concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods with WinNonlin (Phoenix) 6.3. Calculations were

based on the actual sampling times recorded during the study and based on nominal sampling times. From the plasma concentration-time data, the following pharmacokinetic parameters were determined, as data permitted: maximum observed plasma concentration (C_{max}), time to C_{max} (t_{max}), concentration at the end of the dosing interval (C_{τ}), apparent terminal phase half-life ($t_{1/2}$), area under the concentration-time curve over 1 dosing interval [$AUC(0-\tau)$], and apparent oral clearance (CL/F).

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Demographics	CAB 30 mg (N=15)	RBT 300 mg + CAB 30 mg (N=14)
Age in Years [Mean (SD)]	43.7 (10.51)	44.4 (10.46)
Sex [n (%)]		
Male	15 (100)	14 (100)
BMI (kg/m^2) [Mean (SD)]	26.32 (3.120)	26.60 (3.040)
Height (cm) [Mean (SD)]	178.20 (7.262)	178.57 (7.387)
Weight (kg) [Mean (SD)]	83.78 (12.310)	84.96 (11.850)
Ethnicity [n (%)]		
Not Hispanic or Latino	15 (100)	14 (100)
Race [n (%)]		
Asian - Central/South Asian Heritage	1 (7)	1 (7)
White - White/Caucasian/European	14 (93)	13 (93)

20. Pharmacokinetic results

CAB was readily absorbed with median t_{max} values of 3 hours when administered alone and 2.5 hours when administered with RBT. Inter-subject variability was low to moderate with %CV_b ranging from 24.3% to 36.3%. CAB CL/F was higher following repeat-dose co-administration with RBT, resulting in reductions in CAB $AUC(0-\tau)$, C_{max} , and C_{τ} as compared to CAB alone. Plasma $t_{1/2}$ was not estimated for either period due to limited PK sampling in the terminal phase.

Summary of Derived Plasma Cabotegravir Pharmacokinetic Parameters

Treatment	AUC(0-τ) ¹ (h·µg/mL)	C _{max} ¹ (µg/mL)	t _{max} ² (h)	C _τ ¹ (µg/mL)	CL/F ¹ (L/h)
CAB (n=12)	104 (87.1, 124) [28.3]	6.36 (5.45, 7.42) [24.7]	3.00 (1.00, 4.00)	3.36 (2.72, 4.15) [34.3]	0.289 (0.242, 0.344) [28.3]
RBT + CAB (n=12)	81.7 (67.9, 98.4) [29.9]	5.25 (4.51, 6.11) [24.3]	2.50 (1.00, 4.00)	2.48 (1.98, 3.10) [36.3]	0.367 (0.305, 0.442) [29.9]

¹Geometric mean (95% CI) [CV%]

²Median (range)

CAB: 30 mg once daily × 14 days

RBT + CAB: RBT 300 mg once daily + CAB 30 mg once daily × 14 days

RBT increased CAB oral clearance by 27% and reduced CAB AUC(0-τ), C_{max}, and C_τ by 21%, 17%, and 26%, respectively. The median C_τ observed 24 h following the final dose in Period 1 was the same as the median Day 14 pre-dose concentration, and the median C_τ observed 24 h following the final dose in Period 2 was similar to the median pre-dose concentrations observed on Days 26 and 27.

Summary of Statistical Analysis of Cabotegravir AUC (0-tau) and C_{max} (PK Summary Population)

CAB PK Parameter	Treatment Comparison: RBT + CAB vs. CAB (GLSM ratio, 90% CI)
AUC(0-τ)	0.786 (0.743, 0.831)
C _{max}	0.825 (0.761, 0.895)
C _τ	0.738 (0.702, 0.776)
CL/F	1.272 (1.204, 1.345)

CAB: 30 mg once daily × 14 days

RBT + CAB: RBT 300 mg once daily + CAB 30 mg once daily × 14 days

21. Safety results

Summary of All Adverse Events (Safety Population)

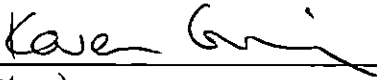
All Adverse Events by Preferred Term n (%)	In Treatment Phase		Follow-up Phase (N=15)
	CAB 30 mg (N=15)	RBT 300 mg + CAB 30 mg (N=14)	
Subjects with any AE(s), n (%)	1 (7)	7 (50)	6 (40)
Subjects with any drug-related AE(s), n (%)	0	1 (7)	2 (13)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (7)	2 (13)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (7)	0	1 (7)
Body temperature increased	0	1 (7)	0
Contusion	1 (7)	0	0
Skin abrasion	0	1 (7)	0
Leukopenia	0	1 (7)	0
Neutropenia	0	1 (7)	1 (7)
Pyrexia	0	1 (7)	2 (13)
Viral Infection	0	1 (7)	0
Musculoskeletal stiffness	0	1 (7)	0
Headache	0	1 (7)	0
Hyperkeratosis	0	1 (7)	0
Contact dermatitis	0	0	1 (7)
Food poisoning	0	0	1 (7)
Feeling of body temperature change	0	0	1 (7)
Lethargy	0	0	1 (7)
Cough	0	0	1 (7)
Phosphokinase increase	0	0	1 (7)
Lymphopenia	0	0	1 (7)

CAB 30 mg once daily × 14 days

RBT 300 mg once daily + CAB 30 mg once daily × 14 days

There were no fatal events reported in this study.

There was 1 non-fatal serious adverse event (SAE) of elevated ALT level reported in the RBT 300 mg + CAB 30 mg co-administration treatment period. ALT levels were elevated to 86 IU/L on Day 21 (on-treatment phase; higher than normal), which fluctuated until 3 weeks after dosing had ceased, when a peak ALT elevation of 417 (Grade 3) was reported. The SAE was considered to be related to the study medication by the investigator. The SAE resolved 65 days after the first dose of study

	<p>medication.</p> <p>No clinically significant abnormal changes in vital signs or ECG values were reported in the study.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CAB CL/F was higher by 27% following repeat-dose co-administration with RBT, resulting in reductions in CAB AUC(0-τ), C_{max}, and C_{τ} by 21%, 17%, and 26%, respectively, as compared to CAB alone. • The moderate reduction in plasma CAB exposure by RBT is not considered clinically relevant following oral CAB administration, as concentrations remained above levels associated with durable suppression of HIV infection in Phase 2 studies. • No new safety signals were detected during the study. Cabotegravir was generally tolerated when administered alone or in combination with Rifabutin.
<p>Applicant (registration certificate holder)</p>	<p style="text-align: center;"></p> <p>(signature)</p> <p>Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне дослідження - 6
Дослідження ID-205712

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
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	Фаза I, одноцентрове, відкрите, перехресне дослідження з фіксованою послідовністю для оцінки впливу рифабутину на фармакокінетику перорального каботегравіру у здорових добровольців, дослідження 205712.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [06 червня 2017] – [07 вересня 2017]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 15 фактична кількість суб'єктів дослідження: 12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні: <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти стаціонарну експозицію каботегравіру (СAB) після прийому 30 мг перорально один раз на добу з рифабутином (RBT) 300 мг один раз на добу та без нього

Звіт про клінічне випробування - 6
Дослідження ID-205712

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priority Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
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	Фаза I, одноцентрове, відкрите, перехресне дослідження з фіксованою послідовністю для оцінки впливу рифабутину на фармакокінетику перорального каботегравіру у здорових добровольців, дослідження 205712.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [06 червня 2017] – [07 вересня 2017]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 15 фактична кількість суб'єктів дослідження: 12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні: <ul style="list-style-type: none"> Порівняти стаціонарну експозицію каботегравіру (СAB) після прийому 30 мг перорально один раз на добу з рифабутином (RBT) 300 мг один раз на добу та без нього

	<p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Описати фармакокінетику (PK) пероральної дози САВ 30 мг один раз на добу, що застосовується окремо та разом з RBT • Оцінити безпеку та переносимість пероральної дози САВ 30 мг, що застосовується окремо та в комбінації з пероральною дозою RBT 300 мг один раз на добу 										
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було одноцентрове, відкрите, відкрите, з фіксованою послідовністю, 2-періодне перехресне дослідження фази 1 за участю здорових дорослих для оцінки впливу рифабутину (RBT) на фармакокінетику (PK) перорального каботегравіру (САВ) 30 мг. Дослідження включало 2 періоди лікування та період спостереження. Всі учасники пройшли скринінговий візит протягом 30 днів після прийому першої дози досліджуваного препарату. Загальна тривалість дослідження була запланована приблизно на 10 тижнів (4 тижні скринінгу; 2 тижні лікування в період 1; 2 тижні лікування в період 2; і 2 тижні періоду спостереження).</p> <p>Період 1: САВ 30 мг один раз на добу × 14 днів (лікування А)</p> <p>Період 2: RBT 300 мг один раз на добу + САВ 30 мг один раз на добу × 14 днів (лікування В)</p> <p>Дизайн дослідження</p> <table border="1" data-bbox="1019 1005 1982 1181"> <thead> <tr> <th>Учасники</th> <th>Період скринінгу</th> <th>Період 1 Дні 1 -14</th> <th>Період 2 Дні 15-28</th> <th>Подальше спостереження</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N = 15</td> <td>Протягом 30 днів після Дня 1</td> <td>Лікування А</td> <td>Лікування В</td> <td>~10-14 днів після останньої дози САВ</td> </tr> </tbody> </table> <p>Лікування А = САВ 30 мг один раз на добу x 14 днів Лікування В = RBT 300 мг один раз на добу + САВ 30 мг один раз на добу x 14 днів</p>	Учасники	Період скринінгу	Період 1 Дні 1 -14	Період 2 Дні 15-28	Подальше спостереження	N = 15	Протягом 30 днів після Дня 1	Лікування А	Лікування В	~10-14 днів після останньої дози САВ
Учасники	Період скринінгу	Період 1 Дні 1 -14	Період 2 Дні 15-28	Подальше спостереження							
N = 15	Протягом 30 днів після Дня 1	Лікування А	Лікування В	~10-14 днів після останньої дози САВ							
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У дослідженні брали участь здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років включно, з масою тіла ≥ 50 кг та індексом маси тіла (ІМТ) у межах 18,5-31,0 кг/м² (включно).</p>										
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Таблетки каботегравіру, розмір таблетки = 30 мг, дозування = 30 мг, для перорального застосування, номер серії: R748902</p>										

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	MYCOBUTIN Капсули (капсули з рифабутином), Міцність капсули = 150 мг, дозування = 300 мг, для перорального застосування, Номер серії: 878DF (місцеві джерела)
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен/парацетамол у дозах ≤ 2 г/добу було дозволено застосовувати в будь-який час протягом дослідження. Інші супутні лікарські засоби розглядалися в кожному конкретному випадку дослідником після консультації з GSK Medical Monitor (за необхідності).
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Плазма САВ AUC(0-t), C_{max}. <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma САВ C_t, t_{max}, t_{1/2}, CL/F.
17. Критерії оцінки безпеки	Параметри безпеки та переносимості, включали небажані явища, супутній прийом ліків, клінічні лабораторні аналізи, електрокардіограму (ЕКГ), та оцінку життєво важливих показників.
18. Статистичні методи	<p>Обґрунтування розміру вибірки</p> <p>Розмір вибірки в 15 осіб був обраний таким чином, щоб отримати 12 суб'єктів, яких можна було б оцінити, виходячи з очікуваного рівня абстиненції приблизно 20% і варіабельності САВ в межах суб'єкта, що відповідає цілям дослідження. На основі внутрішньосуб'єктного коефіцієнта варіації (CV_w) 11,4% та розміру вибірки з 12 оцінюваних осіб було підраховано, що половина ширини 90% СІ для різниці в лікуванні за логарифмічною шкалою буде в межах 8,3% від точкової оцінки для AUC(0-t) та C_{max}.</p> <p>Аналіз населення</p>

Вибірка для оцінки безпеки: Всі суб'єкти, які були включені в дослідження і отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату, були включені в Популяцію безпеки. Ця популяція була використана для аналізу безпеки, а також для узагальнення вихідних/демографічних характеристик.

Фармакокінетика Концентрація в популяції: Популяція визначення концентрації РК САВ включала всіх учасників дослідження, які пройшли процедуру забору зразків плазми крові та мали принаймні 1 оцінюваний результат аналізу на РК. Результати аналізу САВ у зразках, відібраних у суб'єкта з блювотою, що виникла протягом 4 годин після прийому дози, не вважалися такими, що підлягають оцінюванню. Ця популяція була використана для складання переліку концентрацій.

Популяція фармакокінетичних параметрів: Популяція параметрів САВ РК включала суб'єктів, які мали достовірні оцінки параметрів САВ РК. Ця популяція була використана для побудови графіків залежності концентрації від часу.

Фармакокінетична характеристика популяції: Зведена популяція САВ РК включала суб'єктів, які мали достовірні оцінки параметрів САВ РК за обидва періоди. Ця популяція була використана для зведених рисунків і таблиць концентрацій і параметрів РК, а також для статистичного аналізу даних параметрів РК.

Аналіз безпеки

Не вивчалась жодна формальна гіпотеза. Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі та узагальнені в описовій формі відповідно до стандартів Інтегрованої бібліотеки стандартів даних GSK (IDSL).

Фармакокінетичні аналізи

Дані про концентрацію-час САВ у плазмі крові аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin (Phoenix) 6.3. Розрахунки базувалися на фактичному часі вибірки, зафіксованому під час дослідження, та на номінальному часі вибірки. На основі даних про концентрацію-час у плазмі визначали такі фармакокінетичні параметри,

	наскільки це дозволяли дані: максимальна концентрація у плазмі (C _{max}), час до C _{max} (t _{max}), концентрація в кінці інтервалу дозування (C _t), уявний період напіввиведення з термінальної фази (t _{1/2}), площа під кривою "концентрація-час" протягом 1 інтервалу дозування [AUC(0-τ)] та уявний кліренс при пероральному прийомі (CL/F).		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Демографічні дані	CAB 30 мг (N=15)	RBT 300 мг + CAB 30 мг (N=14)
	Вік (років) [Середнє значення (SD)]	437 (10,51)	44,4 (10,46)
	Стать [n (%)]		
	Чоловіча	15 (100)	14 (100)
	ВМІ (кг/м ²) [Середнє значення (SD)]	26,32 (3,120)	26,60 (3,040)
	Зріст (см) [Середнє значення (SD)]	178,20 (7,262)	178,57 (7,387)
	Вага (кг) [Середнє значення (SD)]	83,78 (12,310)	84,96 (11,850)
	Етнічна приналежність [n (%)]		
	Не іспаномовні чи латиноамериканці	15 (100)	14 (100)
	Раса [n (%)]		
	Азіатського походження	1 (7)	1 (7)
	Центральна / Південна Азія		
	Білошкірі/європейського	14 (93)	13 (93)
20. Результати ефективності	<p>CAB легко всмоктувався з медіаною t_{max} 3 години при застосуванні окремо та 2,5 години при застосуванні з RBT. Міжсуб'єктна варіабельність була від низької до помірної з %CV_b в діапазоні від 24,3% до 36,3%. CAB CL/F була вищою після сумісного застосування повторної дози з RBT, що призводило до зниження AUC(0-τ), C_{max} та C_t CAB порівняно з прийомом тільки CAB. Плазмовий t_{1/2} не оцінювали для обох періодів через обмеженість відбору зразків РК у термінальній фазі.</p> <p>Резюме похідних фармакокінетичних параметрів каботегравіру в плазмі крові</p>		

Лікування	AUC(0-τ) ¹ (год*мкг/мл)	C _{max} ¹ (мкг/мл)	t _{max} ² (год)	C _t ¹ (мкг/мл)	CL/F ¹ (Л/год)
CAB (n=12)	104 (87,1, 124) [28,3]	6,36 (5,45, 7,42) [24,7]	3,00 (1,00,4, 00)	3,36 (2,72,4, 15) [34,3]	0,289 (0,242,0, 344) [28,3]
RBT + CAB (n=12)	81,7 (67,9, 98,4) [29,9]	5,25 (4,51,6, 11) [24,3]	2,50 (1,00,4, 00)	2,48 (1,98,3, 10) [36,3]	0,367 (0,305,0, 442) [29,9]

¹ Середнє геометричне(95% CI)

[CVb%]

Медіана (діапазон)

CAB: 30 мг один раз на добу x 14 днів

RBT + CAB: RBT 300 мг один раз на день + CAB 30 мг один раз на день x 14 днів

RBT збільшувала пероральний кліренс CAB на 27% і знижувала AUC(0-τ), C_{max} і C_t CAB на 21%, 17% і 26% відповідно. Медіана C_t, що спостерігалася через 24 години після прийому останньої дози у періоді 1, була такою ж, як і медіана концентрації перед прийомом дози на 14-й день, а медіана C_t, що спостерігалася через 24 години після прийому останньої дози у періоді 2, була подібною до медіани концентрації перед прийомом дози, що спостерігалася на 26-й і 27-й дні.

Підсумки статистичного аналізу AUC (0-tau) та C_{max} каботегравіру (узагальнена популяція РК)

Параметри CAB РК	Група лікування Порівняння: RBT + CAB проти CAB (Співвідношення GLSM. 90% CI)
AUC(0-τ)	0,786 (0 743,0. 831)
C _{max}	0,825 (0,761, 0,895)
C _t	0,738 (0,702, 0,776)
CL/F	1,272 (1 204,1. 345)

CAB: 30 мг один раз на добу x 14 днів

RBT + CAB: RBT 300 мг один раз на день + CAB 30 мг один раз на день x 14 днів

21. Результати безпеки

Зведення всіх побічних реакцій (безпечна популяція)

Усі побічні реакції за бажаним терміном	На стадії лікування	Фаза
---	---------------------	------

n(%)	CAB 30 мг (N=15)	RBT 300 мг + CAB 30 мг (N=14)	подальшого спостереження (N=15)
Суб'єкти з будь-якими АЕ, n (%)	1(7)	7 (50)	6 (40)
Суб'єкти з будь-якими пов'язаними з прийомом лікарських засобів ПР, n (%)	0	1(7)	2 (13)
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	0	1(7)	2 (13)
Креатинфосфокіназа крові підвищена	1(7)	0	1(7)
Підвищення температури тіла	0	1(7)	0
Контузія	1(7)	0	0
Подряпини на шкірі	0	1(7)	0
Лейкопенія	0	1(7)	0
Нейтропенія	0	1(7)	1 (7)
Пірексія	0	1(7)	2 (13)
Вірусна інфекція	0	1(7)	0
Ригідність опорно-рухового апарату	0	1(7)	0
Головний біль	0	1(7)	0
Гіперкератоз	0	1(7)	0
Контактний дерматит	0	0	1(7)
Харчове отруєння	0	0	1(7)
Відчуття зміни температури тіла	0	0	1(7)
Млявість	0	0	1(7)
Кашель	0	0	1(7)
Підвищення фосфокінази	0	0	1(7)
Лімфопенія	0	0	1(7)

CAB 30 мг 1 раз на день x 14 днів

RBT 300 мг один раз на день + CAB 30 мг один раз на день x 14 днів

У цьому дослідженні не було зареєстровано жодного летального випадку.

Повідомлялося про 1 нелетальне серйозне побічне явище (СПЯ), пов'язане з підвищенням рівня АЛТ, у період лікування при сумісному застосуванні RBT 300 мг + CAB 30 мг. Рівень АЛТ був підвищений до 86 МО/л на 21-й день (фаза лікування; вище норми), який коливався до 3 тижнів після припинення прийому препарату, коли було зареєстровано пікове підвищення рівня АЛТ до 417 (ступінь 3). Дослідник вважав, що СПЯ пов'язана з досліджуваним лікарським засобом. СПЯ минає через 65 днів після прийому першої дози досліджуваного препарату.

У дослідженні не було зареєстровано жодних клінічно значущих аномальних змін життєво важливих показників або показників ЕКГ.

22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • САВ CL/F була вищою на 27% після сумісного застосування повторної дози з RVT, що призводило до зниження AUC(0-τ), C_{max} та C_t САВ на 21%, 17% та 26%, відповідно, порівняно з прийомом тільки САВ. • Помірне зниження експозиції САВ у плазмі крові за допомогою RVT не вважається клінічно значущим після перорального прийому САВ, оскільки концентрації залишалися вищими за рівні, пов'язані зі стійким пригніченням ВІЛ-інфекції в дослідженнях фази 2. • Під час дослідження не було виявлено жодних нових сигналів безпеки. Каботегравір загалом добре переносився при застосуванні як окремо, так і в комбінації з рифабутином.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 7
Study ID- ITZ111839

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓ yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase I, open label crossover study to evaluate the effect of etravirine on GSK1265744 pharmacokinetics in healthy adult subjects, Study ITZ111839.
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [29July2009] – [28September2009]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	Texas, USA
9. Number of trial subjects	planned: 12 actual: 12
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> To compare steady-state plasma GSK1265744 pharmacokinetics (PK) following administration of GSK1265744 30 mg every 24 hours (q24h) with and without etravirine (ETV) 200 mg every 12 hours (q12h).

Secondary:

- To assess the safety and tolerability of repeat dose co-administration of GSK1265744 30 mg q24h with and without ETV 200 mg q12h.
- To assess the steady state plasma ETV PK following co-administration of GSK1265744 30 mg q24h and ETV 200 mg q12h.

11. Clinical trial design

This was a single-center, open-label, two-period, single-sequence cross over study in healthy adult subjects. A total of approximately 12 healthy subjects were enrolled to provide data from at least 10 evaluable subjects. Subjects had a screening visit within 30 days prior to the first dose of study drug, 2 treatment periods, and a follow-up visit 7-14 days after the last dose of study drug. There was no washout between treatment periods.

Cohort	Sample Size	Period 1; Days 1-10	Period 2; Days 1-14
1	12	Treatment A ¹	Treatment B ²

1. Treatment A = GSK1265744 30mg q24h x 10 days
2. Treatment B = ETV 200mg q12h + GSK1265744 30mg q24h x 14 days

Period 1. Subjects received GSK1265744 30 mg q24h (Treatment A) from Day 1 to Day 10. All doses were administered following a moderate fat meal. Subjects were housed in the unit for the entire duration of the period. Serial PK sampling was performed on Day 10.

Period 2. Day 1 of Period 2 was the day after Day 10 of Period 1. Subjects received GSK1265744 30 mg q24h and ETV 200 mg q12h (Treatment B) from Day 1 to Day 14. GSK1265744 was dosed in the morning. The morning ETV dose was given together with the GSK1265744 dose while the evening ETV dose was given 12 hours later. All doses were administered following a moderate fat meal. The first dose of Treatment B was given after Period 1 Day 10 24h PK sample had been collected.

	<p>Subjects were housed in the unit for the entire duration of the period. Pre-dose PK concentrations were drawn in the morning on Days 8, 11, 12 and 13 and serial PK sampling on Day 14. On Day 14, the evening ETV dose was given immediately after the 12h PK sample was collected. Subjects were discharged on the morning of Day 15 and instructed to return for the follow-up visit.</p> <p>Follow-up. A follow-up visit was conducted within 7-14 days after the last dose of study drug.</p>
12. Main inclusion criteria	Healthy male or female subjects between 18 and 50 years of age, with body weight ≥ 50 kg for men and ≥ 45 kg for women, and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m ² (inclusive).
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	GSK1265744, Tablet strength = 5 mg, Dose level = 30 mg, administered orally, Batch number - 091215458
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Etravirine, Tablet strength = 100 mg, Dose level = 200 mg, administered orally, commercially available.
15. Concomitant therapy	Permitted Medication: Acetaminophen, at doses of ≤ 2 grams/day was permitted. Other concomitant medication may have been considered on a case by case basis by the GSK Medical Monitor.
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>The primary endpoint of the study was plasma GSK1265744 steady-state AUC(0-τ), C_{max}, C_{τ}, C_{min}, t_{1/2}, and t_{max} following administration of GSK1265744 30 mg q24 h for 10 days and following co-administration of GSK1265744 30 mg q24 h with ETV 200 mg q12 h for 14 days.</p>
17. Criteria for evaluation safety	The secondary endpoints of the study were safety and tolerability parameters, including adverse events (AEs), concurrent medication, clinical laboratory, electrocardiograms (ECGs), and vital signs

	<p>assessments, and plasma ETV steady state PK parameters, including AUC(0-τ), C_{max}, and C_{min} following co-administration of GSK1265744 30 mg q24 h and ETV 200 mg q12 h.</p>
18. Statistical methods	<p>GSK1265744 PK: The statistical analysis was performed on the log-transformed PK parameters, AUC(0-τ), C₀, C_{τ}, C_{max}, and C_{min}.</p> <p>Analysis of variance (ANOVA) was performed using SAS Mixed Linear Models procedure to assess the effect of ETV on GSK1265744. Subject was fitted as a random effect and treatment was fitted as a fixed effect in the model. The ratio of GLS means and associated 90% confidence intervals (CIs) were estimated for the PK parameters of interest.</p> <p>GSK1265744 given alone in Period 1 was considered as reference treatment and GSK1265744 co-administered with ETV in Period 2 was considered as test treatment.</p> <p>Steady State Assessment: Plasma GSK1265744 pre-morning dose concentration values (C₀) obtained in the morning on Days 8, 11, 12, 13, and 14 of Period 2 were plotted versus day by treatment. An ANOVA with terms for subject as a random effect and day as a fixed effect was performed on the loge-transformed C₀. Day was treated as a continuous variable in the model. Achievement of plasma GSK1265744 steady state was assessed calculating the point estimate and 90% CI of the slope of the linear regression of Days 8 to 14 C₀ versus Day by treatment. To claim that steady state was reached, the pre-dose concentration slope estimate was close to zero or the 90% CI for the slope estimate included zero. The same analysis was performed with the Days 11 to 14, and Days 12 to 14 C₀ data.</p>

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Demographics	
Age in Years, Mean (standard deviation [SD])	30.7 (6.57)
Median (Range)	29.0 (23, 48)
Sex, n (%)	
Male:	12 (100%)
BMI (kg/m ²), Mean (SD)	26.1 (2.50)
Height (cm), Mean (SD)	176.6 (5.52)
Weight (kg), Mean (SD)	81.18 (8.161)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino:	7 (58%)
Not Hispanic or Latino:	5 (42%)
Race, n (%)	
African American/African Heritage	3 (25%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (8%)
White – White/Caucasian/European Heritage	8 (67%)

20. Pharmacokinetic results

A summary of plasma GSK1265744 PK parameters following repeat dose administration is provided below.

Summary of Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters Following Repeat Dose Administration ¹					
Treatment	AUC(0-τ) (μg.h/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)	C _τ (μg/mL)	t _{max} ² (h)
GSK1265744	183 (13)	9.47 (11)	6.40 (14)	6.50 (14)	3.04 (2.00-12.00)
GSK1265744 + ETV	184 (9)	9.83 (11)	5.52 (12)	6.49 (12)	4.00 (2.00-8.00)

GSK1265744 = GSK1265744 30mg q24h x 10 days

GSK1265744 + ETV = GSK1265744 30mg q24h x 14 days + ETV 200mg q12h

1. geometric mean (CVb%)
2. median (range)

The results of the statistical comparison of GSK1265744 plasma PK parameters are presented in the table below.

Plasma GSK1265744 PK Treatment Comparison

Plasma GSK1265744 PK Parameter	Geometric Least Square Mean Ratio [90% CI]
	ETV +GSK1265744 vs GSK1265744
AUC(0-τ)	1.01 [0.956, 1.06]
C _{max}	1.04 [0.987, 1.09]
C _D	0.854 [0.792, 0.921]
C _τ	0.999 [0.942, 1.06]
C _{min}	0.861 [0.801, 0.926]

GSK1265744 = GSK1265744 30mg q24h x 10 days

GSK1265744 + ETV = GSK1265744 30mg q24h x 14 days + ETV 200mg q12h

The results of the statistical comparison showed that co-administration of GSK1265744 with ETV had no effect on pharmacokinetics of GSK1265744.

The results of the plasma ETV PK parameters are summarized and presented in the table below:

Summary of Plasma Etravirine Pharmacokinetic Parameters Following Repeat Dose Administration¹

Treatment	AUC(0-τ) (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	C _τ (ng/mL)
GSK1265744 + ETV	9176 (25)	975 (24)	557 (26)	597 (28)

GSK1265744 + ETV = GSK1265744 30mg q24h x 14 days + ETV 200mg q12h

1. geometric mean (percent coefficient of variation [CV_b%])

The results of the steady state assessment showed that GSK1265744 steady state was not confirmed during 14 days of dosing when co-administered with ETV since 90% CI does not include zero. Even though it was not confirmed statistically, putative steady state can be assumed

based on the nearly flat slope between Days 13 and 14 in the graphical evaluation of GSK1265744 trough values.

The results of the steady state assessment showed that ETV reached steady-state after 11 days of dosing when co-administered with GSK1265744.

21. Safety results

GSK1265744 30 mg q24 h for 10 days, alone or in combination with ETV 200 mg q12 h for 14 days, was well tolerated in healthy subjects. No deaths, SAEs, or withdrawals due to AEs occurred during this study. No Grade 3 or 4 AEs were reported. The most commonly reported AEs were insomnia, nausea, and headache.

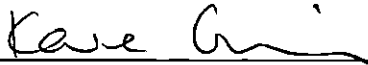
Summary of Adverse Events Reported in At Least 2 Subjects Overall in ITZ111839		
Preferred Term	GSK1265744 (N=12)	GSK1265744 + ETV (N=12)
Subjects with Any AE, n (%)	8 (67%)	9 (75%)
Insomnia	0	4 (33%)
Nausea	2 (17%)	1 (8%)
Headache	0	2 (17%)

GSK1265744 = GSK1265744 30mg q24h x 10 days

GSK1265744 + ETV = GSK1265744 30mg q24h x 14 days + ETV 200mg q12h

Similar to the overall AEs regardless of causality, the most commonly reported drug related AEs were insomnia (4 subjects receiving GSK1265744 + ETV), nausea (2 subjects receiving GSK1265744 and 1 subject receiving GSK1265744 + ETV), and headache (2 subjects receiving GSK1265744 + ETV).

One abnormal laboratory value was reported as a drug-related AE: One subject had Grade 2 increased blood amylase while receiving GSK1265744 + ETV during Period 2. One subject had 2 Grade 4, 1 Grade 3, and 3 Grade 2 clinical laboratory abnormalities during the study: Grade 4 increased AST and CPK attributed to intensive exercise at follow-up, Grade 3 increased sodium (prior to first dose in the study), and Grade 2 increased lipase (at follow-up), increased ALT (at follow-up), and

	<p>increased total bilirubin (at Period 1, Day 10 and at Period 2, Days 4 and 7).</p> <p>No clinically significant vital signs or ECG values were observed.</p>
22. Conclusion (summary)	<ul style="list-style-type: none"> • GSK1265744 30 mg q24h for 10 days, alone or in combination with ETV 200mg q12h for 14 days, was well tolerated in healthy subjects. No deaths, SAEs, or withdrawals due to AEs occurred during this study. • Co-administration of GSK1265744 and ETV had no effect on pharmacokinetics of GSK1265744.
Applicant (registration certificate holder)	<p></p> <p>(signature)</p> <p>Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне випробування - 7
Код дослідження - ITZ111839

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priority Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите перехресне дослідження I фази для оцінки впливу етравірину на фармакокінетику GSK1265744 у здорових дорослих суб'єктів, дослідження ITZ111839.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	з [29 липня 2009] – [28 вересня 2009]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Техас, США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 12 фактична кількість суб'єктів дослідження: 12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні: <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти стаціонарну фармакокінетику (PK) GSK1265744 у плазмі крові після введення GSK1265744 30 мг кожні 24 години (q24h) з етравірином (ETV) 200 мг кожні 12 годин (q12h) та без нього.

	<p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість повторної дози при сумісному застосуванні GSK1265744 30 мг 1 раз на 24 години з ETV 200 мг 1 раз на 12 годин та без ETV 200 мг 1 раз на 12 годин. • Оцінити стаціонарний стан плазмового ETV РК після сумісного застосування GSK1265744 30 мг q24 год та ETV 200 мг q12 год. 								
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було одноцентрове, відкрите, двоперіодне, одномоментне перехресне дослідження за участю здорових дорослих людей. Загалом було залучено приблизно 12 здорових людей, щоб отримати дані щонайменше від 10 суб'єктів, які підлягають оцінюванню. Учасники проходили скринінговий візит протягом 30 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату, 2 періоди лікування та контрольний візит через 7-14 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату. Між періодами лікування не було вимивання.</p> <table border="1" data-bbox="1039 783 1960 874"> <thead> <tr> <th>Когорта</th> <th>Розмір вибірки</th> <th>Період 1; Дні 1-10</th> <th>Період 2; Дні 1-14</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>12</td> <td>Лікування А¹</td> <td>Лікування В²</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Лікування А = GSK1265744 30 мг кожні 24 години x 10 днів 2. Лікування В = ETV 200мг q12h + GSK1265744 30мг кожні 24 години x 14 днів</p> <p>Період 1. Суб'єкти отримували GSK1265744 30 мг на добу (лікування А) з 1-го по 10-й день. Всі дози вводили після прийому їжі з помірним вмістом жиру. Піддослідні перебували у відділенні протягом усього періоду. Серійний відбір зразків РК проводили на 10-й день.</p> <p>Період 2. День 1 Періоду 2 настав наступного дня після Дня 10 Періоду 1. З 1-го по 14-й день пацієнти отримували GSK1265744 30 мг кожні 24 години та ETV 200 мг кожні 12 годин (лікування В). GSK1265744 вводили вранці. Ранкова доза ETV вводилася разом з дозою GSK1265744, а вечірня доза ETV вводилася через 12 годин. Всі дози вводили після прийому їжі з помірним вмістом жиру. Перша доза Лікування В була призначена після того, як був зібраний зразок РК за період 1, день 10, 24 години. Піддослідні перебували у відділенні протягом усього періоду. Концентрації РК перед</p>	Когорта	Розмір вибірки	Період 1; Дні 1-10	Період 2; Дні 1-14	1	12	Лікування А ¹	Лікування В ²
Когорта	Розмір вибірки	Період 1; Дні 1-10	Період 2; Дні 1-14						
1	12	Лікування А ¹	Лікування В ²						

	<p>дозою відбирали вранці на 8-й, 11-й, 12-й і 13-й дні, а серійний відбір проб РК - на 14-й день. На 14-й день вечірню дозу ETV вводили одразу після відбору 12-годинного зразка РК. Пацієнтів виписували вранці на 15-й день і просили повернутися на наступний візит.</p> <p>Продовження. Контрольний візит проводився протягом 7-14 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату.</p>
12. Основні критерії включення	Здорові особи чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 50 років, з масою тіла ≥ 50 кг для чоловіків і ≥ 45 кг для жінок та індексом маси тіла (BMI) в межах 18,5-31,0 кг/м ² (включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	GSK1265744, Таблетки по 5 мг, дозування 30 мг, для перорального застосування, номер серії - 091215458
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Етравірин, таблетка 100 мг, рівень дозування 200 мг, застосовується перорально, є у вільному продажу.
15. Супутня терапія	Дозволені Препарати: Ацетамінофен у дозах ≤ 2 грамів, на добу був дозволений. Інші супутні препарати можуть розглядатися в індивідуальному порядку Медичним монітором GSK.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p>Первинною кінцевою точкою дослідження були стаціонарні AUC(0-τ), C_{max}, C_t, C_t, C_{min}, t_{1/2} та t_{max} GSK1265744 у плазмі крові після прийому GSK1265744 30 мг q24 год протягом 10 днів та після одночасного прийому GSK1265744 30 мг q24 год з ETV 200 мг q12 год протягом 14 днів.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Вторинними кінцевими точками дослідження були параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції (ПР), супутній прийом ліків, клініко-лабораторні показники, електрокардіограми (ЕКГ) та показники життєво важливих функцій, а також параметри плазмової концентрації ETV у стаціонарному стані, включаючи AUC(0- τ), C _{max} та C _{min} після одночасного застосування GSK1265744 30 мг кожні 24 год. та ETV 200 мг кожні 12 год.

18. Статистичні методи

GSK1265744 PK: Статистичний аналіз проводився на основі логарифмічно перетворених параметрів PK, AUC(0- τ), C₀, C_t, C_t, C_{max} та C_{min}.

Варіаційний аналіз (ANOVA) проводився за допомогою процедури SAS Mixed Linear Models для оцінки впливу ETV на GSK1265744. Суб'єкт був підібраний як випадковий ефект, а лікування було підібрано як фіксований ефект у моделі. Відношення середніх значень GLS і пов'язані з ними 90% довірчі інтервали (CI) були оцінені для параметрів PK, що представляють інтерес.

GSK1265744, що вводився окремо в періоді 1, розглядався як референтне лікування, а GSK1265744, що вводився разом з ETV в періоді 2, розглядався як тестове лікування.

Оцінка стійкого стану: Значення концентрації GSK1265744 у плазмі крові до ранкової дози (C₀), отримані вранці на 8-й, 11-й, 12-й, 13-й та 14-й дні періоду 2, були побудовані у вигляді графіків залежно від дня лікування. Варіаційний аналіз (ANOVA) з умовами для суб'єкта як випадкового ефекту та дня як фіксованого ефекту було проведено для лог-трансформованого C₀. День у моделі розглядався як безперервна змінна. Досягнення стаціонарного стану плазми GSK1265744 оцінювали шляхом розрахунку точкової оцінки та 90% CI нахилу лінійної регресії з 8 по 14 день C₀ порівняно з днем до лікування. Для того, щоб стверджувати, що стаціонарний стан досягнуто, оцінка нахилу концентрації перед дозою була близькою до нуля або 90% CI для оцінки нахилу включала нуль. Такий самий аналіз було проведено з даними C₀ з 11 по 14 день та з 12 по 14 день.

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

Демографічні дані	
Вік (років), середній (стандартне відхилення [SD]) Медіана (діапазон)	30,7 (6,57) 29,0 (23,48)
Стать, n (%)	
Чоловіки:	12 (100%)
ВМІ (кг/м ²), Середнє значення (SD)	26,1 (2,50)
Зріст (см), Середнє значення (SD)	176,6 (5,52)
Маса тіла (кг), Середнє значення (SD)	81,18 (8,161)
Етнічна приналежність, n (%)	
Іспанського чи латиноамериканського походження:	7 (58%)
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	5 (42%)
Раса, n (%)	
Афро-американського/африканського походження	3 (25%)
Корінне населення Гавайських островів або інших островів Тихого океану	1 (8%)
Білошкірі/європейського походження	8 (67%)

20. Результати ефективності

Нижче наведено короткий огляд параметрів плазмової концентрації GSK1265744 PK після введення повторної дози.

Резюме фармакокінетичних параметрів GSK1265744 у плазмі крові після введення повторної дози ¹					
Лікування	AUC(0-t) (мкг. год/мл)	C _{max} (мкг/мл)	C _{min} (мкг/мл)	C _t (мкг/мл)	t _{max} ² (год)
GSK1265744	183 (13)	9,47 (11)	6,40 (14)	6,50 (14)	3,04 (2,00-12,00)
GSK1265744 + ETV	184 (9)	9,83 (11)	5,52 (12)	6,49 (12)	4,00 (2,00-8,00)

GSK1265744 = GSK1265744 30 мг кожні 24 години x 10 днів

GSK1265744 + ETV = GSK1265744 30мг кожні 24 години x 14 днів + ETV 200мг кожні 24 години

- середнє геометричне значення (CV%)
- Медіана (діапазон)

Результати статистичного порівняння параметрів PK плазми GSK1265744 представлені в таблиці нижче.

Порівняння лікування плазмою GSK1265744 PK	
Плазма GSK1265744 PK Параметр	Геометричне середньоквадратичне відношення [90% CI]
	ETV +GSK1265744 проти GSK1265744
AUC(0-t)	1,01 [0,956,1,06]
Cmax	1,04 [0,987,1,09]
C0	0,854 [0,792,0,921]
Ct	0,999 [0,942,1,06]
Cmin	0,861 [0,801,0,926]

GSK1265744 = GSK1265744 30 мг кожні 24 години x 10 днів

GSK1265744 + ETV = GSK1265744 30мг кожні 24 години x 14 днів + ETV 200мг кожні 24 години

Результати статистичного порівняння показали, що одночасне застосування GSK1265744 з ETV не впливало на фармакокінетику GSK1265744.

Результати дослідження параметрів плазмового ETV PK узагальнено і представлено в таблиці нижче:

Резюме фармакокінетичних параметрів етравіріну в плазмі крові після введення повторної дози ¹				
Лікування	AUC(0-t) (нг. год/мл)	Cmax (нг/мл)	Cmin (нг/мл)	Ct (нг/мл)
GSK1265744 + ETV	9176 (25)	975 (24)	557 (26)	597 (28)

GSK1265744 + ETV = GSK1265744 30мг кожні 24 години x 14 днів + ETV 200мг кожні 24 години
1. середнє геометричне (відсотковий коефіцієнт варіації [CVb%])

Результати оцінки стаціонарного стану показали, що стаціонарний стан GSK1265744 не підтверджується протягом 14 днів при одночасному застосуванні з ETV, оскільки 90% CI не включає нуль. Хоча це не було підтверджено статистично, можна припустити, що стаціонарний стан існує, виходячи з майже плоского нахилу між 13-м і 14-м днями в графічній

оцінці значень западини GSK1265744.

Результати оцінки стаціонарного стану показали, що ETV досягає стаціонарного стану після 11 днів прийому при сумісному застосуванні з GSK1265744.

21. Результати безпеки

GSK1265744 30 мг q24 год протягом 10 днів, окремо або в комбінації з ETV 200 мг кожні 12 год. протягом 14 днів, добре переносився здоровими суб'єктами. Під час цього дослідження не було зафіксовано жодного випадку смерті, СНЯ або відміни через ПР. Не повідомлялося про ПР 3 або 4 класу. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як безсоння, нудота та головний біль.

Узагальнена інформація про побічні реакції, про які повідомлялося щонайменше у 2 суб'єктів загалом у дослідженні PZ111839

Бажаний термін	GSK1265744 (N=12)	GSK1265744 + ETV (N=12)
Респонденти з будь-якою АЕ, n (%)	8 (67 %)	9 (75%)
Безсоння	0	4 (33%)
Нудота	2(17%)	1 (8%)
Головний біль	0	2(17%)

GSK1265744 = GSK1265744 30 мг кожні 24 години x 10 днів

GSK1265744 + ETV = GSK1265744 30мг кожні 24 години x 14 днів + ETV 200мг кожні 24 години

Подібно до загальних небажаних явищ незалежно від причинного зв'язку, найчастіше повідомлялося про медикаментозні небажані явища, пов'язані з прийомом препарату: безсоння (4 пацієнти, які отримували GSK1265744 + ETV), нудота (2 пацієнти, які отримували GSK1265744 та 1 пацієнт, який отримував GSK1265744 + ETV) та головний біль (2 пацієнти, які отримували GSK1265744 + ETV).

Один аномальний лабораторний показник був зареєстрований як ПР, пов'язана з лікарським засобом: В одного суб'єкта спостерігалось підвищення амілази крові 2-го ступеня під час прийому GSK1265744 + ETV протягом 2-го періоду. В одного учасника під час дослідження було виявлено 2 клініко-лабораторних відхилення 4-го ступеня, 1 відхилення 3-го ступеня та 3 відхилення 2-го ступеня: Підвищення показників АСТ і креатинкінази 4-го ступеня, пов'язане з інтенсивними фізичними

	<p>навантаженнями під час подальшого спостереження, підвищення натрію 3-го ступеня (до прийому першої дози в дослідженні) і підвищення ліпази 2-го ступеня (під час подальшого спостереження), підвищення АЛТ (під час подальшого спостереження) і підвищення загального білірубину (під час 1-го періоду, 10-го дня і під час 2-го періоду, 4-го і 7-го днів).</p> <p>Клінічно значущих змін показників життєдіяльності або ЕКГ не спостерігалось.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • GSK1265744 30 мг кожні 24 години протягом 10 днів, окремо або в комбінації з ETV 200 мг кожні 12 години протягом 14 днів, добре переносився здоровими суб'єктами. Під час цього дослідження не було зафіксовано жодного випадку смерті, СНЯ або відміни через ПР. • Сумісне застосування GSK1265744 та ETV не впливало на фармакокінетику GSK1265744.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 8
Study ID- LAI116181

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priority Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	<p>A Phase 1, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects</p> <p>Study LAI116181</p>
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [07November2011] – [20February2012]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	<p>planned: 28 (16 subjects in Cohort 1 and 12 subjects in Cohort 2)</p> <p>actual:27 (16 subjects in Cohort 1 and 11 subjects in Cohort 2).</p>
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> To describe and compare steady-state plasma dolutegravir (DTG) pharmacokinetics following administration of DTG 50 mg every 24 hours (q24h) with and without rilpivirine (RPV) 25 mg q24h.

- To describe and compare steady-state plasma GSK1265744 pharmacokinetics following administration of GSK1265744 30 mg q24h with and without RPV 25 mg q24h.
- To describe and compare steady-state plasma RPV pharmacokinetics following administration of RPV 25 mg q24h with and without GSK1265744 30 mg q24h.
- To describe and compare steady-state plasma RPV pharmacokinetics following administration of RPV 25 mg q24h with and without DTG 50 mg q24h.

Secondary

- To assess the safety and tolerability of repeat dose DTG 50 mg q24h with or without RPV 25 mg q24h.
- To assess the safety and tolerability of repeat dose GSK1265744 30 mg q24h with and without RPV 25 mg q24h.
- To assess the safety and tolerability of repeat dose RPV 25 mg q24h.

11. Clinical trial design

LAI116181 was a single-center, 2-cohort, open-label, 3-period, fixed-sequence cross over study in healthy adult subjects.

Subjects (Cohort 1 and Cohort 2) underwent:

- A screening visit (30 days prior to the first dose of study drug)
- Three treatment periods (There was a washout period of at least 7 days for Cohort 1 and at least 14 days for Cohort 2; between Period 1 and Period 2 but no washout between Period 2 and Period 3. Day 1 of Period 3 started the day after the last day in Period 2).

In Cohort 1, subjects received DTG 50 mg q24h for 5 days (Treatment A) in Period 1 followed by a 7-day washout period. Subjects were then administered RPV 25 mg q24h for 11 days (Treatment B) in Period 2, followed by DTG 50 mg q24h in

	<p>combination with RPV 25 mg q24h for 5 days (Treatment C) in Period 3.</p> <p>In Cohort 2, subjects received GSK1265744 30 mg q24h for 12 days (Treatment D) in Period 1, followed by a 14-day washout period. Subjects were then administered RPV 25 mg q24h for 12 days (Treatment B) in Period 2 and then GSK1265744 30 mg q24h in combination with RPV 25 mg q24h for 12 days (Treatment E) in Period 3.</p> <p>Safety evaluations and serial pharmacokinetic (PK) samples were collected during each treatment period. In Cohort 1, serial blood PK samples were collected on Day 5 of Periods 1 and 3 for DTG PK analysis. Serial blood PK samples were also collected on Day 11 of Period 2 and Day 5 of Period 3 for RPV PK analysis.</p> <p>In Cohort 2, serial blood samples were collected on Day 12 of Periods 1 and 3 for GSK1265744 PK analysis. Serial blood samples were also collected on Day 12 of Periods 2 and 3 for RPV PK analysis.</p> <p>A follow-up visit 7 to 14 days after the last dose of study drug.</p>
12. Main inclusion criteria	Healthy male and female subjects as determined by medical evaluation including medical history, physical examination, laboratory tests and cardiac monitoring, between 18 to 55 years of age, with body mass index (BMI) within the range 18.5 to 31.0 kg/m ² (inclusive) were eligible for inclusion in this study.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<ul style="list-style-type: none"> • GSK1265744 30 mg q24h × 12 days (Test Treatment); oral tablet; Batch 091215458
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<ul style="list-style-type: none"> • DTG 50 mg q24h × 5 days (Reference Treatment); oral tablet; Batch 111287797 • RPV 25 mg q24h × 11 days (Reference Treatment); oral tablet; Batch AJL2K01P1 • RPV 25 mg q24h + DTG 50 mg q24h × 5 days (Test Treatment); oral tablet; Batch AJL2K01P1
15. Concomitant therapy	Permitted medications: Acetaminophen, at doses of ≤2 grams/day was permitted.

	Other concomitant medications were considered on a case-by-case basis by the GSK Medical Monitor.
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma DTG steady state area under the concentration-time curve over the dosing interval ($AUC(0-\tau)$), maximum observed concentration (C_{max}), and time of occurrence of C_{max} (t_{max}), pre-dose (trough) concentration at the end of the dosing interval (C_{τ}), following 50 mg q24h administration with and without RPV 25 mg q24h. • Plasma GSK1265744 steady state $AUC(0-\tau)$, C_{max}, t_{max}, and C_{τ} following GSK1265744 30 mg q24h administration with and without RPV 25 mg q24h. • Plasma RPV steady state $AUC(0-\tau)$, C_{max}, t_{max}, and C_{τ} following RPV 25 mg q24h administration with and without DTG 50 mg q24h or GSK1265744 30 mg q24h.
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse event (AE), concurrent medication, clinical laboratory, electrocardiogram (ECG), and vital signs assessments.
18. Statistical methods	<p>No formal hypothesis was tested in this study. An estimation approach was used to evaluate the effect of drug-interaction. The sample size of 16 and 12 subjects in Cohort 1 and Cohort 2 respectively was chosen based on expected withdrawal rate of approximately 10% and the within-subject variability to address the objectives of the study.</p> <p>The DTG, GSK1265744 and RPV PK Concentration Populations (all subjects who underwent plasma PK sampling and had evaluable PK assay results) were used for the concentration listing, plotting and PK parameter listing. The PK DTG, GSK1265744, and RPV Summary Populations (all subjects who underwent plasma PK sampling and had evaluable DTG, GSK1265744 or RPV PK parameters estimated from dosing alone and in combination) were used for PK parameter</p>

plotting, PK parameter summary and for analysis of PK parameters data.

Plasma concentrations of DTG, GSK1265744, and RPV were determined using a validated high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC/MS/MS) method. Plasma DTG, GSK1265744, and RPV concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods with WinNonlin Professional Edition version 5.3.

Individual subject PK parameter values and descriptive summaries of each parameter were reported by treatment. The focus of the statistical analysis was to estimate the two way drug-interaction effect of RPV on DTG and GSK1265744 PK parameters and effect of DTG and GSK1265744 on RPV PK parameters. Analysis of variance (ANOVA) was performed using SAS mixed effect models procedure to assess the relative effect of RPV on DTG and GSK1265744, and the effect of DTG and GSK1265744 on RPV (AUC(0- τ), C_{max}, and C _{τ} , separately for each cohort). The point estimates and corresponding 90% confidence intervals for the parameters of interest were provided for the between treatment comparisons. Plasma t_{max}, pre-dose plasma concentration (C₀), minimum observed concentration (C_{min}) and terminal phase half-life (t_{1/2}) for all analytes were summarized with the descriptive statistics. All of the PK parameters were log-transformed, except t_{max}.

All subjects who were randomized in the study and received at least one dose of study drug were included in the Safety Population. This was the population for the safety analyses, and for summarization of baseline/demographic characteristics.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Demographics	Cohort 1	Cohort 2	Overall
Age in Years, Mean (SD)	34.4 (11.33)	27.4 (10.57)	31.4 (11.37)
Sex, n (%)			
Female:	2 (13)	2 (17)	4 (14)
Male:	14 (88)	10 (83)	24 (86)
BMI (kg/m²), Mean (SD)	26.51 (2.58)	27.03 (3.24)	26.73 (2.83)
Height (cm), Mean (SD)	178.5 (10)	175.75 (12.71)	177.32 (11.11)
Weight (kg), Mean (SD)	84.46 (10.56)	83.74 (15.23)	84.15 (12.51)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino:	4 (25)	1 (8)	5 (18)
Not Hispanic or Latino:	12 (75)	11 (92)	23 (82)
Race, n (%)			
African American/African Heritage	4 (25)	7 (58)	11 (39)
American Indian or Alaskan Native	1 (6)	0	1 (4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (6)	0	1 (4)
White – White/Caucasian/European Heritage	10 (63)	5 (42)	15 (54)

SAE=Serious Adverse Event, SD = Standard Deviation

20. Pharmacokinetics results

Plasma Pharmacokinetic Parameters of DTG with and without RPV (DTG PK Summary Population)

Plasma DTG PK Parameter	DTG ¹ (n=16)	DTG + RPV ¹ (n=16)
AUC(0-τ) (μg.h/mL)	48.8 [40.8, 58.4] (35)	54.7 [46.1, 64.9] (33)
C _{max} (μg/mL)	3.46 [2.96, 4.04] (30)	3.90 [3.43, 4.44] (25)
C _τ (μg/mL)	1.07 [0.850, 1.34] (45)	1.31 [1.04, 1.65] (46)
T _{max} ² (h)	3.50 (1.0-4.0)	3.50 (1.0-4.0)

1. Geometric mean [95% Confidence Interval (CI)] (Between subject variability CVb%)

2. Median (range)

Treatments:

DTG = DTG 50 mg once daily (QD) x 5 days

DTG + RPV = DTG 50 mg QD + RPV 25 mg QD x 5 days

**Plasma Pharmacokinetic Parameters of GSK1265744 with and without RPV
(GSK1265744 PK Summary Population)**

Plasma GSK1265744 PK Parameter	GSK1265744 ¹ (n=11)	GSK1265744 + RPV ¹ (n=11)
AUC(0- τ) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	142 [118, 171] (28)	159 [138, 183] (21)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	8.22 [6.83, 9.89] (28)	8.65 [7.69, 9.72] (18)
C _{τ} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	4.65 [3.73, 5.78] (33)	5.29 [4.49, 6.23] (25)
T _{max} ² (h)	4.00 (2.0-4.0)	4.00 (1.0-4.0)

1. Geometric mean [95% CI] (CVb%)

2. Median (range)

Treatments:

GSK1265744 = GSK1265744 30 mg QD x 12 days

GSK1265744 + RPV = GSK1265744 30 mg QD + RPV 25 mg QD x 12 days

Plasma RPV Pharmacokinetic Parameters (RPV PK Summary Population)

Plasma RPV PK Parameter	Cohort 1: RPV with or without DTG	
	RPV ¹ (n=16)	DTG + RPV ¹ (n=16)
AUC(0-τ) (ng.h/mL)	2227 [1872, 2649] (33)	2368 [1985, 2825] (34)
C _{max} (ng/mL)	148 [128, 173] (29)	164 [136, 197] (36)
C _τ (ng/mL)	74.5 [60.3, 92.2] (41)	90.5 [70.9, 115] (48)
T _{max} ² (h)	4.00 (4.0-6.0)	4.00 (2.0-5.0)
Plasma RPV PK Parameter	Cohort 2: RPV with or without GSK1265744	
	RPV ¹ (n=11)	GSK1265744 + RPV ¹ (n=11)
AUC(0-τ) (ng.h/mL)	2473 [2034, 3008] (30)	2441 [1916, 3110] (37)
C _{max} (ng/mL)	171 [137, 213] (34)	165 [120, 226] (50)
C _τ (ng/mL)	87.4 [66.8, 114] (42)	80.3 [58.6, 110] (50)
T _{max} ² (h)	4.00 (3.0-6.0)	4.00 (3.0-5.0)

1. Geometric mean [95% CI] (CVb%)

2. Median (range)

Treatments:

Cohort 1 RPV = RPV 25 mg QD x 11 days

DTG + RPV = DTG 50 mg QD + RPV 25 mg QD x 5 days

Cohort 2 RPV = RPV 25 mg QD x 12 days

GSK1265744 + RPV = GSK1265744 30 mg QD + RPV 25 mg QD x 12 days

Plasma DTG PK Treatment Comparison (DTG PK Summary Population)

PK Parameter	Geometric least square (GLS) Mean Ratio [90% CI]
	DTG + RPV vs DTG
AUC(0- τ)	1.12 [1.05, 1.19]
C _{max}	1.13 [1.06, 1.21]
C _{τ}	1.22 [1.15, 1.30]

Treatments:

DTG = DTG 50 mg QD x 5 days

DTG + RPV = DTG 50 mg QD + RPV 25 mg QD x 5 days

Plasma GSK1265744 PK Treatment Comparison (GSK1265744 PK Summary Population)

PK Parameter	GLS Mean Ratio [90% CI]
	GSK1265744 + RPV vs GSK1265744
AUC(0- τ)	1.12 [1.05, 1.19]
C _{max}	1.05 [0.963, 1.15]
C _{τ}	1.14 [1.04, 1.24]

Treatments:

GSK1265744 = GSK1265744 30 mg QD x 12 days

GSK1265744 + RPV = GSK1265744 30 mg QD + RPV 25 mg QD x 12 days

Plasma RPV PK Treatment Comparison (RPV PK Summary Population)

PK Parameter	GLS Mean Ratio [90% CI]	
	Cohort 1	Cohort 2
	DTG + RPV vs RPV	GSK1265744 + RPV vs RPV
AUC(0- τ)	1.06 [0.976, 1.16]	0.987 [0.890, 1.09]
C _{max}	1.10 [0.992, 1.22]	0.963 [0.849, 1.09]
C _{τ}	1.21 [1.07, 1.38]	0.919 [0.789, 1.07]

Treatments:

Cohort 1 RPV = RPV 25 mg QD x 11 days

DTG + RPV = DTG 50 mg QD + RPV 25 mg QD x 5 days

Cohort 2 RPV = RPV 25 mg QD x 12 days

GSK1265744 + RPV = GSK1265744 30 mg QD + RPV 25 mg QD x 12 days

21. Safety results

DTG at 50 mg, RPV at 25 mg and GSK1265744 at 30 mg q24h (QD) were generally well tolerated in healthy subjects in this study. All AEs were Grade 1, with the exception of three AEs (insomnia, catheter site inflammation and toothache) which were Grade 2. No subject became pregnant, died, or experienced a serious adverse event (SAE), Grade 3/4 AE, or AE leading to premature discontinuation of

investigational product during the study. One subject on GSK1265744 and RPV developed a Grade 4 creatinine kinase (CK) elevation that was attributed to strenuous exercise. No other clinically significant changes in clinical laboratory values, vital signs, or ECGs were observed during the study.

Summary of All Adverse Events by Treatment (Safety Population)

Preferred Term	Cohort 1			Cohort 2		
	DTG (N=16)	RPV (N=16)	DTG + RPV (N=16)	GSK1265744 (N=12)	RPV (N=12)	GSK1265744 + RPV (N=12)
Subject with Any AE, n (%)	2 (13)	3 (19)	8 (50)	3 (25)	2 (17)	5 (42)
Headache	2 (13)	1 (6)	3 (19)	0	1 (8)	2 (17)
Dizziness	0	0	1 (6)	0	0	1 (8)
Somnolence	0	0	0	0	0	1 (8)
Toothache	0	0	0	0	0	1 (8)
Oral herpes	0	0	0	0	0	1 (8)
Decreased appetite	0	0	0	1 (8)	0	1 (8)
Catheter site related reaction	0	0	2 (13)	0	0	0
Catheter site inflammation	0	0	1 (6)	0	0	0
Dyspepsia	0	0	1 (6)	0	0	0
Pharyngitis	0	0	1 (6)	0	0	0
Abnormal dreams	0	1 (6)	0	0	0	0
Insomnia	0	1 (6)	0	0	0	0
Cough	0	0	0	2 (17)	0	0
Arthralgia	0	0	0	0	1 (8)	0
Dermatitis contact	0	1 (6)	0	0	0	0

Treatments:

Cohort 1: DTG = DTG 50 mg QD x 5 days

RPV = RPV 25 mg QD x 11 days

DTG + RPV = DTG 50 mg QD + RPV 25 mg QD x 5 days


Cohort 2: GSK1265744 = GSK1265744 30 mg QD x 12 days

RPV = RPV 25 mg QD x 12 days

GSK1265744 + RPV = GSK1265744 30 mg QD + RPV 25 mg QD x 12 days

22. Conclusion (summary)

- Pharmacokinetic parameters of each drug alone were similar to those when given in combination demonstrating a lack of interaction between RPV and

	<p>DTG or GSK1265744.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Co-administration of DTG with RPV resulted in no change in DTG AUC(0-τ), and C_{max}, and a 22% increase in C_{τ}. • Co-administration of GSK1265744 with RPV resulted in no change in GSK1265744 AUC(0-τ), C_{max}, and C_{τ}. • Co-administration of DTG with RPV resulted in no change in RPV AUC(0-τ) and C_{max}, and a 21% increase in C_{τ}. • Co-administration of GSK1265744 with RPV resulted in no change in RPV AUC(0-τ) and C_{max}, and an 8% decrease in C_{τ}. • DTG, RPV and GSK1265744 given alone or in combination as DGT + RPV or GSK1265744 were well tolerated in this study. No deaths, serious AEs, Grade 3/4 AEs, or withdrawals due to AEs.
Applicant (registration certificate holder)	<p></p> <hr/> <p>(signature)</p> <p>Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне випробування - 8

Код дослідження - LA116181

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите перехресне дослідження фази I для оцінки фармакокінетики та безпеки препаратів GSK1265744 та рилпівірину, а також долутегравіру та рилпівірину у здорових дорослих суб'єктів Дослідження LA116181
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [07 листопада 2011] – [20 лютого 2012]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 28 (16 осіб у Когорті 1 та 12 осіб у Когорті 2) фактичний: 27 (16 осіб у Когорті 1 та 11 осіб у Когорті 2).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна <ul style="list-style-type: none">Описати та порівняти стаціонарну фармакокінетику долутегравіру (DTG) у плазмі крові після прийому DTG 50 мг кожні 24 години (q24h) з рилпівірином (RPV) 25 мг q24h та без нього.

	<ul style="list-style-type: none"> • Описати та порівняти стаціонарну фармакокінетику GSK1265744 у плазмі крові після введення GSK1265744 30 мг кожні 24 год з RPV 25 мг кожні 24 год та без нього. • Описати та порівняти стаціонарну фармакокінетику RPV у плазмі крові після прийому RPV 25 мг кожні 24 год з GSK1265744 30 мг кожні 24 год та без нього. • Описати та порівняти стаціонарну фармакокінетику RPV у плазмі крові після прийому RPV 25 мг кожні 24 години з DTG 50 мг кожні 24 години. <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість повторної дози DTG 50 мг кожні 24 год з або без RPV 25 мг кожні 24 год. • Оцінити безпеку та переносимість повторної дози GSK1265744 30 мг кожні 24 год з та без RPV 25 мг кожні 24 год. • Оцінити безпеку та переносимість повторної дози RPV 25 мг кожні 24 години.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>LAI116181 - одноцентрове, 2-групове, відкрите, 3-періодичне, перехресне дослідження з фіксованою послідовністю за участю здорових дорослих добровольців.</p> <p>Суб'єкти (Когорта 1 і Когорта 2) пройшли:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Скринінговий візит (за 30 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату) • Три періоди лікування (Період вимивання становив щонайменше 7 днів для Когорти 1 і щонайменше 14 днів для Когорти 2; між Періодом 1 і Періодом 2, але між Періодом 2 і Періодом 3 вимивання не відбувалося). День 1 Періоду 3 розпочався наступного дня після останнього дня Періоду 2). <p>У когорті 1 суб'єкти отримували DTG 50 мг q24 години протягом 5 днів (лікування А) у періоді 1, після чого наставав 7-денний період виведення. Потім суб'єктам призначали RPV 25 мг кожні 24 години протягом 11 днів (лікування В) у періоді 2, а потім DTG 50 мг кожні 24 години у поєднанні з RPV 25 мг кожні 24 години протягом 5 днів (лікування С) у періоді 3.</p>

	<p>У когорті 2 суб'єкти отримували GSK1265744 по 30 мг кожні 24 години протягом 12 днів (лікування D) у періоді 1, після чого наставав 14-денний період виведення. Потім суб'єктам призначали RPV 25 мг кожні 24 години протягом 12 днів (лікування B) у періоді 2, а потім GSK1265744 30 мг кожні 24 години в комбінації з RPV 25 мг кожні 24 години протягом 12 днів (лікування E) у періоді 3.</p> <p>Оцінки безпеки та серійні фармакокінетичні (PK) зразки збиралися протягом кожного періоду лікування. У когорті 1 серійні зразки крові для аналізу PK були відібрані на 5-й день періодів 1 і 3 для аналізу PK DTG. Серійні зразки PK крові також були відібрані на 11-й день 2-го періоду та на 5-й день 3-го періоду для аналізу PK RPV.</p> <p>У когорті 2 серійні зразки крові були відібрані на 12-й день періодів 1 і 3 для аналізу GSK1265744 PK. Серійні зразки крові також були відібрані на 12-й день періодів 2 і 3 для аналізу RPV PK.</p> <p>Контрольний візит через 7-14 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату.</p>
12. Основні критерії включення	До участі в цьому дослідженні були допущені здорові особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років з індексом маси тіла (ІМТ) в межах від 18,5 до 31,0 кг/м ² (включно), визначеним за результатами медичного обстеження, що включало анамнез, фізикальне обстеження, лабораторні аналізи та кардіомоніторингу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> • GSK1265744 30 мг q24h × 12 днів (пробне лікування); таблетки для перорального застосування; серія 091215458
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> • DTG 50 мг кожні 24 години × 5 днів (референтне лікування); таблетки для перорального застосування; серія 111287797 • RPV 25 мг кожні 24 години × 11 днів (референтне лікування); таблетки для перорального застосування; серія AJL2K01P1 • RPV 25 мг кожні 24 години + DTG 50 мг q24h × 5 днів (пробне лікування); таблетки для перорального застосування; серія AJL2K01P1
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозах ≤2 грамів, на добу був дозволений. Інші супутні лікарські засоби розглядалися в кожному конкретному випадку в рамках Медичного моніторингу GSK.

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Площа стаціонарного стану DTG у плазмі під кривою "концентрація-час" протягом інтервалу дозування ($AUC(0-\tau)$), максимальна концентрація, що спостерігається (C_{max}), та час досягнення C_{max} (t_{max}), концентрація перед дозою (trough) наприкінці інтервалу дозування (C_t) після прийому 50 мг кожні 24 години з РПВ 25 мг кожні 24 години та без РПВ 25 мг кожні 24 години. • Рівноважні значення $AUC(0-\tau)$, C_{max}, t_{max} і C_t у плазмі крові GSK1265744 після прийому 30 мг GSK1265744 кожні 24 години та без прийому 25 мг RPV кожні 24 години. • $AUC(0-\tau)$, C_{max}, t_{max} та C_t у стаціонарному стані, C_{max}, t_{max} та C_t у плазмі крові після прийому RPV 25 мг кожні 24 години з DTG 50 мг кожні 24 години або GSK1265744 30 мг кожні 24 години та без нього.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції (ПР), супутній прийом ліків, клініко-лабораторні показники, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих показників.</p>
18. Статистичні методи	<p>У цьому дослідженні не було перевірено жодної формальної гіпотези. Для оцінки ефекту лікарської взаємодії використовувався оціночний підхід. Розмір вибірки з 16 та 12 осіб у когорті 1 та когорті 2 відповідно був обраний на основі очікуваного рівня абстиненції приблизно 10% та внутрішньогрупової варіабельності, щоб відповідати цілям дослідження.</p> <p>Популяції концентрацій РК DTG, GSK1265744 та RPV (всі суб'єкти, які пройшли відбір зразків плазми для визначення РК і мали результати аналізу РК, які можна було оцінити) були використані для переліку концентрацій, побудови графіків та переліку параметрів РК. Для побудови графіків параметрів РК, узагальнення параметрів РК та аналізу даних параметрів РК були використані зведені популяції DTG, GSK1265744 та RPV (всі суб'єкти, які пройшли відбір зразків плазми крові та мали оцінювані параметри РК DTG, GSK1265744 або RPV, розраховані на основі дозування окремо та в комбінації).</p> <p>Концентрації DTG, GSK1265744 та RPV у плазмі крові визначали за допомогою валідованого методу високоефективної рідинної хроматографії-тандемної мас-</p>

спектрометрії (HPLC/MS/MS). Дані концентрації-час плазми DTG, GSK1265744 та RPV аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin Professional Edition версії 5.3.

Індивідуальні значення параметрів PK суб'єктів та описові резюме кожного параметра були представлені в залежності від лікування. Основна увага статистичного аналізу була зосереджена на оцінці двосторонньої лікарської взаємодії RPV на параметри PK DTG і GSK1265744 та впливу DTG і GSK1265744 на параметри PK RPV. Варіаційний аналіз (ANOVA) проводили за допомогою процедури моделей змішаних ефектів SAS для оцінки відносного впливу RPV на DTG і GSK1265744, а також впливу DTG і GSK1265744 на RPV (AUC(0-τ), C_{max} і C_τ, окремо для кожної когорти). Точкові оцінки та відповідні 90% довірчі інтервали для параметрів, що представляють інтерес, були надані для міжгрупових порівнянь. T_{max} в плазмі, концентрація в плазмі перед дозою (C₀), мінімальна спостережувана концентрація (C_{min}) і кінцевий період напіввиведення (t_{1/2}) для всіх аналізів були підсумовані за допомогою описової статистики. Всі параметри PK були перенесені в журнал, окрім t_{max}.

Всі суб'єкти, які були рандомізовані в дослідженні та отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, були включені до Популяції безпеки. Це була популяція для аналізу безпеки та узагальнення базових/демографічних характеристик.

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

Демографічні дані	Когорта 1	Когорта 2	Загалом
Вік (років), Середнє значення (SD)	34,4 (11,33)	27,4 (10,57)	31,4 (11,37)
Стать, n (%)			
Жінки:	2 (13)	2 (17)	4 (14)
Чоловіки:	14 (88)	10 (83)	24 (86)
BMI (кг/м ²), Середнє значення (SD)	26,51 (2,58)	27,03 (3,24)	26,73 (2,83)
Зріст (см) Середнє значення (SD)	178,5 (10)	175,75 (1271)	177,32 (1111)
Маса тіла (кг), Середнє значення (SD)	84,46 (1056)	83,74 (15,23)	84,15 (12,51)
Етнічна приналежність, n (%)			
Іспанського чи латиноамериканського походження:	4 (25)	1 (8)	5 (18)
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	12 (75)	11 (92)	23 (82)
Раса n (%)			
Афро-американського/африканського походження	4 (25)	7 (58)	11 (39)
Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	1 (6)	0	1 (4)
Корінне населення Гавайських островів або інших островів Тихого океану	1 (6)	0	1 (4)
Білошкірі/європейського походження	10 (63)	5 (42)	15 (54)

SAE= серйозна побічна реакція, SD= побічна реакція

20. Результати фармакокінетики

Плазмові фармакокінетичні параметри DTG з RPV та без нього (DTG PK узагальнена популяція)

PK параметри DTG у плазмі	DTG ¹ (n=16)	DTG + RPV ¹ (n=16)
AUC(0-т) (мкг. год/мл)	48,8 [40 8,584] (35)	54,7 [46.1, 64.9] (33)
C _{max} (мкг/мл)	3,46 [2,96.4, 04] (30)	3,90 [3,43,4, 44] (25)
C _t (мкг/мл)	1,07 [0,850.1, 34] (45)	131 [1,04,1, 65] (46)
T _{max} ² (год)	350 (1,0-4,0)	350 (1,0-4,0)

1 Середнє геометричне [95% довірчий інтервал (CI)] (Між суб'єктна варіабельність CVb%)

2 Медіана (діапазон)

Лікування

DTG = DTG 50 мг один раз на добу (QD) x 5 днів

DTG + RPV = DTG 50 міс QD + RPV 25 мг QD x 5 днів

**Фармакокінетичні параметри плазми GSK1265744 з RPV та без нього
(GSK1265744 PK узагальнена популяція)**

Плазма GSK1265744 PK Параметр	GSK1265744 ¹ (n=11)	GSK1265744 + RPV ¹ (n=11)
AUC(0-t) (мкг. год/мл)	142 [118, 171] (28)	159 (138, 183) (21)
C _{max} (мкг/мл)	8,22 [6,83, 9, 89] (28)	8,65 (7,69, 9, 72) (18)
C _t (мкг/мл)	4,65 [3,73, 5, 78] (33)	5,29 [4,49, 6,23] (25)
t _{max} ² (год)	400 (2,0-4,0)	4,00 (1,0-4,0)

1. Середнє геометричне [95% CI] (CVb%)

2. Медіана (діапазон)

Лікування:

GSK1265744 = GSK1265744 30 мг QD x 12 днів

GSK1265744 + RPV = GSK1265744 30 мг QD + RPV 25 мг QD x 12 днів

Фармакокінетичні параметри RPV у плазмі крові (RPV PK узагальнена популяція)

ФК параметри RPV у плазмі	Когорта 1: RPV з DTG або без нього	
	RPV ¹ (n=16)	DTG + RPV ¹ (n=16)
AUC(0-т) (нг. год/мл)	2227 [1872 2649] (33)	2368 [1985 2825] (34)
С _{таx} (нг/мл)	148 [128 173] (29)	164 [136 197] (36)
С _т (нг/мл)	74,5 [60,3, 92,2] (41)	905 [70,9, 115] (48)
T _{max} ² (год)	4,00 (4,0-6,0)	4,00 (2,0-5,0)
ФК параметри RPV у плазмі	Когорта 2: RPV з GSK1265744 або без нього	
	RPV ¹ (n=11)	GSK1265744 +RPV ¹ (n=11)
AUC(0-т) (нг. год/мл)	2473 [2034 3008] (30)	2441 [1916,3110] (37)
С _{таx} (нг/мл)	171 [137 213] (34)	165 [120 226] (50)
С _т (нг/мл)	87,4 [66,8, 114] (42)	803 [58,6, 110] (50)
T _{max} ² (год)	4,00 (3,0-6,0)	400 (3,0-50)

1. Середнє геометричне
 2. [95% CI] (CV%)
 3. Медіана (діапазон)
- Лікування

Когорта 1 RPV = RPV 25 мг QD x 11 днів

DTG + RPV = DTG 50 мг QD + RPV 25 мг QD x 5 днів

Когорта 2 RPV = RPV 25 мг QD x 12 днів

GSK1265741 + RPV = GSK1265744 30 мг QD + RPV 25 мг QD x 12 днів

Порівняння лікування DIG PK у плазмі крові (загальна популяція DIG PK)

PK параметр	Середнє геометричне відношення найменших квадратів (GLS) [90% CI]	
	DTG+RPV проти DTG	
AUC(0-t)	1,12 [1,05, 1,19]	
Сmax	1,13 [1,06, 1,21]	
Сt	1,22 [1,15, 1,30]	

Лікування:

DTG = DTG 50 мг QD x 5 днів

DTG + RPV = DTG 50 мг QD + RPV 25 мг QD x 5 днів

Порівняння лікування плазми GSK1265744 PK (GSK1265744 PK узагальнена популяція)

PK параметр	Середнє співвідношення GLS [90% CI]	
	GSK1265744 + RPV проти GSK1265744	
AUC(0-t)	1,12[1,05, 1,19]	
Сmax	1,05[0,963, 1,15]	
Сt	1,14[1,04, 1,24]	

Лікування

GSK1265744 = GSK1265744 30 мг QD x 12 днів

GSK1265744 + RPV = GSK1265744 30 мг QD + RPV 25 мг QD x 12 днів

Порівняння лікування RPV PK у плазмі крові (загальна популяція RPV PK)

PK параметр	Середнє співвідношення GLS [90% CI]	
	Когорта 1	Когорта 2
	DTG+ RPV проти RPV	GSK1265744 + RPV проти RPV
AUC(0-t)	1 06[0 976, 1 16]	0 987[0.890, 1,09]
Сmax	1 10[0 992, 1 22]	0 963[0.849, 1.09]
Сt	1,21 [1,07 1,38]	0,919 [0,789, 1,07]

Лікування

Когорта 1 RPV = RPV 25 мг QD x 11 днів

DTG + RPV- DTG 50 мг QD + RPV 25 мг QD x 5 днів

Когорта 2 RPV = RPV 25 мг QD x 12 днів

GSK1265744 + RPV = GSK1265744 30 мг QD + RPV 25 мг QD x 12 днів

21. Результати безпеки

DTG у дозі 50 мг, RPV у дозі 25 мг та GSK1265744 у дозі 30 мг кожні 24 години (QD) загалом добре переносилися здоровими суб'єктами в цьому дослідженні. Усі ПР були

1-го ступеня, за винятком трьох ПР (безсоння, запалення в місці введення катетера та зубний біль), які були 2-го ступеня. Жодна учасниця не завагітніла, не померла, не зазнала серйозного побічного явища (СПЯ), СПЯ 3/4 ступеня або СПЯ, що призвело до передчасної відміни досліджуваного продукту під час дослідження. В одного учасника дослідження GSK1265744 та RPV розвинулося підвищення рівня креатинінікніази (СК) 4-го ступеня, що було пов'язано з інтенсивними фізичними навантаженнями. Жодних інших клінічно значущих змін клінічних лабораторних показників, показників життєдіяльності або ЕКГ під час дослідження не спостерігалось.

Зведення всіх побічних реакцій за видами лікування (безпечна популяція)

Бажаний термін	Когорта 1			Когорта 2		
	DTG (n=16)	RPV (N=16)	DTG + RPV (N=16)	GSK1265744 (N=12)	RPV (N=12)	GSK1265744 + RPV (N=12)
Респонденти з будь-якою АЕ, n (%)	2 (13)	3 (19)	8 (50)	3 (25)	2 (17)	5 (42)
Головний біль	2 (13)	1 (6)	3 (19)	0	1 (8)	2 (17)
Запаморочення	0	0	1 (6)	0	0	1 (8)
Сонливість	0	0	0	0	0	1 (8)
Зубний біль	0	0	0	0	0	1 (8)
Герпес слизової оболонки ротової порожнини	0	0	0	0	0	1 (8)
Зниження апетиту	0	0	0	1 (8)	0	1 (8)
Реакція, пов'язана з місцем розташування катетера	0	0	2 (13)	0	0	0
Запалення місця встановлення катетера	0	0	1 (6)	0	0	0
Диспепсія	0	0	1 (6)	0	0	0
Фарингіт	0	0	1 (6)	0	0	0
порушення сну	0	1 (6)	0	0	0	0
Безсоння	0	1 (6)	0	0	0	0
Кашель	0	0	0	2 (17)	0	0
Артралгія	0	0	0	0	1 (8)	0
Контактний дерматит	0	1 (6)	0	0	0	0

Лікування

Когорта 1: DTG = DTG 50 мг QD x 5 днів

RPV = RPV 25 мг QD x 11 днів

DTG + RPV = DTG 50 мг QD + RPV 25 мг QD x 5 днів

Когорта 2 GSK1265744 = GSK1265744 30 мг QD x 12 днів

RPV = RPV 25 мг QD x 12 днів

GSK1265744 + RPV = GSK1265744 30 мг QD + RPV 25 мг QD x 12 днів

22. Висновок (заключення)

- Фармакокінетичні параметри кожного препарату окремо були подібними до таких при застосуванні в комбінації, що свідчить про відсутність взаємодії між

	<p>RPV та DTG або GSK1265744.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сумісне застосування DTG з RPV не призводило до зміни AUC(0-τ) та C_{max} DTG, а також до збільшення C_t на 22%. • Сумісне застосування GSK1265744 з RPV не призводило до зміни AUC(0-τ), C_{max} та C_t, а також C_{max} та C_t GSK1265744. • Сумісне застосування DTG з RPV не призводило до зміни AUC(0-τ) та C_{max} RPV, а також до збільшення C_t на 21%. • Сумісне застосування GSK1265744 з RPV не призводило до зміни AUC(0-τ) і C_{max} RPV, а також до зниження C_t на 8%. • DTG, RPV і GSK1265744, що вводилися окремо або в комбінації DGT + RPV або GSK1265744, добре переносилися в цьому дослідженні. Летальних випадків, серйозних ПР, ПР 3/4 ступеня та відмов від лікування через ПР не зафіксовано.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 9
Study ID- LAI117010

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓ yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	Phase I, single-center, open label, fixed-sequence cross-over study to evaluate the effect of rifampin on the pharmacokinetics of oral cabotegravir in healthy subjects Study LAI117010
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [01July2015] – [11September2015]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 15 actual: 15
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> To compare the single dose (SD) pharmacokinetics (PK) of cabotegravir (CAB) oral 30 mg when co-administered with rifampin (RIF) 600 mg once daily (QD) at steady-state to those of CAB oral 30 mg administered alone.

Secondary

- To describe PK of CAB oral 30 mg once daily administered alone and co-administered with RIF.
- To assess the safety and tolerability of CAB 30 mg oral administered alone and in combination with RIF 600 mg once daily.

11. Clinical trial design

This was a phase 1, single-center, open label, fixed-sequence crossover study in healthy adults to evaluate the effect of RIF on the PK and safety of oral CAB 30 mg.

Study Design

Subjects	Screening Period	Period 1 Day 1 – Day 7	Period 2 Days 8 - 20	Period 3 Days 21 - 28	Follow-up Day 38 –42
N=15	Within 30 Days of Day 1	Single dose CAB 30 mg (Day 1)	RIF 600 mg once daily for 13 days (Days 8 – 20)	Single dose CAB 30 mg on Day 21 + RIF 600 mg QD for 8 days (Days 21-28)	

Treatment A: Single dose CAB 30 mg (Day 1)

Treatment B: RIF 600 mg QD for 13 days (Days 8 – 20)

Treatment C: CAB 30 mg on Day 21 (single dose) + RIF 600 mg QD for 8 days (Days 21-28)

Subjects enrolled in the study received a single dose (SD) of CAB 30 mg on Day 1, followed by collection of serial PK samples over 8 days. Subjects then received RIF 600 mg daily on days 8-28 with co-administration of a single dose of CAB 30 mg on Day 21 and collection of serial PK samples from Days 21 to 28. Safety and tolerability were assessed throughout the study through assessment of AEs and clinical laboratory tests.

12. Main inclusion criteria

Eligible subjects were healthy males and females between 18 and 65 years of age, body weight ≥ 50 kg and body mass index (BMI) within the range 18.5 – 31.0 kg/m² (inclusive); and alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase and bilirubin $\leq 1 \times$ ULN. Subjects were excluded if they had a current or chronic history of liver disease, or known hepatic or biliary abnormalities and history of clinically significant cardiovascular disease.

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Drug</th> <th>Dose/Form/Route</th> <th>Frequency/Duration</th> <th>Batch Number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment A</td> <td>Cabotegravir sodium</td> <td>30 mg/Tablet/Oral</td> <td>Single dose</td> <td>142384489</td> </tr> <tr> <td>Treatment B</td> <td>Rifadin (rifampin)</td> <td>600 mg/Capsule/Oral</td> <td>QD/13 days</td> <td>2015013869</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Treatment C</td> <td>Cabotegravir sodium</td> <td>30 mg/Tablet/Oral</td> <td>Single dose</td> <td>142384489</td> </tr> <tr> <td>Rifadin (rifampin)</td> <td>600 mg/Capsule/Oral</td> <td>QD/8 days</td> <td>2015013869</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number	Treatment A	Cabotegravir sodium	30 mg/Tablet/Oral	Single dose	142384489	Treatment B	Rifadin (rifampin)	600 mg/Capsule/Oral	QD/13 days	2015013869	Treatment C	Cabotegravir sodium	30 mg/Tablet/Oral	Single dose	142384489	Rifadin (rifampin)	600 mg/Capsule/Oral	QD/8 days	2015013869
Treatment	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number																					
Treatment A	Cabotegravir sodium	30 mg/Tablet/Oral	Single dose	142384489																					
Treatment B	Rifadin (rifampin)	600 mg/Capsule/Oral	QD/13 days	2015013869																					
Treatment C	Cabotegravir sodium	30 mg/Tablet/Oral	Single dose	142384489																					
	Rifadin (rifampin)	600 mg/Capsule/Oral	QD/8 days	2015013869																					
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Rifadin (see Table above in Item 13)																								
15. Concomitant therapy	Permitted medications: Acetaminophen, at doses of ≤ 2 grams/day was permitted for use any time during the study. Other concomitant medication could be considered on a case-by-case basis by the investigator in consultation with the Medical Monitor if required.																								
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Plasma CAB maximum observed concentration (C_{max}), area under the concentration-time curve over infinite time (AUC[0-inf]). <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Plasma CAB concentration at 24 hours (C₂₄), area under the concentration-time curve up to the last measurable concentration (AUC [0-t]), time of occurrence of C_{max} (t_{max}), half-life (t_{1/2}), apparent clearance (CL/F) 																								
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events (AEs), concurrent medication, clinical laboratory screens, electrocardiogram (ECG) and vital signs assessments.																								
18. Statistical methods	<i>Sample size justification</i>																								

Based on a within-subject coefficient of variation (CVw) of 11.4% and a sample size of 12 evaluable subjects, it was estimated that the half width of the 90% confidence interval for the treatment difference on log-scale is within 8.3% of the point estimate for AUC(0-t)/AUC(0-∞) and Cmax. If the point estimate of the ratio of geometric means was 1, then 90% confidence interval is approximately (0.92, 1.09).

Analysis Populations

The following populations were used for the analysis and reporting of data:

Screening Population: All subjects who had signed the consent form were included in this population.

Safety Population: All subjects who enrolled into the study and received at least one dose of study drug were included in the Safety Population.

Pharmacokinetic Concentration Population: The CAB PK Concentration Population included all subjects who underwent plasma PK sampling and had evaluable PK assay results.

Pharmacokinetic Parameter Population: The CAB PK Parameter Population for this study included all subjects with CAB PK parameters estimated.

Pharmacokinetic Summary Population: The CAB PK Summary Population for this study included subjects who had CAB PK parameter estimates from both serial PK sampling time periods.

PK Analyses

Plasma CAB concentration-time data were analyzed by noncompartmental methods with WinNonlin (Phoenix) 6.3. Calculations were based on the actual sampling times recorded during the study. From the plasma concentration-time data, the following PK parameters were determined: AUC(0-∞), AUC(0-t), C24, Cmax, tmax, t1/2, and CL/F.

Statistical Analyses

Descriptive summaries presented for PK data included n, mean, standard deviation (SD), coefficient of variation for the mean (%CV), median, minimum, and maximum, geometric mean with associated 95% confidence interval (CI), and the between-subject CV (%CVb) for the geometric mean.

The point estimates of the geometric least squares mean (GLSM) ratio for the selected PK parameters and the associated 90% CIs were provided for treatment comparisons (test:reference).

Safety data were presented in tabular and/or graphical format and summarized descriptively according to GlaxoSmithKline's (GSK's) Integrated Data Standards Library (IDSL) standards whereas, n and percent were used as summary statistics for categorical variables.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Number of Subjects	Overall
Number of subjects planned [N]	15
Number of subjects entered [N]	15
Number of subjects completed as planned [n (%)]	15 (100)
Number of subjects withdrawn (any reason) [n (%)]	0
Age in Years [Mean (SD)]	48.5 (14.11)
Sex [n (%)]	
Female:	5 (33)
Male:	10 (67)
BMI (kg/m ²) [Mean (SD)]	26.71 (3.578)
Height (cm) [Mean (SD)]	172.41 (6.979)
Weight (kg) [Mean (SD)]	79.63 (12.788)
Ethnicity [n (%)]	
Hispanic or Latino:	1 (7)
Not Hispanic or Latino:	14 (93)
Race [n (%)]	
African American/African Heritage	3 (20)
White – White/Caucasian/European Heritage	12 (80)

20. PK results

Summary of Plasma CAB Pharmacokinetic Parameters in LAI17010

Treatment	AUC(0-∞) ¹ (h*µg/mL)	C _{max} ¹ (µg/mL)	t _{max} ² (h)	C ₂₄ ¹ (µg/mL)	t _{1/2} ¹ (h)	CL/F ¹ (L/h)
CAB (n=15)	146 (128, 167) [23.9]	3.61 (3.28, 3.96) [16.9]	2.00 (1.00-6.00)	1.72 (1.49, 1.97) [25.5]	38.5 (35.7, 41.6) [13.9]	0.205 (0.180, 0.234) [23.9]
CAB + RIF (n=15)	59.7 (52.8, 67.5) [22.4]	3.39 (3.05, 3.76) [19.1]	1.00 (1.00-4.00)	0.860 (0.749, 0.988) [25.5]	16.4 (14.7, 18.2) [19.5]	0.502 (0.444, 0.568) [22.4]

1 Geometric mean (95% CI) [CVb%]

2 Median (range)

CAB: Single dose CAB 30 mg (Day 1)

CAB+RIF: CAB 30 mg on Day 21 (single dose) + steady state RIF 600 mg QD (Days 8-28)

When CAB 30 mg was coadministered with RIF 600 mg, CAB AUC(0-∞) was decreased by 59%; no effect was observed in CAB C_{max}; CAB CL/F was increased by 140%; and t_{1/2} decreased by 57%.

Summary of Plasma CAB PK Parameters Treatment Comparisons

CAB PK Parameter	Treatment Comparison: CAB + RIF vs CAB (GLSM ratio, 90% CI)
AUC(0-∞)	0.41 (0.36, 0.46)
C _{max}	0.94 (0.87, 1.02)
CL/F	2.4 (2.2, 2.8)
t _{1/2}	0.43 (0.39, 0.46)

CAB: Single dose CAB 30 mg (Day 1)

CAB+RIF: CAB 30 mg on Day 21 (single dose) + steady state RIF 600 mg QD (Days 8-28)

21. Safety results

Most Frequent Adverse Events	CAB 30 mg SD	RIF 600 mg QD	CAB 30 mg SD + RIF 600 mg QD	Overall
	n (%)	n (%)	n (%)	n
Any AE	3 (20)	15 (100)	1 (7)	15 (100)
Any AE related to investigational product	1 (7)	15 (100)	0	15 (100)
Most Common AEs: (≥ 10% overall):				
Chromaturia	0	15 (100)	0	15 (100)
Decreased appetite	0	2 (13)	0	2 (13)
Headache	1 (7)	1 (7)	0	2 (13)

Treatment A: Single dose CAB 30 mg (Day 1)


Treatment B: RIF 600 mg QD for 13 days (Days 8 – 20)

Treatment C: CAB 30 mg on Day 21 (single dose) + RIF 600 mg QD for 8 days (Days 21-28)

There were no deaths, no serious AEs (SAEs), and no significant AEs reported in this study. No clinically significant changes in laboratory values over time in hematology, chemistry, or urinalysis results were observed during this study. No clinically significant changes over time were noted in any ECG and vital sign evaluations. There were no pregnancies reported in the study.

22. Conclusion (summary)

- Co-administration of steady-state RIF 600 mg with single dose oral CAB 30 mg decreased CAB AUC(0-∞) by 59% and had no impact on CAB Cmax.
- CAB administered alone or in combination with steady state RIF was well tolerated in the study with no deaths, no serious or significant AEs, no vital signs or ECG abnormalities, and no Grade 3 or Grade 4 laboratory abnormalities reported in the study.
- Co-administration of RIF with oral CAB 30 mg once daily is not recommended.

Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare
---	---

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне випробування - 9
Код дослідження - LA117010

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
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	Фаза I, одноцентрове, відкрите, перехресне дослідження з фіксованою послідовністю для оцінки впливу рифампіну на фармакокінетику перорального каботегравіру у здорових добровольців Дослідження LA117010
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [01 липня 2015] – [11 вересня 2015]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 15 фактична кількість суб'єктів дослідження: 15
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна <ul style="list-style-type: none"> Порівняти фармакокінетику разової дози (SD) каботегравіру (СAB) перорально 30 мг при одночасному застосуванні з рифампіном (RIF) 600 мг один раз на добу (QD) у стаціонарному стані з фармакокінетикою СAB перорально 30 мг, що застосовувався окремо.

Вторинні

- Описати РК перорального застосування САВ по 30 мг один раз на добу окремо та в комбінації з RIF.
- Оцінити безпеку та переносимість перорального застосування САВ 30 мг окремо та в комбінації з RIF 600 мг один раз на добу.

11. Дизайн клінічного випробування

Це було одноцентрове, відкрите, відкрите, перехресне дослідження з фіксованою послідовністю у фазі I за участю здорових дорослих для оцінки впливу RIF на РК та безпеку перорального застосування САВ 30 мг.

Дизайн дослідження

Учасники	Період скринінгу	Період 1 День 1- День 7	Період 2 День 8-20	Період 3 День 21-28	День спостереження 38-42
N = 15	Протягом 30 днів після Дня 1	Одноразова доза САВ 30 мг (день 1)	RIF 600 мг один раз на день протягом 13 днів (дні 8 - 20)	Одноразова доза САВ 30 мг на 21-й день + RIF 600 мг QD протягом 8 днів (21-28-й дні)	

Лікування А: Одноразова доза САВ 30 мг (день 1)

Лікування В: RIF 600 мг QD протягом 13 днів (дні 8 - 20)

Лікування С: САВ 30 мг на 21-й день (разова доза) + RIF 600 мг QD протягом 8 днів (21-28-й дні)

Суб'єкти, включені в дослідження, отримували одноразову дозу (SD) САВ 30 мг в 1-й день, після чого протягом 8 днів проводився збір серійних зразків РК. Потім суб'єкти отримували RIF 600 мг щодня на 8-28-й дні з одночасним прийомом одноразової дози САВ 30 мг на 21-й день і збором серійних зразків РК з 21-го по 28-й день. Безпеку та переносимість оцінювали протягом усього дослідження шляхом оцінки ПР та клінічних лабораторних тестів.

12. Основні критерії включення

До участі в дослідженні допускалися здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років, з масою тіла ≥ 50 кг та індексом маси тіла (ВМІ) в межах 18,5 - 31,0 кг/м² (включно), а також з рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази та білірубину $\leq 1 \times \text{ULN}$. Учасників виключали, якщо вони мали поточну або хронічну хворобу печінки в анамнезі, або відомі патології печінки чи жовчовивідних шляхів, а також клінічно значущі серцево-судинні захворювання в анамнезі.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="987 209 1160 272">Лікування</th> <th data-bbox="1160 209 1332 272">Лікарський засіб</th> <th data-bbox="1332 209 1597 272">Доза/форма/спосіб застосування</th> <th data-bbox="1597 209 1883 272">Частота/Тривалість</th> <th data-bbox="1883 209 2114 272">Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="987 272 1160 336">Лікування А</td> <td data-bbox="1160 272 1332 336">Каботегравір натрію</td> <td data-bbox="1332 272 1597 336">30 мг/таблетки/перорально</td> <td data-bbox="1597 272 1883 336">Одноразова доза</td> <td data-bbox="1883 272 2114 336">142384489</td> </tr> <tr> <td data-bbox="987 336 1160 400">Лікування В</td> <td data-bbox="1160 336 1332 400">Ріфадін (рифампін)</td> <td data-bbox="1332 336 1597 400">600 мг/капсули/перорально</td> <td data-bbox="1597 336 1883 400">QD/13days</td> <td data-bbox="1883 336 2114 400">2015013869</td> </tr> <tr> <td data-bbox="987 400 1160 464">Лікування С</td> <td data-bbox="1160 400 1332 464">Каботегравір натрію</td> <td data-bbox="1332 400 1597 464">30 мг/таблетки/перорально</td> <td data-bbox="1597 400 1883 464">Одноразова доза</td> <td data-bbox="1883 400 2114 464">142384489</td> </tr> <tr> <td data-bbox="987 464 1160 528"></td> <td data-bbox="1160 464 1332 528">Ріфадін (рифампін)</td> <td data-bbox="1332 464 1597 528">600 мг/капсули/перорально</td> <td data-bbox="1597 464 1883 528">QD/ 8 дні</td> <td data-bbox="1883 464 2114 528">2015013869</td> </tr> </tbody> </table>	Лікування	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії	Лікування А	Каботегравір натрію	30 мг/таблетки/перорально	Одноразова доза	142384489	Лікування В	Ріфадін (рифампін)	600 мг/капсули/перорально	QD/13days	2015013869	Лікування С	Каботегравір натрію	30 мг/таблетки/перорально	Одноразова доза	142384489		Ріфадін (рифампін)	600 мг/капсули/перорально	QD/ 8 дні	2015013869
Лікування	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії																						
Лікування А	Каботегравір натрію	30 мг/таблетки/перорально	Одноразова доза	142384489																						
Лікування В	Ріфадін (рифампін)	600 мг/капсули/перорально	QD/13days	2015013869																						
Лікування С	Каботегравір натрію	30 мг/таблетки/перорально	Одноразова доза	142384489																						
	Ріфадін (рифампін)	600 мг/капсули/перорально	QD/ 8 дні	2015013869																						
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Рифадін (див. таблицю вище в пункті 13)																									
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозі ≤ 2 г/добу було дозволено застосовувати в будь-який час протягом дослідження. Інші супутні препарати можуть бути розглянуті в кожному конкретному випадку дослідником після консультації з медичним консультантом, якщо це необхідно.																									
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> Максимальна спостережувана концентрація САВ у плазмі крові (C_{max}), площа під кривою «концентрація-час» протягом нескінченного часу ($AUC[0-inf]$). <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> Концентрація САВ у плазмі крові через 24 години (C_{24}), площа під кривою «концентрація-час» до останньої вимірюваної концентрації ($AUC [0-t]$), час досягнення C_{max} (t_{max}), період напіввиведення ($t_{1/2}$), уявний кліренс (CL/F) 																									
17. Критерії оцінки безпеки	Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції (ПР), супутній прийом ліків, клінічні лабораторні дослідження, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих показників.																									
18. Статистичні методи	<p><u>Обґрунтування розміру вибірки</u></p> <p>На основі внутрішньособ'єктного коефіцієнта варіації (CV_w) 11,4% та розміру вибірки з 12 досліджуваних осіб було оцінено, що половина ширини 90% довірчого інтервалу для</p>																									

різниці в лікуванні за логарифмічною шкалою знаходиться в межах 8,3% від точкової оцінки для $AUC(0-t)/AUC(0-\infty)$ та C_{max} . Якщо точкова оцінка відношення середніх геометричних дорівнює 1, то 90% довірчий інтервал становить приблизно (0,92, 1,09).

Аналіз населення

Для аналізу та представлення даних були використані наступні групи населення:

Скринінг населення: До цієї популяції були включені всі суб'єкти, які підписали форму згоди.

Вибірка для оцінки безпеки: Всі суб'єкти, які були включені в дослідження і отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, були включені в Популяцію безпеки.

Фармакокінетика Концентрація в популяції: Популяція САВ РК концентрації включала всіх суб'єктів, які пройшли процедуру забору зразків плазми крові та мали результати аналізу РК, які можна було оцінити.

Популяція фармакокінетичних параметрів: Популяція параметрів САВ РК для цього дослідження включала всіх суб'єктів з оціненими параметрами САВ РК.

Фармакокінетична характеристика популяції: Узагальнена популяція САВ РК для цього дослідження включала суб'єктів, які мали оцінки параметрів САВ РК з обох серійних періодів вибірки РК.

РК-аналізи

Концентраційно-часові дані САВ у плазмі крові аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin (Phoenix) 6.3. Розрахунки базувалися на фактичному часі вибірки, зафіксованому під час дослідження. На основі даних про концентрацію-час у плазмі крові були визначені наступні параметри РК: $AUC(0-\infty)$, $AUC(0-t)$, C_{24} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ і CL/F .

Статистичні аналізи

Описові зведення, представлені для даних РК, включали n, середнє значення, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації для середнього значення (%CV), медіану, мінімум і максимум, середнє геометричне значення з відповідним 95% довірчим інтервалом (CI), а

також міжсуб'єктний CV (%CVb) для середнього геометричного значення.

Точкові оцінки відношення геометричного середнього найменших квадратів (GLSM) для обраних параметрів РК та пов'язані з ними 90% CI були надані для порівняння лікування (тест: референт).

Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі та узагальнені описово відповідно до стандартів Інтегрованої бібліотеки стандартів даних (IDSL) компанії GlaxoSmithKline (GSK), тоді як n та відсоток використовувалися як зведені статистичні дані для категоріальних змінних.

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

Кількість учасників	Загалом
Кількість запланованих учасників [N]	15
Кількість вступили учасників [N]	15
Кількість тем, завершених відповідно до плану [n (%)]	15 (100)
Кількість досліджуваних, які відмовилися від участі (будь-яка причина [n (%)]	0
Вік (років) [Середнє значення (SD)]	48.5 (14.11)
Стать [n (%)]	
Жінки:	5 (33)
Чоловіки:	10 (67)
BMI (кг/м ²) [Середнє значення (SD)]	26.71 (3.578)
Зріст (см) [Середнє значення (SD)]	172.41 (6.979)
Вага (кг) [Середнє значення (SD)]	79.63 (12.788)
Етнічна приналежність [n (%)]	
Іспанського чи латиноамериканського походження:	1 (7)
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	14 (93)
Раса [n (%)]	
Афро-американського/африканського походження	3 (20)
Білошкірі/європейського походження	12 (80)

20. Результати ефективності

Резюме плазмових фармакокінетичних параметрів САВ у LAI117010

Лікування	AUC(0-∞) ¹ (год*мкг/мл)	C _{max} ¹ (мкг/мл)	t _{max} ² (год)	C ₂₄ ¹ (мкг/мл)	t _{1/2} ¹ (год)	CL/F ¹ (л/год)
САВ (n=15)	146 (128167) [23,9]	3,61 (3,28,3,96) [16,9]	200 (1.00-600)	172 (1,49,1,97) [25,5]	38,5 (35,7, 41,6) [13,9]	0205 (0.180,0.234) (23,91)
САВ + RIF (n=15)	597 (52,8, 67,5) [22,4]	3,39 (3,05,3,76) [19,1]	1.00 (1.00-400)	0 860 (0.749,0.988) (25 51)	164 (14,7, 18,2) [19,51]	0.502 (0.444,0.568) [22,4]

1 Середнє геометричне(95% CI) [CVb%]

2 медіана (діапазон)

САВ: Одноразова доза САВ 30 мг (день 1)

САВ+RIF САВ 30 мг на 21-й день (разова доза) + стабільний стан RIF 600 мг QD (8-28-й дні)

При одночасному застосуванні САВ 30 мг з RIF 600 мг AUC(0-∞) САВ знижувалася на 59%; не спостерігалось впливу на C_{max} САВ; CL/F САВ збільшувалася на 140%; а t_{1/2} зменшувався на 57%.

Підсумок порівнянь параметрів лікування плазмокоагулянтами САВ РК

Параметри САВ РК	Група лікування Порівняння: САВ + RIF проти САВ (Співвідношення GLSM, 90% CI)
AUC(0-∞)	0.41 (0.36, 0.46)
C _{max}	0.94 (0.87, 1.02)
CL/F	2.4 (2.2, 2.8)
t _{1/2}	0,43 (0,39; 0,46)

САВ: Одноразова доза САВ 30 мг (день 1)

САВ+RIF: САВ 30 мг на 21-й день (разова доза) + стабільний стан RIF 600 мг QD (8-28-й дні)

21. Результати безпеки

Найчастіші побічні реакції	CAB 30 мг SD	RIF 600 мг QD	CAB 30 мг SD + RIF 600 мг QD	Загалом
	n (%)	n (%)	n (%)	n
Будь-яка ПР	3 (20)	15 (100)	1 (7)	15 (100)
Будь-яка ПР, пов'язана з досліджуваним продуктом	1 (7)	15 (100)	0	15(100)
Інші загальні ПР: (загалом $\geq 10\%$):				
Хроматурія	0	15(100)	0	15(100)
Зниження апетиту	0	2(13)	0	2(13)
Головний біль	1(7)	1 (7)	0	2(13)

Лікування А: Одноразова доза CAB 30 мг (день 1)

Лікування В: RIF 600 мг QD протягом 13 днів (дні 8 - 20)

Лікування С: CAB 30 мг на 21-й день (разова доза) + RIF 600 мг QD протягом 8 днів (21-28-й дні)

У цьому дослідженні не було зареєстровано летальних випадків, серйозних ПР та значних ПР. Під час цього дослідження не спостерігалось клінічно значущих змін лабораторних показників гематології, хімії або результатів сечовипускання з плином часу. Жодних клінічно значущих змін з плином часу на ЕКГ та при оцінці життєво важливих показників не було відзначено. У дослідженні не було зареєстровано жодної вагітності.

22. Висновок (заключення)

- Сумісне застосування стаціонарного RIF 600 мг з одноразовою пероральною дозою CAB 30 мг знижувало AUC(0-∞) CAB на 59% і не впливало на C_{max} CAB.
- CAB, що застосовувався окремо або в комбінації з RIF у стабільному стані, добре переносився в дослідженні: не було зареєстровано жодного випадку смерті, серйозних або значних ПР, порушень життєво важливих функцій або відхилень на ЕКГ, а також лабораторних відхилень 3-го або 4-го ступенів.
- Сумісне застосування RIF з пероральним прийомом CAB 30 мг один раз на добу не рекомендується.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Карен Грейнджер (Karen Grainger)
Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання
ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 10

Study ID-LAI117011

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. · Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain
4. Studies conducted:	✓yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	An Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive Containing Levonorgestrel and Ethinyl Estradiol when Co-administered with GSK1265744 in Healthy Adult Female Subjects Study LAI117011
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [14August2014] – [01December2014]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	UK
9. Number of trial subjects	planned: 20 actual:19
10. Main purpose and secondary objectives of CT	Primary <ul style="list-style-type: none">To demonstrate the lack of an effect of cabotegravir (GSK1265744; CAB) 30 mg on the exposure of levonorgestrel (LNG) and ethinyl estradiol (EE) in healthy female

subjects.

Secondary

- To evaluate the safety and tolerability of oral CAB 30 mg q24h when given in combination with Microgynon.
- To investigate the effect of CAB on other pharmacokinetic (PK) parameters of LNG and EE.
- To assess the impact of CAB on the pharmacodynamic (PD) effects of Microgynon on endogenous luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), and progesterone levels when given in combination compared with these parameters when Microgynon is administered alone.
- To evaluate the PK of CAB when co-administered with LNG and EE.

11. Clinical trial design

This study was an open-label, fixed-sequence crossover study in healthy adult female subjects. Subjects who were not already on a stable regimen of Microgynon were switched to Microgynon for a minimum of one cycle of 21 days to evaluate tolerability, followed by a washout period of 7 days (when no active treatment was received), before continuing to Treatment Period 1. During Treatment Period 1, subjects received Microgynon once daily (QD) on Days 1-10. Subjects were asked to come to the research unit the morning of Day 1. Following completion of the required measurements on Day 1, subjects received a dose of Microgynon and were dispensed one package of Microgynon for Days 2-8 dosing (at home). Subjects returned to the study center on Day 8 and remained through the morning of Day 11 (of Treatment Period 2). On the morning of Day 9, blood draws were collected to assess the predose concentration of LNG and EE. Authorized study center personnel administered the subject's dose of Microgynon after the predose blood draws were collected and recorded the date and time of dosing. On the morning of Day 10, predose PD blood samples for LH, FSH, progesterone, and predose PK samples for LNG, and EE were collected. Subjects were dosed with Microgynon followed by 24-hour serial PK blood collection for LNG and EE. On the morning of Day 11, a 24-hour LNG and EE PK sample and a predose blood sample for LH, FSH and progesterone were collected. Subjects were dosed with a morning dose of Microgynon and their first dose of oral CAB 30 mg. After Day 11, subjects were discharged from the research unit with the remaining Microgynon and CAB tablets for Days 12-19 dosing (at home). The duration of Period 1 was 10 days

	<p>(Day 1-10 Microgynon only).</p> <p>During Treatment Period 2, subjects were instructed to take their study drugs (Microgynon + CAB) at the same time each day on Days 12-19. Subjects returned to the study center on Day 19 and remained in the unit through the morning of Day 22. On the morning of Day 20, blood draws were collected to assess the predose concentration of CAB, LNG and EE. On the morning of Day 21, predose PD blood samples for LH, FSH, progesterone, and predose PK samples for LNG, EE, and CAB were collected. Subjects then received a dose of Microgynon and CAB, and underwent 24-hour serial PK blood collection for LNG, EE, and CAB. On the morning of Day 22, a 24-hour LNG, EE, and CAB PK sample and a predose blood sample for LH, FSH and progesterone were collected. After Day 22 assessments were completed, subjects were discharged from the research unit. Subjects who chose to continue to use Microgynon as their oral contraceptive (OC) were instructed to have 7 Microgynon-free days (Days 22-28) during which withdrawal menses was expected. Subjects who switched to Microgynon to participate in the study and who wished to return to their original (or to a different) OC did not have a 7-day contraceptive free period. Instead, they were instructed to start the next cycle of the original (or a different) OC on Day 22. The duration of Period 2 was 11 days (Days 11-21 Microgynon + CAB). Subjects returned to the study center 7-14 days after their last dose of study drug (Days 28-35) for follow-up evaluations.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Healthy female subjects between 18 and 45 years of age inclusive, with body mass index (BMI) within the range 18 to 30 kg/m² (inclusive) and body weight ≥50 kg (110 lbs) and <114 kg (<250 lbs) were included in this study.</p>

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="1021 201 2063 236">Study Treatment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1021 236 1267 300">Product name:</td> <td data-bbox="1267 236 1659 300">GSK1265744</td> <td data-bbox="1659 236 2063 300">Microgynon (ethinyl estradiol and levonorgestrel)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1021 300 1267 547">Formulation description:</td> <td data-bbox="1267 300 1659 547">GSK1265744B (micronized) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, Opadry film-coating, white OY-S-28876</td> <td data-bbox="1659 300 2063 547">Microgynon tablets contain the following inactive ingredients: Lactose monohydrate, maize starch, povidone, talc, magnesium stearate, sucrose, polyethylene glycol, calcium carbonate, glycerol, titanium dioxide, yellow ferric oxide pigment, montab glycol wax, purified water.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1021 547 1267 579">Dosage form:</td> <td data-bbox="1267 547 1659 579">Tablet, weight of 824 mg</td> <td data-bbox="1659 547 2063 579">Tablet</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1021 579 1267 683">Unit dose strength(s)/Dosage level(s):</td> <td data-bbox="1267 579 1659 683">30 mg = 1 tablet Dose = 30 mg</td> <td data-bbox="1659 579 2063 683">Strength = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1021 683 1267 786">Route/ Administration/ Duration:</td> <td data-bbox="1267 683 1659 786">Administered orally once daily</td> <td data-bbox="1659 683 2063 786">Administered orally once daily</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1021 786 1267 850">Dosing instructions:</td> <td data-bbox="1267 786 1659 850">Dosed with 240mL of water</td> <td data-bbox="1659 786 2063 850">Dosed with 240mL of water</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1021 850 1267 954">Manufacturer/ source of procurement:</td> <td data-bbox="1267 850 1659 954">GlaxoSmithKline</td> <td data-bbox="1659 850 2063 954">Bayer (site to purchase)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1021 954 1267 1050">Batch Number</td> <td data-bbox="1267 954 1659 1050">Lot No: 132379360 Batch No: N/A Input Batch No: 132377654</td> <td data-bbox="1659 954 2063 1050">Batch No: WEF66Z Expiry date: 30 Oct 2016</td> </tr> </tbody> </table>	Study Treatment			Product name:	GSK1265744	Microgynon (ethinyl estradiol and levonorgestrel)	Formulation description:	GSK1265744B (micronized) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, Opadry film-coating, white OY-S-28876	Microgynon tablets contain the following inactive ingredients: Lactose monohydrate, maize starch, povidone, talc, magnesium stearate, sucrose, polyethylene glycol, calcium carbonate, glycerol, titanium dioxide, yellow ferric oxide pigment, montab glycol wax, purified water.	Dosage form:	Tablet, weight of 824 mg	Tablet	Unit dose strength(s)/Dosage level(s):	30 mg = 1 tablet Dose = 30 mg	Strength = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg	Route/ Administration/ Duration:	Administered orally once daily	Administered orally once daily	Dosing instructions:	Dosed with 240mL of water	Dosed with 240mL of water	Manufacturer/ source of procurement:	GlaxoSmithKline	Bayer (site to purchase)	Batch Number	Lot No: 132379360 Batch No: N/A Input Batch No: 132377654	Batch No: WEF66Z Expiry date: 30 Oct 2016
Study Treatment																												
Product name:	GSK1265744	Microgynon (ethinyl estradiol and levonorgestrel)																										
Formulation description:	GSK1265744B (micronized) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, Opadry film-coating, white OY-S-28876	Microgynon tablets contain the following inactive ingredients: Lactose monohydrate, maize starch, povidone, talc, magnesium stearate, sucrose, polyethylene glycol, calcium carbonate, glycerol, titanium dioxide, yellow ferric oxide pigment, montab glycol wax, purified water.																										
Dosage form:	Tablet, weight of 824 mg	Tablet																										
Unit dose strength(s)/Dosage level(s):	30 mg = 1 tablet Dose = 30 mg	Strength = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg																										
Route/ Administration/ Duration:	Administered orally once daily	Administered orally once daily																										
Dosing instructions:	Dosed with 240mL of water	Dosed with 240mL of water																										
Manufacturer/ source of procurement:	GlaxoSmithKline	Bayer (site to purchase)																										
Batch Number	Lot No: 132379360 Batch No: N/A Input Batch No: 132377654	Batch No: WEF66Z Expiry date: 30 Oct 2016																										
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Refer to Item #13																											
15. Concomitant therapy	Permitted Medications: Paracetamol, at doses of ≤ 2 grams/day was permitted for use any time during the study. Other concomitant medication could be considered on a case-by-case basis by the investigator in consultation with the GSK Medical Monitor.																											
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Plasma area under the concentration-time curve over the dosing interval (AUC[0-τ]) 																											

	<p>of LNG and EE following Microgynon with and without CAB.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximum observed plasma concentration (C_{max}), plasma concentration at the end of the dosing interval (C_τ), time to maximum drug concentration (t_{max}), and oral clearance (CL/F) of LNG and EE after Microgynon alone and after Microgynon with CAB. • Predose serum levels of LH and FSH on Days 1, 10, 11, 21 and 22. • Predose serum levels of progesterone on Days 1, 10, 11, 21 and 22. • CAB PK parameters: AUC(0-τ), C_{max}, t_{max}, C_τ and CL/F
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events (AEs), clinical laboratory tests, electrocardiogram (ECG), and vital signs assessments.
18. Statistical methods	<p>The primary objective of this study was to demonstrate lack of effect of multiple doses of CAB on the PK [AUC(0-τ)] of LNG and EE. To assess this, a bioequivalence (BE) approach was employed using Schuirmann's 2 one-sided t-test procedure with α=0.05 for each test. Lack of effect was to be demonstrated if the 90% confidence interval (CI) for both LNG and EE ratios of geometric least-squares means for AUC(0-τ) lie within 0.8 and 1.25.</p> <p>All of the PK parameters were log-transformed, except t_{max}. Following logtransformation, AUC(0-τ), C_{max}, and C_τ of EE and LNG were separately analyzed using a mixed effects model with treatment as fixed effect and subject as a random effect. The ratios of the geometric least square (GLS) means and associated 90% CIs were estimated for the differences between test treatment (Microgynon +CAB) and reference treatment (Microgynon). LH, FSH, and progesterone concentrations from both periods were listed and summarized by treatment.</p>

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Demographics	Microgynon QD (N=20)	Microgynon QD+ CAB 30 mg QD (N=20)	Overall (N=20)
Age in Years, Mean (SD)	26.5 (5.64)	26.5 (5.64)	26.5 (5.64)
Sex, n (%)			
Female:	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Male:	0	0	0
BMI (kg/m ²), Mean (SD)	24.48 (3.196)	24.48 (3.196)	24.48 (3.196)
Height (cm), Mean (SD)	163.13 (6.347)	163.13 (6.347)	163.13 (6.347)
Weight (kg), Mean (SD)	65.09 (8.992)	65.09 (8.992)	65.09 (8.992)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino:	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Race, n (%)			
African American/African Heritage	2 (10)	2 (10)	2 (10)
White = White/Caucasian/European Heritage	18 (90)	18 (90)	18 (90)

a. One subject provided Period 2 Day 11 pre-dose PD samples but was withdrawn prior to the collection of Period 2 Day 21/Day 22 PD samples.
 Microgynon QD = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg once daily; Microgynon QD + CAB 30 mg = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg + oral cabotegravir/GSK1265744 30 mg coadministered once daily

20. PK, pharmacodynamic and biomarker results

Pharmacokinetic Results:
 Levonorgestrel AUC(0-τ), C_{max} and C_τ following administration of Microgynon + CAB 30 mg were comparable to values observed following Microgynon alone.

Summary of Steady-state Plasma Levonorgestrel Pharmacokinetic Parameters and Treatment Comparisons			
Levonorgestrel Parameter	Geometric Mean [95% CI] (CVb%)		GLS Mean Ratio (90% CI)
	Microgynon QD (n=19)	Microgynon QD + CAB 30mg QD (n=19)	Microgynon + CAB 30mg vs. Microgynon
AUC(0-τ) (h*ng/mL)	77.4 [64.5, 92.9] (39)	87.0 [72.1, 105] (40)	1.12 (1.07, 1.18)
C_{max} (ng/mL)	6.86 [5.84, 8.06] (34)	7.20 [6.28, 8.26] (29)	1.05 (0.959, 1.15)
C_{τ} (ng/mL)	2.41 [1.98, 2.95] (43)	2.59 [2.09, 3.22] (47)	1.07 (1.01, 1.15)
t_{max}¹ (h)	1.00 (0.5 – 2.5)	1.00 (0.5 – 3.0)	—

1. Median (range)

Microgynon QD = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg once daily; Microgynon QD + CAB 30 mg = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg + oral cabotegravir/GSK1265744 30 mg coadministered once daily

Ethinyl estradiol AUC(0- τ), C_{max} and C _{τ} following administration of Microgynon + CAB 30 mg were comparable to values observed following Microgynon alone.

Summary of Steady-state Plasma Ethinyl Estradiol Pharmacokinetic Parameters and Treatment Comparisons

Ethinyl Estradiol Parameter	Geometric Mean [95% CI] (CVb%)		GLS Mean Ratio (90% CI)
	Microgynon QD (n=19)	Microgynon QD + CAB 30mg QD (n=19)	Microgynon + CAB 30mg vs. Microgynon
AUC(0-τ) ¹ (h*pg/mL)	773 [656, 911] (33)	800 [698, 916] (28)	1.02 (0.968, 1.08)
C _{max} (pg/mL)	86.2 [72.4, 103] (38)	79.5 [68.0, 92.8] (33)	0.922 (0.827, 1.03)
C _τ ¹ (pg/mL)	16.0 [12.5, 20.4] (51)	15.7 [12.9, 19.0] (40)	1.00 (0.919, 1.10)
t _{max} ² (h)	1.00 (0.5 – 2.5)	1.50 (0.5 – 2.6)	—

1. n= 17 for Microgynon and n=18 for Microgynon + CAB

2. Median (range)

Microgynon QD = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg once daily; Microgynon QD + CAB 30 mg = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg + oral cabotegravir/GSK1255744 30 mg coadministered once daily

Summary of Steady State Plasma CAB Pharmacokinetic Parameters following Coadministration with Microgynon

CAB Parameter	Geometric Mean [95% CI] (CVb%)
	Microgynon QD + CAB 30mg QD (n=19)
AUC(0-τ) (h*µg/mL)	133 [121, 148] (21)
C _{max} (µg/mL)	7.81 [7.13, 8.56] (19)
C _τ (µg/mL)	4.33 [3.87, 4.86] (24)
t _{max} (h) ¹	3.00 (1.0 – 4.2)

1. Median (range)

Microgynon QD + CAB 30 mg = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg + oral cabotegravir/GSK1265744 30 mg coadministered once daily

Pharmacodynamic and Biomarker Results:

There was no apparent difference in mean LH, FSH and progesterone concentrations between Microgynon alone and Microgynon co-administered with CAB.

21. Safety results

Thirteen subjects reported at least 1 AE. All AEs were of mild to moderate intensity. There were no Grade 3/4 treatment emergent laboratory abnormalities reported in the study. No serious adverse events (SAEs), deaths or other significant AEs were reported in the study. The most commonly reported AEs overall were headache (n=6 [30%]), and nausea (n=5 [25%]) with no clear association with CAB dosing.

One subject was withdrawn from the study due to an AE. She was diagnosed with a UTI and required treatment with trimethoprim. The UTI was not attributed to study drug. The subject ceased CAB dosing and was withdrawn from the study. She was advised to continue

Microgynon as her preferred contraceptive and returned to the unit for follow-up procedures.

Summary of All Adverse Events by Treatment (Safety Population)			
System Organ Class Preferred Term	Microgynon QD (N=20)	Microgynon QD+ CAB 30 mg QD (N=20)	Overall (N=20)
Any Event, n (%)	8 (40)	9 (45)	13 (65)
Nervous system disorders, n (%)			
Headache	3 (15)	4 (20)	6 (30)
Dizziness	2 (10)	0	2 (10)
Migraine	0	1 (5)	1 (5)
Gastrointestinal disorders, n (%)			
Nausea	4 (20)	1 (5)	5 (25)
Vomiting	0	1 (5)	1 (5)
Infections and infestations, n (%)			
Nasopharyngitis	1 (5)	1 (5)	2 (10)
Upper respiratory tract infection	1 (5)	0	1 (5)
Urinary tract infection	0	1 (5)	1 (5)
General disorders and administration site conditions, n (%)			
Asthenia	0	1 (5)	1 (5)
Influenza like illness	0	1 (5)	1 (5)
Skin and subcutaneous tissue disorders, n (%)			
Eczema	1 (5)	0	1 (5)
Rash	0	1 (5)	1 (5)
Blood and lymphatic system disorders, n (%)			
Lymphadenopathy	0	1 (5)	1 (5)

Any Event, n (%)	8 (40)	9 (45)	13 (65)
Musculoskeletal and connective tissue disorders, n (%)			
Musculoskeletal chest pain	1 (5)	0	1 (5)

Microgynon QD = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg once daily; Microgynon QD + CAB 30 mg = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg + oral cabotegravir/GSK1265744 30 mg coadministered once daily

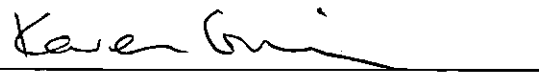
One subject reported a Grade 2 migraine 5 days after the last dose of CAB. The migraine resolved in approximately 28 hours. The AE was considered to be related to study drug.

Drug-Related Adverse Events by Treatment (Safety Population)			
System Organ Class Preferred Term	Microgynon QD (N=20)	Microgynon QD+ CAB 30 mg QD (N=20)	Overall (N=20)
Any Event, n (%)	0	1 (5)	1 (5)
Nervous system disorders, n (%)			
Migraine	0	1 (5)	1 (5)

Microgynon QD = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg once daily; Microgynon QD + CAB 30 mg = levonorgestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg + oral cabotegravir/GSK1265744 30 mg coadministered once daily

22. Conclusion (summary)

- Co-administration of repeat dose cabotegravir (CAB) and the oral contraceptive Microgynon had no effect on the pharmacokinetic profile of levonorgestrel (LNG) and ethinyl estradiol (EE).
- The combination of CAB and LNG/EE was well tolerated in healthy volunteers. Specifically there were no deaths, SAEs, or clinically significant trends in postdose laboratory abnormalities, vital signs or ECG values observed. All adverse events were mild to moderate in intensity.
- Steady-state CAB plasma PK parameters in this study were comparable to historical values.
- Co-administration of CAB with Microgynon had no pharmacodynamic effect on LH, FSH and progesterone compared to when Microgynon was administered alone.

Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare
---	---

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне випробування - 10
Дослідження ID-LAI117011

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження для оцінки фармакокінетики перорального контрацептиву, що містить левоноргестрел та етинілестрадіол, при сумісному застосуванні з GSK1265744 у здорових дорослих жінок Дослідження LAI117011
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [14 серпня 2014] -- [01 грудня 2014]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 20 фактично: 19
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна <ul style="list-style-type: none"> Продемонструвати відсутність впливу каботегравіру (GSK1265744; CAB) 30 мг на експозицію левоноргестрелу (LNG) та етинілестрадіолу (EE) у здорових жінок.

	<p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість перорального застосування САВ 30 мг кожні 24 години у комбінації з мікрогіноном. • Дослідити вплив САВ на інші фармакокінетичні (PK) параметри LNG та EE. • Оцінити вплив САВ на фармакодинамічні (PD) ефекти Мікрогінону на рівні ендogenousного лютеїнізуючого гормону (LH), фолікулостимулюючого гормону (FSH) та прогестерону при комбінованому застосуванні порівняно з цими параметрами при застосуванні Мікрогінону окремо. • Оцінити PK САВ при сумісному застосуванні з LNG та EE.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження було відкритим перехресним дослідженням з фіксованою послідовністю за участю здорових дорослих жінок. Пацієнтів, які ще не приймали стабільну схему лікування препаратом Мікрогінон, переводили на Мікрогінон щонайменше на один цикл тривалістю 21 день для оцінки переносимості, після чого наступав період виведення препарату тривалістю 7 днів (якщо активне лікування не проводилося), а потім продовжували лікування в рамках Періоду лікування 1. Під час Періоду лікування 1 пацієнти отримували Мікрогінон один раз на день (QD) у дні 1-10. Піддослідних попросили прийти до дослідницького підрозділу вранці першого дня. Після завершення необхідних вимірювань у 1-й день, суб'єкти отримали дозу Мікрогінону і отримали по одній упаковці Мікрогінону для прийому на 2-й-8-й дні (вдома). Учасники повернулися до дослідницького центру на 8-й день і залишалися там до ранку 11-го дня (2-го періоду лікування). Вранці на 9-й день були відібрані зразки крові для оцінки переддозової концентрації LNG та EE. Уповноважений персонал дослідницького центру вводив суб'єкту дозу препарату Мікрогінон після забору крові перед дозою та реєстрував дату і час введення. Вранці на 10-й день відбирали зразки крові на LH, FSH, прогестерон, а також зразки крові на LNG та EE перед початком прийому препарату на PK. Суб'єктам вводили препарат Мікрогінон з подальшим 24-годинним серійним забором крові з PK для визначення LNG та EE. Вранці на 11-й день забирали 24-годинний зразок LNG і EE PK, а також зразок крові перед дозою на LH, FSH і прогестерон. Суб'єкти отримували ранкову дозу Мікрогінону та першу дозу перорального прийому САВ 30 мг. Після 11-го дня учасники були виписані з дослідницького центру з рештою таблеток Мікрогінону та таблеток САВ для прийому на 12-19-й дні (вдома). Тривалість Періоду 1 становила 10 днів (тільки день 1-10 Мікрогінон).</p>

	<p>Під час Періоду лікування 2 учасникам було запропоновано приймати досліджувані препарати (Мікрогінон + САВ) в один і той самий час кожного дня з 12 по 19 день. Учасники повернулися до навчального центру на 19-й день і залишалися в підрозділі до ранку 22-го дня. Вранці на 20-й день були відібрані зразки крові для оцінки переддозової концентрації САВ, LNG та ЕЕ. Вранці на 21-й день відбирали зразки крові на LH, FSH, прогестерон, а також зразки РК на LNG, ЕЕ та САВ перед прийомом препарату. Потім суб'єкти отримували дозу Мікрогінону та САВ, а також проходили 24-годинний серійний забір крові на РК для визначення LNG, ЕЕ та САВ. Вранці на 22-й день забирали 24-годинний зразок LNG, ЕЕ, і САВ РК, а також зразок крові перед дозою на LH, FSH і прогестерон. Після завершення оцінювання на 22-й день учасники були виписані з дослідницького підрозділу. Учасницям, які вирішили продовжувати приймати Мікрогінон як оральний контрацептив (ОС), було запропоновано 7 днів без Мікрогінону (22-28-й дні), протягом яких очікується менструація відміни. Учасники, які перейшли на Мікрогінон для участі в дослідженні та бажали повернутися до свого попереднього (або іншого) ОС, не мали 7-денного вільного від контрацепції періоду. Замість цього їм було доручено розпочати наступний цикл оригінального (або іншого) ОС на 22-й день. Тривалість Періоду 2 становила 11 днів (дні 11-21 Мікрогінон + САВ). Суб'єкти поверталися до дослідницького центру через 7-14 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату (28-35-й дні) для подальших оцінок.</p>
12. Основні критерії включення	<p>У дослідження були включені здорові жінки віком від 18 до 45 років включно з індексом маси тіла (ВМІ) в межах від 18 до 30 кг/м² (включно) та масою тіла ≥ 50 кг (110 фунтів) і < 114 кг (< 250 фунтів).</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікування в дослідженні	
	Найменування лікарського засобу:	GSK1265744 Мікрогінон (етинілестрадіол та левоноргестрел)
	Опис лікарської форми:	GSK1265744B (мікронізований) лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, плівкове покриття Opadry, білий OY-S-28876 Таблетки Мікрогінон містять наступні неактивні інгредієнти: Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, повідон, тальк, магнію стеарат, сахароза, поліетиленгліколь, кальцію карбонат, гліцерин, титану діоксид, пігмент жовтий фемінний оксид, віск монтаб гліколевий, вода очищена.
	Лікарська форма:	Таблетка, вага 824 мг Таблетки
	Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:	30 мг = 1 таблетка Доза = 30 мг Сила = левоноргестрел 0,15 мг та етинілестрадіол 0,03 мг
	Спосіб застосування/Дозировка/Тривалість:	Перорально один раз на добу Перорально один раз на добу
	Вказівки щодо застосування лікарського засобу:	Доза з 240мл води Доза з 240мл води
	Виробник/джерело закупівлі: Номер серії	GlaxoSmithKline Номер партії: 132379360 СЕРІЯ №: н/д Вхідний номер серії: 132377654 Bayer (сайт для покупки) СЕРІЯ №: WEF66Z Дата закінчення терміну придатності: 30 жовтня 2016 року
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Див. пункт #13	
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Парацетамол у дозах ≤ 2 г/день дозволено використовувати будь-коли протягом дослідження. Інші супутні препарати можуть розглядатися в кожному конкретному випадку дослідником після консультації з Медичним монітором GSK.	
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні. Первинні: <ul style="list-style-type: none">Площа під кривою «концентрація-час» у плазмі крові протягом інтервалу дозування (AUC[0-τ]) LNG та EE після прийому Мікрогінону з CAB та без CAB. Вторинні:	

	<ul style="list-style-type: none"> • Максимальна спостережувана концентрація в плазмі (C_{max}), концентрація в плазмі в кінці інтервалу дозування (C_t), час досягнення максимальної концентрації препарату (t_{max}) та пероральний кліренс (CL/F) LNG та EE після застосування тільки препарату Мікрогінон та після застосування препарату Мікрогінон з САВ. • Визначити рівень LH та FSH у сироватці крові на 1, 10, 11, 21 та 22-й дні. • Визначте рівень прогестерону в сироватці крові на 1-й, 10-й, 11-й, 21-й і 22-й дні. • Параметри САВ РК: $AUC(0-\tau)$, C_{max}, t_{max}, C_t і CL/F
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні реакції (ПР), клінічні лабораторні аналізи, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих показників.</p>
18. Статистичні методи	<p>Основною метою цього дослідження було продемонструвати відсутність впливу багаторазових доз САВ на РК [$AUC(0-\tau)$] LNG та EE. Для оцінки було застосовано підхід біоеквівалентності (BE) з використанням процедури 2 односторонніх t-критеріїв Schuirmann з $\alpha=0,05$ для кожного тесту. Відсутність ефекту слід було продемонструвати, якщо 90% довірчий інтервал (CI) як для LNG, так і для EE співвідношень геометричних середніх за методом найменших квадратів для $AUC(0-\tau)$ знаходився в межах 0,8 і 1,25.</p> <p>Всі параметри РК були логарифмічно перетворені, за винятком t_{max}. Після логарифмічного перетворення $AUC(0-\tau)$, C_{max} та C_t EE та LNG були окремо проаналізовані за допомогою моделі змішаних ефектів, в якій лікування було фіксованим ефектом, а суб'єкт - випадковим ефектом. Відношення середніх геометричних найменших квадратів (GLS) та пов'язані з ними 90% CI були оцінені для відмінностей між досліджуваним лікуванням (Мікрогінон + САВ) та референтним лікуванням (Мікрогінон). Концентрації LH, FSH і прогестерону в обох періодах були перераховані і підсумовані за результатами лікування.</p>

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

Демографічні дані	Мікрогінон QD (=20)	Мікрогінон QD+ САВ мг QD (N=20)	Загалом (N=20)
Вік (років), Середнє значення (SD)	26,5 (5,64)	26,5 (5,64)	26,5 (5,64)
Стать, n (%)			
Жіноча:	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Чоловіча:	0	0	0
ВМІ (кг/м ²), Середнє значення (SD)	24,48 (3,196)	24,48 (3,196)	24,48 (3,196)
Зріст (см); Середнє значення (SD)	163,13(6,347)	163,13 (6,347)	163,13 (6,347)
Маса тіла (кг), Середнє значення (SD)	65,09 (8,992)	65,09 (8,992)	65,09 (8,992)
Етнічна приналежність, n (%)			
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Раса, n (%)			
Афро-американського/африканського походження	2 (10)	2 (10)	2 (10)
Білошкірі/європейського походження	18(90)	18 (90)	18 (90)

а. Один суб'єкт надав зразки PD періоду 2, день 11 перед дозою, але був відкликаний до збору зразків PD періоду 2, день 21/день 22.

Мікрогінон QD = левоноргестрел 0,15 мг та етинілестрадіол 0,03 мг один раз на добу, Мікрогінон QD + КАБ 30 мг = левоноргестрел 0,15 мг та етинілестрадіол 0,03 мг + пероральний каботегравір/GSKI285744 30 мг щоденно

20. Результати ефективності

Результати фармакокінетики:

AUC(0-τ), C_{max} та C_t левоноргестрелу після застосування Мікрогінону + САВ 30 мг були порівнянними зі значеннями, що спостерігалися після застосування тільки Мікрогінону.

Резюме фармакокінетичних параметрів левоноргестрелу в стаціонарному стані в плазмі крові та порівняння лікування

Параметр левоноргестрелу	Середнє геометричне [95% CI]		Середнє співвідношення GLS(90% CI)
	Мікрогінон QD(=19)	Мікрогінон QD+ CAB мг QD(N=19)	CAB 30мг проти Мікрогінону
AUC(0-т) (нг. год/мл)	77,4 [64,5. 92,9] (39)	87,0 [72,1, 105] (40)	1,12 (1,07,1, 18)
С _{max} (нг/мл)	6,86 [5,84. 8,06] (34)	7,20 [6,28. 8,26] (29)	1,05 (0 959,1. 15)
С _t (нг/мл)	2,41 [1,98. 2,95] (43)	2,59 [2,09. 3,22] (47)	1,07 (1,01,1, 15)
t _{max} ¹ (год)	1,00 (0,5 -2,5)	1,00 (0,5-3,0)	—

1. Медіана (діапазон)

Мікрогінон QD = левоноргестрел 0,15 мг та етинілестріадіол 0,03 мг один раз на добу. Мікрогінон QD + CAB 30 мг = левоноргестрел 0,15 мг та етинілестріадіол 0,03 мг + пероральний каботегравір/GSK1265744 30 мг один раз на добу

AUC(0-т), С_{max} та С_t етинілестріадіолу після застосування Мікрогінону + CAB 30 мг були порівнянними зі значеннями, що спостерігалися після застосування тільки Мікрогінону.

Резюме стаціонарних фармакокінетичних параметрів етинілестрадіолу в плазмі крові та порівняння лікування

Параметр етинілестрадіолу	Середнє геометричне [95% CI] (CVb%)		Середнє співвідношення GLS(90% CI)
	Мікрогінон QD(=19)	Мікрогінон QD+ САВ мг QD(N=19)	Мікрогінон + САВ 30мг проти Мікрогінону
AUC(0-t) ¹ (год*пг/мл)	773 [656 911] (33)	800 [698 916] (28)	1,02 (0 968, 1, 08)
Сmax (мкг/мл)	86,2 [72,4, 103] (38)	79,5 [68,0, 92,8] (33)	0,922 (0,827, 1,03)
Ст 1 (пг/мл)	16,0 [12,5, 20,4] (51)	15,7 [12,9, 19,0] (40)	1,00 (0,919; 1,10)
tmax ² (год)	1,00 (0,5-2,5)	1,50 (0,5- 2,6)	—

1. n= 17 для Мікрогінону та n= 18 для Мікрогінону+ САВ

2. Медіана (діапазон)

Мікрогінон QD = левоноргестрел 0,15 мг та етинілестрадіол 0,03 мг один раз на добу; Мікрогінон QD + САВ 30 мг = левоноргестрел 0,15 мг та етинілестрадіол 0,03 мг + пероральний каботегравір/GSK1285744 30 мг один раз на добу

Резюме фармакокінетичних параметрів стаціонарного стану САВ у плазмі крові після сумісного застосування з мікрогіноном

САВ параметр	Середнє геометричне [95% CI] (CVb%)
	Мікрогінон QD+ САВ мг QD (N=19)
AUC(0-t) (год*мкг/мл)	133 [121, 148]
C _{max} (мкг/мл)	[7,13, 8,56] (19)
C _t (мкг/мл)	433 [3,87, 486] (24)
t _{max} (год) ¹	3,00 (1,0-4,2)

1. Медіана (діапазон)

Мікрогінон QD + КАБ 30 мг = левоноргестрел 0,15 мг та етинілестрадіол 0,03 мг + пероральний каботегравір/GSK1265744 30 мг один раз на добу

Результати фармакодинаміки та біомаркерів:

Не було очевидної різниці в середніх концентраціях LH, FSH та прогестерону при застосуванні тільки Мікрогінону та Мікрогінону разом з САВ.

21. Результати безпеки

Тринадцять суб'єктів повідомили про щонайменше 1 ПР. Усі ПР були слабкої та помірної інтенсивності. У дослідженні не було зареєстровано жодних лабораторних відхилень 3/4 ступеня тяжкості, пов'язаних з лікуванням. У дослідженні не повідомлялося про серйозні побічні явища (СПЯ), летальні випадки або інші значущі СПЯ. Найчастіше повідомлялося про такі небажані явища, як головний біль (n=6 [30%]) та нудота (n=5 [25%]) без чіткого зв'язку з дозуванням САВ.

Один суб'єкт був виведений з дослідження через ПР. У неї діагностували UTI, і вона потребувала лікування триметопримом. UTI не була пов'язана з прийомом досліджуваного препарату. Суб'єкт припинив прийом САВ і був виведений з дослідження. Пацієнтці було рекомендовано продовжувати приймати Мікрогінон як бажаний засіб контрацепції, і вона повернулася у відділення для подальшого спостереження.

Зведення всіх побічних реакцій за видами лікування (безпечна популяція)			
Бажаний термін за класом системи органів	Мікрогінон QD(=20)	Мікрогінон QD+ САВ мг QD(N=20)	Загалом (N=20)
БУДЬ-ЯКА ПОДІЯ, n (%)	8(40)	9 (45)	13 (65)
Порушення з боку нервової системи, n (%)			
Головний біль	3(15)	4 (20)	6 (30)
Запаморочення	2(10)	0	2(10)
Мігрень	0	1(5)	1 (5)
З боку шлунково-кишкового тракту, n (%)			
Нудота	4(20)	1 (5)	5 (25)
Блювання	0	1(5)	1 (5)
Інфекції та інвазії, n (%)			
Назофарингіт	1(5)	1 (5)	2 (10)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	1(5)	0	1(5)
Інфекції сечовивідних шляхів	0	1(5)	1 (5)
Загальні розлади і порушення у місці введення, n (%)			
Астенія	0	1(5)	1 (5)
Грипоподібне захворювання	0	1(5)	1 (5)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини, n (%)			
екзема	1(5)	0	1(5)
Висип	0	1(5)	1 (5)
Кров та лімфатична система, n (%)			
Лімфаденопатія	0	1(5)	1 (5)

БУДЬ-ЯКА ПОДІЯ, n (%)	8(40)	9 (45)	13 (65)
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини, n (%)			
М'язово-скелетний біль у грудях	1(5)	0	1(5)

Мікрогінон QD = левоноргестрел 0,15 мг та етинілестрадіол 0,03 мг один раз на добу
Мікрогінон QD + САВ 30 мг = левоноргестрел 0,15 мг та етинілестрадіол 0,03 мг + пероральний каботегравір GSK1265744 30 мг один раз на добу

Один пацієнт повідомив про мігрень 2 ступеня через 5 днів після прийому останньої дози САВ. Мігрень пройшла приблизно через 28 годин. ПР вважалася пов'язаною з прийомом досліджуваного лікарського засобу.

Побічні реакції, пов'язані з лікуванням, залежно від лікування (безпечна популяція)			
Бажаний термін за класом системи органів	Мікрогінон QD (=20)	Мікрогінон QD+ САВ мг QD (N=20)	Загалом (N=20)
БУДЬ-ЯКА ПОДІЯ, n (%)	0	1(5)	1 (5)
Порушення з боку нервової системи, n (%)			
Мігрень	0	1(5)	1 (5)

Мікрогінон QD = левоноргестрел 0,15 мг та етинілестрадіол 0,03 мг один раз на добу; Мікрогінон QD + САВ 30 мг = левоноргестрел 0,15 мг та етинілестрадіол 0,03 мг + пероральний каботегравір/GSK1265744 30 мг один раз на добу

22. Висновок (заключення)

- Спільне застосування повторної дози каботегравіру (САВ) та перорального контрацептиву Мікрогінон не впливало на фармакокінетичний профіль левоноргестрелу (LNG) та етинілестрадіолу (EE).
- Комбінація САВ та LNG/EE добре переносилася здоровими добровольцями. Зокрема, не спостерігалось летальних випадків, СПЯ або клінічно значущих тенденцій у післядозових лабораторних відхиленнях, життєво важливих показниках або показниках ЕКГ. Усі побічні явища були легкого та помірною ступеня тяжкості.
- Стаціонарні параметри РК плазми крові САВ в цьому дослідженні були порівнянними з історичними значеннями.
- Сумісне застосування САВ з Мікрогіноном не мало фармакодинамічного впливу на LH, FSH та прогестерон порівняно з прийомом тільки Мікрогінону.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<hr/> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>
--	--

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 11
Study ID-201479

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain
4. Studies conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 in Subjects with Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Subjects, Study 201479
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	from [22June2015] – [16September2016]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 16 actual: 16
10. Main purpose and secondary objectives of CT	Primary <ul style="list-style-type: none"> To compare plasma PK parameters of CAB in subjects with hepatic impairment to healthy controls matched in gender, age, and body mass index (BMI) Secondary <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the impact of hepatic impairment on the plasma protein binding and unbound concentration of CAB

	<ul style="list-style-type: none"> • To investigate the effect of hepatic impairment on other CAB PK parameters • To assess the safety and tolerability of a single 30 mg oral dose of CAB
11. Clinical trial design	<p>This was a Phase 1, open-label, parallel group, single-dose adaptive study in adults with moderate hepatic impairment and matched, healthy control subjects with normal hepatic function. In Part 1, healthy control subjects (n=8) were matched in gender, age (± 10 years), and BMI ($\pm 25\%$) to subjects with moderate (n=8) hepatic impairment. All subjects received cabotegravir (CAB) 30 mg as a single oral dose in the fasted state followed by pharmacokinetic sampling for total concentrations of CAB in plasma. The unbound CAB concentrations were assessed at sparse sampling times. Since the AUC(0-∞) of CAB did not increase by >2-fold in moderately impaired subjects relative to matched controls, the originally planned Part 2 of the study in adults with mild hepatic impairment was not conducted.</p>
12. Main inclusion criteria	<p><u>Healthy and Hepatic Impairment Subjects:</u> Male and female subjects, between 18 and 70 years of age inclusive, with body weight ≥ 50 kg and BMI within the range 19 to 41 kg/m² were eligible for the study.</p> <p><u>Specific inclusion criteria for subjects with hepatic impairment:</u> Child-Pugh score of 7-9 AND previous confirmation of liver cirrhosis by liver biopsy or other medical imaging technique associated with an unambiguous medical history (such as evidence of portal hypertension). Subjects with chronic (>6 months), stable hepatic impairment due to any etiology with no acute episodes of illness with previous 1 month prior to screening were also considered. Subjects with pre-existing condition (except hepatic impairment) or with presence of Grade 3 or 4 elevations in aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase (ALT), or bilirubin were not allowed to participate in the study.</p>
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>All subjects received a single oral dose of CAB 30 mg tablet (Batch No. 142384489) with 240 mL of water in the fasted state.</p>
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	<p>N/A</p>

15. Concomitant therapy	<p>Permitted medication:</p> <p><u>For Hepatic Impaired Subjects:</u> A concomitant medication was permitted by the ViiV Medical Monitor if it did not jeopardize the interpretation of the data derived from that subject or the safety of the subject. See Protocol Section 5.1.1 for a list of permitted contraceptive agents for Females of Reproductive Potential.</p> <p><u>For Healthy Subjects:</u> Acetaminophen, at doses of ≤ 2 grams/day was permitted for use in healthy volunteers only. See Protocol Section 5.1.2 for a list of permitted contraceptive agents for Females of Reproductive Potential.</p>
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy was not evaluated in this PK study.</p> <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma area under the concentration time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time [AUC(0-∞)] and maximum observed concentration (C_{max}) following a single oral dose of CAB <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unbound concentration and unbound fraction in plasma of CAB at 2 and 24 hours post dose • Plasma area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to last time of quantifiable concentration [AUC(0-t)], percentage of AUC(0-∞) obtained by extrapolation (%AUC_{ex}), concentration observed at 24-hours post dose (C₂₄), apparent terminal phase half-life (t_{1/2}), apparent clearance (CL/F), lag time before observation of drug concentrations (t_{lag}), time of occurrence of C_{max} (t_{max}) and apparent terminal phase volume of distribution (V_z/F) following a single oral dose of CAB
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events, clinical laboratory

tests, electrocardiogram (ECG), and vital signs assessments

18. Statistical methods

Sample Size Assumption: The target sample size of 8 evaluable subjects per cohort was chosen based on feasibility, to address the objectives of the study.

For a between-subject coefficient of variation (CVb) of 24% (based on previous CAB studies) and a sample size of 8 subjects per cohort, it was estimated that the half width of the 90% confidence interval (CI) for the cohort difference on log-scale would be within 20.8% of the point estimate for AUC(0-t)/AUC(0-∞) and Cmax. If the point estimate of the ratio of geometric means was 1, then 90% CI was considered to be approximately (0.81, 1.23).

Sensitivity analysis assuming a higher between-subject CVb of 36% and a sample size of 8 evaluable subjects per cohort was conducted. It was estimated that the lower and upper bounds of the 90% CI for the cohort difference on log-scale would be within 30.7% of the point estimate for AUC(0-t)/AUC(0-∞) and Cmax.

Analysis Populations

Screening Population: Included all subjects who had signed the consent form.

Safety Population: Included all subjects who enrolled in the study and received at least one dose of study drug. This was the population for the safety analyses, as well as for presentation/ summarization of baseline/demographic characteristics.

Pharmacokinetic Concentration Population: Included all subjects who underwent plasma pharmacokinetic (PK) sampling and had evaluable CAB assays. PK assay results from samples collected from a subject with emesis occurring within 4 hours of the dose were not to be considered as evaluable. This population was used for listing, summarization and plotting of concentration-time data.

Pharmacokinetic Summary Population: Included subjects who had CAB PK parameter estimates. This population was used for summary and plotting of PK parameters and statistical comparisons between cohorts. PK assay results from samples collected from a subject with emesis occurring within 4 hours of the dose

were not to be considered as evaluable.

Interim Analyses: There was no formal interim analysis planned for the study, however, the preliminary PK and safety from Part 1 was reviewed internally at GlaxoSmithKline (GSK) to determine if Part 2 of the study was required prior to the start of Part 2. If the geometric mean total plasma AUC (0-∞) of CAB increased by >2-fold in moderately impaired subjects compared to matched controls, Part 2 was to be conducted to evaluate CAB pharmacokinetics in another group of subjects with mild impairment.

Pharmacokinetic Analyses:

Plasma CAB concentration-time data was analyzed by non-compartmental methods with WinNonlin 6.3 or higher and the following pharmacokinetic parameters were determined, as data permitted: AUC(0-∞), AUC(0-t), %AUCex, Cmax, tmax, C24, tlag, CL/F, Vz/F, and t½. Unbound fraction (fu) was calculated using the total and unbound plasma concentration of CAB data generated at 2 and 24 hours post dose for both normal and hepatic impairment subjects. Log-transformed PK parameters (except %AUCex, tmax and tlag) were analyzed by analysis of covariance (ANCOVA) with gender and cohort as fixed effects and age and BMI as continuous covariates. The relationship between plasma CAB PK parameters, including AUC(0-t), AUC(0-∞), Cmax, C24, t½, CL/F, Vz/F, fu2 and fu24, and liver function measurements, including Child-Pugh score (overall score and liver synthetic ability [albumin, bilirubin, and prothrombin time (PT)]) was assessed by Pearson correlation and linear and/or nonlinear regression methods. For the analysis of relationship between PK and Child-Pugh score as continuous variable, subjects with normal hepatic function were considered to have a score = 0.

Safety Analyses: Safety data was presented in tabular and/or graphical format and summarized descriptively. No formal statistical analysis of the safety data was conducted.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	Demographics (Safety Population)	Moderate Hepatic Impaired	Healthy Matched	Overall
	n	8	8	16
	Age in Years [Mean (SD)]	60.3 (3.20)	56.9 (6.17)	58.6 (5.06)
	Sex [n (%)]			
	Female:	2 (25)	2 (25)	4 (25%)
	Male:	6 (75)	6 (75)	12 (75%)
	BMI (kg/m²) [Mean (SD)]	29.3 (3.78)	29.2 (4.17)	29.2 (3.85)
	Height (cm) [Mean (SD)]	176 (11.6)	171 (11.2)	173 (11.3)
	Weight (kg) [Mean (SD)]	91.1 (18.4)	86.1 (18.9)	88.6 (18.2)
	Ethnicity [n (%)]			
	Hispanic or Latino	1 (13)	2 (25)	3 (19%)
	Not Hispanic or Latino	7 (88)	6 (75)	13 (81%)
	Race [n (%)]			
	African American/African Heritage	2 (25)	2 (25)	4 (25)
	White – White/Caucasian/European Heritage	6 (75)	6 (75)	12 (75)
	Child Pugh total score [n (%)]			
	7	3 (37.5%)	NA	
	8	3 (37.5%)	NA	
	9	2 (25.0%)	NA	
	20. PK results	<p>Unbound plasma CAB concentration: The unbound plasma CAB concentrations in moderate hepatic impaired subjects were 40% and 55% higher than those in healthy subjects at 2h and 24h post dose, respectively.</p>		

Summary and Comparison of Unbound Plasma CAB Concentrations 2h and 24h following Single Dose Oral CAB 30mg (PK Concentration and PK Summary Population)

Unbound CAB Conc	Statistic	Moderate Hepatic Impaired (n=7) [‡]	Healthy Matched ¹ (n=7) [‡]	Hepatic Impaired versus Healthy GLSM Ratio (90% CI)
2h Post Dose (µg/mL)	Median (range)	0.00831 (0.00289, 0.0234)	0.00591 (0.00364, 0.00958)	—
	Mean (SD)	0.0094 (0.00661)	0.0058 (0.00227)	—
	GLS Mean	0.0074	0.0053	1.401 (0.798, 2.459)
24h Post Dose (µg/mL)	Median (range)	0.00432 (0.00163, 0.0105)	0.00260 (0.00136, 0.00441)	—
	Mean (SD)	0.0050 (0.00317)	0.0026 (0.00107)	—
	GLS Mean	0.0041	0.0026	1.552 (0.820, 2.938)

* For 1 subject with hepatic impairment and 1 healthy subject, protein binding samples were collected, but due to shipment issues, not received and thus not processed.

1. Healthy control subjects are matched to the moderate hepatic impairment subjects in gender, age (±10 years), and BMI (±25%)

Summary of Select Plasma CAB Pharmacokinetic Parameters Following Single Dose Oral CAB 30 mg (PK Summary Population)

CAB PK Parameter (Units)	Moderate Hepatic Impaired (n=8) Geometric mean [95% CI] (%CV)	Healthy Matched ¹ (n=8) Geometric mean [95% CI] (%CV)
AUC(0-∞) (h*µg/mL)	102 [75.2, 138] (37.3)	127 [94.7, 170] (36.2)
AUC(0-t) (h*µg/mL)	98.2 [73.3, 132] (36.2)	121 [91.0, 162] (35.4)
C _{max} (µg/mL)	2.70 [1.94, 3.76] (41.1)	3.55 [2.90, 4.33] (24.3)
C ₂₄ (µg/mL)	1.23 [0.956, 1.58] (30.8)	1.50 [1.13, 2.01] (35.6)
CL/F (L/h)	0.295 [0.218, 0.399] (37.3)	0.236 [0.176, 0.317] (36.2)
V _d /F (L)	13.1 [10.1, 17.0] (31.6)	12.7 [9.79, 16.4] (31.7)
t _{1/2} (h)	30.8 [23.7, 40.1] (32.2)	37.2 [33.4, 41.5] (13.1)
t _{1/2α} (h) ²	2.0 (1.0 – 4.0)	2.0 (1.0 – 3.0)
Fraction unbound at 2h (%) ³	0.307 [0.202, 0.467] (47.6)	0.157 [0.119, 0.207] (30.5)
Fraction unbound at 24h (%) ³	0.322 [0.184, 0.564] (66.8)	0.166 [0.134, 0.207] (23.9)

1. Healthy control subjects are matched to the hepatic impaired subjects in gender, age (±10 years), and BMI (±25%)

2. Data are represented as median (range)

3. n=7 for both moderate hepatic impaired and healthy matched groups

Unbound CAB fractions were statistically higher in subjects with higher albumin score (lower serum albumin concentration) and higher Child-Pugh score. There was no apparent relationship between CAB unbound fraction and total protein

concentration.

Statistical Comparison of Plasma CAB Pharmacokinetic Parameters After Single CAB 30 mg Oral Dose (PK Summary Population)

Plasma CAB PK Parameter	Ratio of GLS Means (90% CI)
	Moderate Hepatic Impaired (n=8) vs Healthy Matched (n=8)
AUC(0-∞)	0.725 (0.497, 1.058)
AUC(0-t)	0.731 (0.508, 1.053)
Cmax	0.685 (0.505, 0.929)
C24	0.732 (0.526, 1.018)
CL/F	1.379 (0.945, 2.012)
Vz/F	1.134 (0.834, 1.541)
t½	0.822 (0.648, 1.042)
Fraction unbound at 2h*	2.137 (1.574, 2.902)
Fraction unbound at 24h*	1.902 (1.139, 3.175)

* n=7 for both moderate hepatic impaired and healthy matched groups.

21. Safety results


All the reported adverse events (AEs) were Grade 1, except for the AEs of increased blood pressure (BP) and upper respiratory infection in 1 subject from the healthy matched control cohort, which were Grade 2 in severity.

Summary of All Adverse Events by Cohort (Safety Population)

Preferred Term	Moderate Hepatic Impaired (n=8)	Healthy Matched (n=8)	Overall (N=16)
Subjects with any AE(s), n (%)	2 (25)	3 (38)	5 (31)
Folliculitis*	1 (13)	0	1 (6)
Gastroenteritis	1 (13)	0	1 (6)
Upper respiratory tract infection*	0	1 (13)	1 (6)
Constipation*	1 (13)	0	1 (6)
Blood pressure increased*	0	1 (13)	1 (6)
Back pain	0	1 (13)	1 (6)
Headache*	0	1 (13)	1 (6)
Papule	1 (13)	0	1 (6)

*Drug-related AEs

Post-SAC, after further evaluation by the investigator, the folliculitis AE was determined to be not related to study drug, and instead was a pre-existing condition triggered by sweating and hot weather.

	<p>There were no deaths or serious adverse events (SAEs) reported during the study. None of the adverse events led to discontinuation of the study drug or withdrawal of any subject from the study.</p>
<p>22. Conclusion (summary)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate hepatic impairment had minimal impact on total plasma CAB PK. The fraction unbound (%) of cabotegravir in moderate hepatic impairment subjects was ~90% – 114% higher than those in healthy subjects likely due to lower albumin concentrations. • CAB may be taken without dose adjustment in subjects with mild to moderate hepatic impairment. • No new safety signal was detected during the study.
<p>Applicant (registration certificate holder)</p>	<p style="text-align: center;"></p> <p>(signature)</p> <p>Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне випробування - 11
Дослідження ID-201479

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	BiiB Хелскер ІОК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ІОК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
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 І фази з оцінки фармакокінетики та безпеки препарату GSK1265744 у пацієнтів з порушенням функцій печінки та здорових осіб контрольної групи, дослідження 201479
6. Фаза клінічного випробування	Фаза І
7. Період клінічного випробування	з [22 червня 2015] – [16 вересня 2016]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 16 фактична кількість суб'єктів дослідження: 16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна <ul style="list-style-type: none"> Порівняти плазмові показники РК САВ в осіб з порушенням функцій печінки зі здоровими особами, які відповідають за статтю, віком та індексом маси тіла (ВМІ), у порівнянні з контрольною групою Вторинні <ul style="list-style-type: none"> Оцінити вплив порушення функцій печінки на зв'язану з білками плазми та незв'язану концентрацію САВ у плазмі крові

	<ul style="list-style-type: none"> • Дослідити вплив порушення функцій печінки на інші параметри САВ РК • Оцінити безпеку та переносимість одноразової пероральної дози 30 мг САВ
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите однодозове адаптивне дослідження 1 фази в паралельних групах за участю дорослих з помірним порушенням функцій печінки та здорових добровольців з нормальною функцією печінки, які відповідали контрольній групі. У Частині 1 здорові контрольні особи (n=8) були підібрані за статтю, віком (± 10 років) та індексом маси тіла ($\pm 25\%$) до осіб з помірним (n=8) ступенем порушення функцій печінки. Всі учасники отримували каботегравір (САВ) 30 мг у вигляді одноразової пероральної дози натщесерце з подальшим фармакокінетичним дослідженням для визначення загальної концентрації САВ у плазмі крові. Незв'язані концентрації САВ оцінювали при рідкісному відборі проб. Оскільки $AUC(0-\infty)$ САВ не збільшувалася в >2 рази у пацієнтів з помірною печінковою недостатністю порівняно з відповідним контролем, спочатку запланована частина 2 дослідження у дорослих з легким порушенням функцій печінки не проводилася.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові особи та особи з <u>порушенням функції печінки</u>: У дослідженні могли брати участь особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 70 років включно з масою тіла ≥ 50 кг та індексом маси тіла в межах від 19 до 41 кг/м².</p> <p><u>Спеціальні критерії включення для суб'єктів з порушенням функції печінки</u>: 7-9 балів за шкалою Child-Pugh та попереднє підтвердження цирозу печінки за допомогою біопсії печінки або іншого методу медичної візуалізації, пов'язаного з однозначним анамнезом (наприклад, докази портальної гіпертензії). Також розглядалися пацієнти з хронічним (>6 місяців), стабільним порушенням функцій печінки будь-якої етіології без гострих епізодів захворювання протягом 1 місяця до скринінгу. До участі в дослідженні не допускалися пацієнти з попередніми захворюваннями (окрім порушення функцій печінки) або з підвищенням рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази (ALT) або білірубіну 3-го або 4-го ступенів.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Всі учасники отримували одноразову пероральну дозу таблетки САВ 30 мг (номер партії 142384489), запиваючи 240 мл води натщесерце.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>НД</p>

15. Супутня терапія	<p>Дозволені препарати:</p> <p><u>Для осіб з порушенням функції печінки:</u> Супутній прийом ліків був дозволений ViiV Medical Monitor, якщо це не ставило під загрозу інтерпретацію даних, отриманих від цього суб'єкта, або безпеку суб'єкта. Перелік дозволених контрацептивних засобів для жінок з репродуктивним потенціалом див. у розділі 5.1. 1 Протоколу.</p> <p><u>Для здорових суб'єктів:</u> Ацетамінофен у дозах ≤ 2 г/добу дозволено застосовувати лише здоровим добровольцям. Перелік дозволених контрацептивних засобів для жінок з репродуктивним потенціалом див. у розділі 5.1.2 Протоколу.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>У цьому РК дослідженні ефективність не оцінювалася.</p> <p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля (попередня доза), екстрапольована до нескінченного часу [AUC(0-∞)], та максимальна спостережувана концентрація (C_{max}) після прийому одноразової пероральної дози САВ у плазмі крові <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Незв'язана концентрація та незв'язана фракція у плазмі крові САВ через 2 та 24 години після прийому дози • Площа під кривою «концентрація-час» у плазмі крові від нульового часу (до прийому дози) до останнього часу кількісного визначення концентрації [AUC(0-t)], відсоток від AUC(0-∞), отриманий шляхом екстраполяції (%AUC_{ex}), концентрація, що спостерігається через 24 години після прийому дози (C₂₄), уявний період напіввиведення з термінальної фази (t_{1/2}), уявний кліренс (CL/F), час затримки до спостереження концентрації препарату (t_{lag}), час досягнення C_{max} (t_{max}) та уявний об'єм розподілу в термінальній фазі (V_z/F) після прийому одноразової пероральної дози САВ
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Параметри безпеки та переносимості, включаючи небажані явища, клінічні лабораторні аналізи, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих</p>

	показників
18. Статистичні методи	<p>Припущення щодо розміру вибірки: Цільовий розмір вибірки - 8 досліджуваних у кожній когорті - був обраний на основі практичної доцільності, щоб досягти цілей дослідження.</p> <p>Для міжсуб'єктного коефіцієнта варіації (CVb) 24% (на основі попередніх досліджень САВ) та розміру вибірки 8 суб'єктів у кожній когорті було підраховано, що половина ширини 90% довірчого інтервалу (CI) для різниці між когортами за логарифмічною шкалою буде в межах 20,8% від точкової оцінки для $AUC(0-t)/AUC(0-\infty)$ та C_{max}. Якщо точкова оцінка відношення середніх геометричних дорівнювала 1, то 90% CI вважали приблизно (0,81, 1,23).</p> <p>Було проведено аналіз чутливості з припущенням, що міжсуб'єктний CVb становить 36%, а розмір вибірки - 8 оцінюваних суб'єктів у кожній когорті. Було оцінено, що нижня і верхня межі 90% CI для різниці між когортами на логарифмічній шкалі будуть в межах 30,7% від точкової оцінки для $AUC(0-t)/AUC(0-\infty)$ і C_{max}.</p> <p>Аналіз населення</p> <p><u>Скринінг населення:</u> Включені всі суб'єкти, які підписали форму згоди.</p> <p><u>Вибірка для оцінки безпеки:</u> Включені всі суб'єкти, які були включені в дослідження та отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Це була популяція для аналізу безпеки, а також для представлення/узагальнення вихідних/демографічних характеристик.</p> <p><u>Фармакокінетика Концентрація в популяції:</u> Включені всі суб'єкти, які пройшли фармакокінетичне дослідження плазми крові (РК) і мали аналізи САВ, що піддаються оцінці. Результати аналізу РК у зразках, відібраних у суб'єкта з блювотою, що виникла протягом 4 годин після прийому дози, не повинні розглядатися як такі, що підлягають оцінюванню. Ця популяція була використана для складання списку, узагальнення та побудови графіків залежності концентрації від часу.</p> <p><u>Фармакокінетична характеристика популяції:</u> Включали суб'єктів, які мали оцінки параметрів САВ РК. Ця популяція була використана для узагальнення та побудови</p>

графіків параметрів РК і статистичних порівнянь між когортами. Результати аналізу РК у зразках, відібраних у суб'єкта з блювотою, що виникла протягом 4 годин після прийому дози, не повинні розглядатися як такі, що підлягають оцінюванню.

Проміжні аналізи: Формального проміжного аналізу дослідження не планувалося, однак, перед початком Частини 1 в компанії GlaxoSmithKline (GSK) був проведений внутрішній аналіз РК та безпеки з метою визначення необхідності проведення Частини 2 дослідження. Якщо середнє геометричне значення загальної плазмової AUC (0-∞) САВ збільшувалося в >2 рази у суб'єктів з помірними порушеннями порівняно з відповідними контрольними показниками, частина 2 повинна була проводитися для оцінки фармакокінетики САВ в іншій групі суб'єктів з легкими порушеннями.

Фармакокінетичні аналізи:

Дані про концентрацію-час САВ у плазмі крові аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin 6.3 або новішої версії та визначали наступні фармакокінетичні параметри, наскільки це дозволяли дані: AUC(0-∞), AUC(0-t), %AUC_{ex}, C_{max}, t_{max}, C₂₄, t_{lag}, CL/F, Vz/F і t_{1/2}. Незв'язану фракцію (fu) розраховували, використовуючи дані про загальну та незв'язану концентрацію САВ у плазмі крові, отримані через 2 та 24 години після прийому дози, як для здорових осіб, так і для осіб з порушенням функцій печінки. Логарифмічно трансформовані параметри РК (за винятком %AUC_{ex}, t_{max} і t_{lag}) були проаналізовані за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), де стать і когорта були фіксованими ефектами, а вік і ВМІ - безперервними коваріаційними змінними. Взаємозв'язок між плазмовими параметрами РК САВ, включаючи AUC(0-t), AUC(0-∞), C_{max}, C₂₄, t_{1/2}, CL/F, Vz/F, fu₂ і fu₂₄, та показниками функції печінки, включаючи шкалу Чайлд-П'ю (загальний бал і синтетичну здатність печінки [альбумін, білірубін і протромбіновий час (PT)]), оцінювали за допомогою методів кореляції за Pearson та лінійної і/або нелінійної регресії. Для аналізу взаємозв'язку між РК та оцінкою за шкалою Child-Pugh як безперервною змінною, пацієнти з нормальною функцією печінки вважалися такими, що мають показник = 0.

Аналіз безпеки: Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі та узагальнені в описовій формі. Формальний статистичний аналіз даних з безпеки не проводився.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Демографічні показники (безпечна популяція)	Помірна печінкова недостатність	Здорова відповідність	Загалом
	n	8	8	16
	Вік (років) [Середнє значення (SD)]	60.3 (3.20)	56.9(6.17)	58.6 (5,06)
	Стать [n (%)]			
	Жіноча	2(25)	2 (25)	4 (25%)
	Чоловіча:	6 (75)	6 (75)	12(75%)
	ВМІ (кг/м²) [Середнє значення (SD)]	29.3 (3.78)	29.2(4.17)	29.2 (3.85)
	Зріст (см) [Середнє значення (SD)]	176(11,6)	171 (11,2)	173 (11,3)
	Вага (кг) [Середнє значення (SD)]	91,1 (18.4)	86.1 (18.9)	88.6 (18.2)
	Етнічна приналежність [n (%)]			
	Латиноамериканці або латиноамериканці	1(13)	2 (25)	3(19%)
	Не іспаномовні чи латиноамериканці	7(88)	6 (75)	13(81%)
	Раса [n (%)]			
	Афро-американського/африканського походження	2 (25)	2 (25)	4 (25)
	Білошкірі/європейського походження	6(75)	6 (75)	12 (75)
	Загальний бал Чайлд П'ю [n (%)]			
	7	3 (37.5%)	НД	
	8	3 (37,5%)	НД	
	9	2 (25.0%)	НД	
	20. Результати ефективності	Концентрація незв'язаного САВ у плазмі крові: Концентрації незв'язаного САВ у плазмі крові у суб'єктів з помірною печінковою недостатністю були на 40% та 55% вищими, ніж у здорових суб'єктів через 2 години та 24 години після прийому дози, відповідно.		

Узагальнення та порівняння концентрацій незв'язаного САВ у плазмі крові через 2 години та 24 години після прийому одноразової дози перорального САВ 30 мг (концентрація у РК та узагальнена популяційна концентрація у РК)

Розв'язано САВ Conc	Статистика	Помірна печінкова недостатність (n=7)*	Здорова відповідність 1 (n=7)*	Співвідношення печінкової недостатності та здорового GLSM (90% CI)
Доза через 2 години після введення (мкг/мл)	Медіана (діапазон)	0,00831 (0,00289; 0,0234)	0,00591 (0,00364, 0,00958)	—
	Середнє значення (SD)	0,0094 (0,00661)	0,0058 (0,00227)	—
	Середнє співвідношення GLS	0,0074	0,0053	1,401 (0,798, 2,459)
Доза через 24 години після введення (мкг/мл)	Медіана (діапазон)	0,00432 (0,00163,0, 0105)	0,00260 (0,00136; 0,00441)	—
	Середнє значення (SD)	0,0050 (0,00317)	0,0026 (0,00107)	—
	Середнє співвідношення GLS	0,0041	0,0026	1,552 (0,820, 2,938)

* Для 1 суб'єкта з печінковою недостатністю та 1 здорового суб'єкта зразки зв'язування білка були зібрані, але через проблеми з доставкою не були отримані і, відповідно, не оброблені.
1. Здорові контрольні суб'єкти відповідають суб'єктам з помірною печінковою недостатністю за статтю, віком (± 10 років) та BMI ($\pm 25\%$)

Резюме окремих фармакокінетичних параметрів САВ у плазмі крові після прийому одноразової дози перорального САВ 30 мг (узагальнена популяція РК)

Параметр САВ РК (Одиниці)	Помірна печінкова недостатність (n=8) Середнє геометричне значення [95% CI] (%CVb)	Здорові Відповідність ¹ (n=8) Середнє геометричне значення [95% CI] (%CVb)
AUC(0-∞) (год*мкг/мл)	102 [75,2, 138] (37,3)	127 [94,7, 170] (36,2)
AUC(0-T) (год*мкг/мл)	98,2 [73,3, 132] (36,2)	121 [91,0, 162] (35,4)
Стах (мкг/мл)	2,70 [1,94, 3,76] (41,1)	3,55 [2,90,4, 33] (24,3)
C24 (мкг/мл)	1,23 [0,956,1, 58] (30,81)	1,50 [1,13,2, 01] (35,6)
CL/F (л/год)	0,295 [0,218, 0,399] (37,31)	0,236 [0 176,0, 317] (36,2)
Vz/F (л)	13,1 [10,1, 17,0] (31,6)	12,7 [9,79,16,4] (31,7)
t _{1/2} (год)	30,8 [23,7, 40,1] (32,2)	37,2 [33,4, 41,5] (13,1)
t _{max} (год) ²	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (1,0-3,0)
Фракція, незв'язана через 2 год (%) ³	0,307 [0,202, 0,467] (47,6)	0,157 [0 119,0, 207] (30,5)
Незв'язана фракція через 24 години (%) ³	0,322 [0,184, 0,564] (66,6)	0,166 [0 134,0, 207] (23,9)

1 Здорові контрольні суб'єкти відповідають суб'єктам з печінковою недостатністю за статтю, віком (±10 років) та індексом маси тіла (±25%)

2 Дані представлені як медіана (діапазон)

3. n=7 для груп з помірною печінковою недостатністю та здорових осіб

Незв'язані фракції САВ були статистично вищими в осіб з вищим показником

альбуміну (нижчою концентрацією альбуміну в сироватці крові) та вищим показником за шкалою Child-Pugh. Очевидного зв'язку між незв'язаною фракцією САВ та загальною концентрацією білка не виявлено.

Статистичне порівняння фармакокінетичних параметрів САВ у плазмі крові після одноразового прийому пероральної дози 30 мг САВ (загальна популяція РК)

РК параметри САВ у плазмі	Співвідношення середніх значень узагальненим методом найменших квадратів (90 % CI)
	Помірна печінкова недостатність (n=8) порівняно зі здоровими особами (n=8)
AUC(0-∞)	0,725 (0 497,1. 058)
AUC(0-t)	0,731 (0 508,1. 053)
Cmax	0 685 (0.505,0, 929)
C24	0 732 (0.526,1. 018)
CL/F	1,379 (0,945, 2,012)
Vz/F	1.134(0.834,1. 541)
	0.822(0.648,1. 042)
Фракція, незв'язана через 2 год	2 137(1 574,2 902)
Фракція, незв'язана через 24 години	1,902 (1 139,3. 175)

* n=7 для груп з помірною печінковою недостатністю та здорових осіб

21. Результати безпеки

Усі зареєстровані побічні реакції (ПР) були 1-го ступеня тяжкості, за винятком ПР у вигляді підвищення артеріального тиску (ВР) та інфекції верхніх дихальних шляхів у 1 пацієнта зі здорової контрольної групи, які були 2-го ступеня тяжкості.

Зведення всіх побічних реакцій за когортою (безпечна популяція)

Бажаний термін	Помірна печінкова недостатність (n=8)	Здорова відповідність (n=8)	Загалом (N=16)
Суб'єкти з будь-якими АЕ, n (%)	2(25)	3 (38)	5 (31)
Фолікуліт3	1(13)	0	1(6)
Гастроентерит	1(13)	0	1(6)
Інфекція верхніх дихальних шляхів*	0	1(13)	1 (6)
Закреп	1(13)	0	1(6)
тиску у крові підвищений*	0	1(13)	1 (6)
Біль у спині	0	1(13)	1 (6)
Головний біль	0	1(13)	1 (6)
Папули	1(13)	0	1(6)

* ПР що пов'язані з лікарським засобом

Після проведення подальшої оцінки дослідником було встановлено, що фолікуліт ПР не пов'язаний з прийомом

	досліджуваного лікарського засобу, а був попереднім станом, спровокованим пітливістю та спекотною погодою Під час дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті або серйозних побічних явищ (СПЯ). Жодне з небажаних явищ не призвело до відміни досліджуваного препарату або виведення жодного учасника з дослідження.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Помірне порушення функцій печінки мала мінімальний вплив на загальний рівень САВ РК у плазмі крові. Фракція незв'язаного каботегравіру (%) у суб'єктів з помірним порушенням функцій печінки була на ~90% - 114% вищою, ніж у здорових суб'єктів, ймовірно, через нижчі концентрації альбуміну. • САВ можна приймати без корекції дози пацієнтам з порушенням функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості. • Під час дослідження не було виявлено жодного нового сигналу безпеки.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 12
Study ID-201480

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase I, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 in Subjects with Severe Renal Impairment and Healthy Matched Control Subjects, Study 201480
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [13July2015] – [01November2016]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 16 actual: 16
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> To compare plasma PK parameters of CAB in subjects with severe renal impairment to healthy controls matched for gender, age, and body mass index (BMI) following a single oral dose <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the impact of severe renal impairment on the plasma protein binding and unbound concentration of CAB

- To investigate the effect of severe renal impairment on other PK parameters of CAB
- To assess the safety and tolerability of a 30 mg single dose administration of CAB

11. Clinical trial design

This was a Phase 1, open label, multiple center, single-dose study to assess the impact of renal impairment on CAB disposition following a single oral dose. The study compared the PK in human subjects with severely impaired renal function (creatinine clearance [CL_{CR}] <30 mL/minutes (min) based on 24-h urine collection), who did not require renal replacement therapy, with matched healthy subjects with normal renal function (CL_{CR} ≥90 mL/min).

Each subject participated in the study for approximately 2 to 6 weeks.

The study comprised of 2 cohorts:

Cohort	Sample size	Renal function	CL _{CR} ¹	Treatment ²
1	8	Severe renal impairment ³	<30 mL/min	Oral CAB 30 mg
2	8	Normal renal function	≥90 mL/min	Oral CAB 30 mg

1. CL_{CR} was determined at screening by 24-h urine collection
2. All subjects received a single 30 mg oral dose of CAB
3. Subjects were not on any form of renal replacement therapy

12. Main inclusion criteria

Renally Impaired Subjects (Cohort 1): Male or females, aged between 18 and 70 years (inclusive) with body weight of ≥50 kg, body mass index (BMI) within the range 19-38 kg/m² and with severe renal impairment, defined as subjects with a creatinine clearance of <30 mL/min as determined by a 24-hour urine creatinine clearance done at screening were included in the study.

Healthy Subjects (Cohort 2): Healthy Male or females, matched for age ±10 years to renally impaired subjects and between 18 and 70 years (inclusive) with body weight of ≥50 kg; BMI matched with ±25% of renally impaired subjects and within the range 19-38 kg/m², and with a creatinine clearance ≥90 mL/min as determined by a 24-hour urine creatinine clearance done at

	screening were included in the study.								
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>All subjects received the same treatment: a single oral dose of CAB 30 mg and there were no dose adjustments allowed in this study.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Product Name</th> <th>Dose/Form/Route</th> <th>Frequency/Duration</th> <th>Batch number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GSK1265744 (Cabotegravir, CAB)</td> <td>30 mg/tablet/oral</td> <td>Administered 1 tablet orally as a single dose with 240 mL of water</td> <td>142384489</td> </tr> </tbody> </table>	Product Name	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch number	GSK1265744 (Cabotegravir, CAB)	30 mg/tablet/oral	Administered 1 tablet orally as a single dose with 240 mL of water	142384489
Product Name	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch number						
GSK1265744 (Cabotegravir, CAB)	30 mg/tablet/oral	Administered 1 tablet orally as a single dose with 240 mL of water	142384489						
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	N/A								
15. Concomitant therapy	Permitted medications: Acetaminophen, at doses of ≤ 2 grams/day, was permitted for use any time during the study. A list of permitted contraceptive methods for FRP has been provided in Protocol Section 5.1.1 for renally impaired subjects and Protocol Section 5.1.2 for healthy subjects. Other concomitant medications could be permitted by the ViiV Medical Monitor if it did not jeopardize the interpretation of the data derived from that subject or the safety of the subject.								
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy was not evaluated in this PK study.</p> <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Plasma area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time (AUC[0-∞]) and maximum observed concentration (C_{max}) following a single oral dose of CAB. <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Unbound concentration and unbound fraction in plasma of CAB at 2-h and 24-h post dose. Plasma AUC from time zero (pre-dose) to the time of the last quantifiable concentration (AUC[0-t]), percentage of AUC(0-∞) obtained by extrapolation (%AUC_{ex}), Concentration observed 24 hours post dose (C₂₄), apparent terminal phase half-life (t_{1/2}), apparent oral clearance (CL/F), lag time before observation of drug concentrations in sampled matrix (t_{lag}), time of occurrence of C_{max} (t_{max}), and apparent terminal 								

	phase volume of distribution (V_z/F) following a single oral dose of CAB.
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events, clinical laboratory tests, electrocardiogram (ECG), and vital signs assessments
18. Statistical methods	<p>A sample size of 8 subjects was a feasible and reasonable sample size to provide sufficient PK data. Based on the CAB formulation comparisons (LAI117008 and LAI116585), the within subject coefficients were in the range of 21%-24% and 19%-21% for the CAB PK parameters. For a between-subject coefficient of variation (CVb) of 24% and a sample size of 8 subjects per cohort, it was estimated that the half width of the 90% confidence interval (CI) for the treatment difference on log-scale was within 22.4% of the point estimate for $AUC(0-t)/AUC(0-\infty)$ and C_{max}. If the point estimate of the ratio of geometric means is 1, then the 90% CI is approximately (0.80, 1.25).</p> <p>The following populations were used for the analysis and reporting of data:</p> <p>Screening Population included all subjects who signed the consent form were included in this population.</p> <p>Safety Population included all subjects who enrolled in the study and received at least one dose of study drug were included in the Safety Population. This was the population for the safety analyses, as well as for presentation and summarization of baseline/demographic characteristics.</p> <p>The PK Concentration Population included all subjects in the study who underwent plasma PK sampling and have evaluable CAB assay results. This population was used for listing, summarization and plotting of concentration-time data.</p> <p>The PK Summary Population included subjects who had valid CAB PK parameter estimates. This population was used for summarization and statistical analysis of PK parameters data.</p> <p>The following analyses were performed:</p>

Pharmacokinetic analyses:

Plasma CAB concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods with WinNonlin 6.3. Calculations were based on the actual sampling times recorded during the study. From the plasma concentration-time data, the following pharmacokinetic parameters were determined, as data permitted: area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity AUC(0-∞), area under the plasma concentration time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration (AUC(0-t)), percentage of AUC(0-∞) obtained by extrapolation (%AUCex), maximum observed plasma concentration (Cmax), time to Cmax (tmax), concentration observed at 24-h post dose (C24), absorption lag time (tlag), apparent oral clearance (CL/F), apparent terminal phase volume of distribution (Vz/F), and terminal phase elimination half-life (t1/2).

Following loge-transformation, parameters (except %AUCex, tmax and tlag) were analyzed by analysis of covariance (ANCOVA), where cohort and gender were considered as fixed effect with age and BMI as continuous covariates. This analysis was performed using the mixed linear models procedure within the SAS/STAT module of the SAS system (Version 9.4). Point estimates and their associated 90% CIs were constructed for the cohort difference (renal impaired cohort vs normal cohort). The ratio of geometric least-squares (GLS) means and associated 90% CIs were estimated for the PK parameters of interest.

For tmax, tlag and %AUCex, descriptive summary statistics were provided.

Safety analyses:

Safety data were presented in tabular and/or graphical format and summarized descriptively according to GlaxoSmithKline's (GSK's) Integrated Data Standards Library (IDSL) standards.

Other analyses:

The relationship between plasma CAB PK parameters, including AUC(0-t), AUC(0-∞), Cmax, t1/2, CL/F, Vz/F, and FU2H, FU24H, and renal function

measurement (creatinine clearance determined by 24-hour urine collection and glomerular filtration rate [GFR]) were assessed by Pearson correlation and linear regression methods.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Demographics	Severe Renally Impaired (n=8)	Healthy Matched Controls (n=8)	Overall (n=16)
Age in Years [Mean (SD)]	55.6 (11.12)	52.3 (11.27)	53.9 (10.96)
Sex [n (%)]			
Female:	2 (25)	2 (25)	4 (25)
Male:	6 (75)	6 (75)	12 (75)
BMI (kg/m ²) [Mean (SD)]	28.51 (3.424)	28.13 (3.804)	28.32 (3.502)
Height (cm) [Mean (SD)]	171.90 (6.996)	174.18 (10.933)	173.04 (8.944)
Weight (kg) [Mean (SD)]	84.24 (10.674)	85.78 (16.561)	85.01 (13.483)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino:	1 (13)	0	1 (6)
Not Hispanic or Latino:	7 (88)	8 (100)	15 (94)
Race [n (%)]			
American Indian or Alaska Native	0	1 (13)	1 (6)
Black or African American	3 (38)	1 (13)	4 (25)
White - White/Caucasian/European Heritage	5 (63)	6 (75)	11 (69)
Creatinine Clearance (mL/min) [Mean (SD)]	22.1 (3.83)	121.3 (21.66)	-

20. Efficacy/PK results

Summary and Comparison of Unbound Plasma CAB Concentration-Time Data by Cohort

Concentration of unbound plasma CAB ($\mu\text{g/mL}$)	Severe Renal Impairment (n=8) ²	Healthy Matched Controls ¹ (n=8) ²	GLS Mean Ratio (90% CI) Severe Renal Impairment vs Healthy Match
2 hours	0.0056 (0.0034, 0.0129)	0.0047 (0.0022, 0.0162)	1.32 (0.807, 2.153)
24 hours	0.0030 (0.0022, 0.0050)	0.0020 (0.0013, 0.0025)	1.67 (1.33, 2.09)

1. Healthy control subjects are matched to the severe renal impairment subjects in gender, age (± 10 years), and BMI ($\pm 25\%$)
2. Median (range)

Summary and Comparison of Selected CAB Pharmacokinetic Parameters Following Single Dose Administration to Severe Renally Impaired Subjects and Healthy Matched Control Subjects (PK Summary Population)

PK Parameter	Geometric mean [95% CI] (CV%)		GLS Mean Ratio (90% CI) (Severe renal impairment versus healthy match)
	Severe Renal Impairment (n=8)	Healthy Matched Controls (n=8)	
AUC (0-∞) (µg·h/mL)	143 ¹ [115, 177] (23)	140 [116, 170] (23)	0.973 (0.835, 1.14)
AUC (0-4) (µg·h/mL)	143 [115, 178] (27)	133 [110, 160] (23)	1.08 (0.885, 1.32)
C _{max} (µg/mL)	3.34 [2.67, 4.17] (27)	3.37 [2.95, 3.83] (15)	1.01 (0.855, 1.17)
C ₂₄ µg/mL)	1.65 [1.34, 2.02] (25)	1.62 [1.34, 1.95] (23)	1.02 (0.868, 1.20)
t _{max} (h)	2.09 (1.0 - 4.2)	2.00 (1.0 - 4.0)	NA
t _{1/2} (h)	39.2 ¹ [33.9, 45.4] (16)	40.5 [36.9, 44.5] (11)	0.930 (0.831, 1.04)
FU _{2H} (%)	0.18 [0.14, 0.23] (29)	0.14 [0.08, 0.22] (63)	1.31 (0.843, 2.03)
FU _{24H} (%)	0.17 [0.15, 0.19] (17)	0.11 [0.09, 0.14] (30)	1.51 (1.19, 1.92)
CLF (L/h)	0.21 ¹ [0.17, 0.26] (23)	0.21 [0.18, 0.26] 23	1.03 (0.881, 1.20)
V _d /F (L)	11.90 ¹ [10.3, 13.7] (16)	12.50 [10.4, 15] (22)	0.955 (0.839, 1.09)

1. N=7; for 1 subject, parameters associated with terminal phase such as AUC(0-∞), t_{1/2}, CLF and V_d/F, were excluded from PK summary population as the coefficient of determination (R²) was <0.55 and percentage of AUC(0-∞) extrapolated was >20%.

21. Safety results

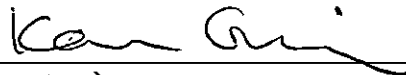
All Adverse Events	Severe Renally Impaired (n=8) n (%)	Healthy Matched Controls (n=8) n (%)	Overall (N=16) n (%)
Subjects with any AE(s), n (%)	3 (38)	2 (25)	5 (31)
Subjects with any Drug-related AE(s), n (%)	2 (25)	0	2 (13)
Change of bowel habit	0	1 (13)	1 (6)
Diarrhoea	0	1 (13)	1 (6)
Gastrointestinal pain	1 (13)	0	1 (6)
Nausea	1 (13)	0	1 (6)
Vomiting	1 (13)	0	1 (6)
Conjunctival haemorrhage	0	1 (13)	1 (6)
Infusion site pain ¹	1 (13)	0	1 (6)
Lipase increased	1 (13)	0	1 (6)
Somnolence	1 (13)	0	1 (6)

1. Pain around an IV catheter that was inserted for phlebotomy.

There were no deaths, serious AEs or other significant AEs reported in the study. No clinically significant abnormal changes in clinical laboratory, vital signs, or ECG values were reported in the study.

22. Conclusion (summary)

- CAB AUC(0-∞) and C_{max} were similar in subjects with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) compared to healthy, matched control subjects.
- The unbound fraction was 31% to 51% higher in subjects with severe renal impairment at 2-h and 24-h post dose, respectively, and was considered not clinically significant.
- CAB can be administered without dose adjustment in subjects with mild to severe renal impairment (not on renal replacement therapy).
- No new safety signal was detected during the study.

Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare
---	---

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне випробування - 12
Дослідження ID-201480

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
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	Відкрите дослідження I фази в паралельних групах для оцінки фармакокінетики та безпеки препарату GSK1265744 у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок та здорових осіб з відповідним контролем, дослідження 201480
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [13 липня 2015] – [01 листопада 2016]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 16 фактична кількість суб'єктів дослідження: 16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна <ul style="list-style-type: none"> Порівняти показники плазмової концентрації САВ у суб'єктів з тяжким порушенням функції нирок зі здоровими особами, підібраними за статтю, віком та індексом маси тіла (ВМІ), після прийому одноразової пероральної дози препарату Вторинні <ul style="list-style-type: none"> Оцінити вплив важкого порушення функції нирок на зв'язану з білками

	<p>плазми крові та нез'язану концентрацію САВ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідити вплив тяжкого порушення функції нирок на інші параметри РК САВ • Оцінити безпеку та переносимість одноразового прийому 30 мг САВ
--	---

11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите, багатоцентрове, багатоцентрове, одноразове дослідження фази I для оцінки впливу порушення функції нирок на переносимість САВ після прийому одноразової пероральної дози. У дослідженні порівнювали РК у людей з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну [CLCR] <30 мл/хв (хв) на основі 24-годинного збору сечі), які не потребували замісної ниркової терапії, з відповідними здоровими особами з нормальною функцією нирок (CLCR ≥90 мл/хв).</p> <p>Кожен суб'єкт брав участь у дослідженні приблизно від 2 до 6 тижнів.</p> <p>Дослідження складалося з 2 когорт:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Когорта</th> <th>Розмір вибірки</th> <th>Функція нирок</th> <th>CLCR¹</th> <th>Лікування²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>8</td> <td>Тяжка ниркова недостатність³</td> <td><30 мл/хв</td> <td>Пероральний САВ 30 мг</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>8</td> <td>Нормальна функція нирок</td> <td>≥90 мл/хв</td> <td>Пероральний САВ 30 мг</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. CLCR визначали під час скринінгу шляхом збору сечі протягом 24 годин 2. Всі суб'єкти отримували одноразову пероральну дозу 30 мг САВ 3. Суб'єкти не отримували жодної форми ниркової замісної терапії</p>	Когорта	Розмір вибірки	Функція нирок	CLCR ¹	Лікування ²	1	8	Тяжка ниркова недостатність ³	<30 мл/хв	Пероральний САВ 30 мг	2	8	Нормальна функція нирок	≥90 мл/хв	Пероральний САВ 30 мг
Когорта	Розмір вибірки	Функція нирок	CLCR ¹	Лікування ²												
1	8	Тяжка ниркова недостатність ³	<30 мл/хв	Пероральний САВ 30 мг												
2	8	Нормальна функція нирок	≥90 мл/хв	Пероральний САВ 30 мг												

12. Основні критерії включення	<p>Особи з порушенням функції нирок (когорта 1): У дослідження включали чоловіків та жінок віком від 18 до 70 років (включно) з масою тіла ≥50 кг, індексом маси тіла (ВМІ) в межах 19-38 кг/м² та з тяжким порушенням функції нирок, визначеною як пацієнти з кліренсом креатиніну <30 мл/хв за даними 24-годинного кліренсу креатиніну в сечі, отриманими під час скринінгу.</p> <p>Здорові особи (когорта 2): У дослідження були включені здорові особи чоловічої або жіночої статі, вік яких ±10 років відповідав віку пацієнтів з нирковою недостатністю, віком від 18 до 70 років (включно) з масою тіла ≥50 кг; індекс маси тіла відповідав ±25% пацієнтів з нирковою недостатністю і знаходився в межах 19-38 кг/м², а також з кліренсом креатиніну ≥90 мл/хв, визначеним за допомогою 24-</p>
--------------------------------	--

годинного кліренсу креатиніну сечі, проведеного під час скринінгового обстеження.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Всі суб'єкти отримували однакове лікування: одноразову пероральну дозу САВ 30 мг, і в цьому дослідженні не було жодних коригувань дози.

Найменування продукту	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії
GSK1265744 (Каботегравір, САВ)	30 мг/таблетки/ перорально	Застосовують 1 таблетку перорально як разову дозу, запиваючи 240 мл води	142384489

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії

НД

15. Супутня терапія

Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозі ≤ 2 г/добу, було дозволено застосовувати в будь-який час протягом дослідження. Перелік дозволених методів контрацепції для FRP наведено в Розділі 5.1. 1 Протоколу для пацієнтів з нирковою недостатністю та в Розділі 5.1. 2 Протоколу для здорових пацієнтів. Інші супутні препарати можуть бути дозволені ViiV Medical Monitor, якщо це не ставить під загрозу інтерпретацію даних, отриманих від цього суб'єкта, або безпеку суб'єкта.

16. Критерії оцінки ефективності

У цьому РК дослідженні ефективність не оцінювалася.

Первинні:

- Площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля (попередня доза), екстрапольована до нескінченного часу ($AUC[0-\infty]$), та максимальна спостережувана концентрація (C_{max}) після прийому одноразової пероральної дози САВ у плазмі крові.

Вторинні:

- Незв'язана концентрація та незв'язана фракція у плазмі крові САВ через 2 та 24 години після прийому дози.
- AUC у плазмі крові від нульового часу (перед прийомом дози) до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації ($AUC[0-t]$), відсоток $AUC(0-\infty)$, отриманий шляхом екстраполяції ($\%AUC_{ex}$), концентрація, що спостерігається через 24 години після прийому дози (C_{24}), уявний період напіввиведення з термінальної фази ($t_{1/2}$), уявний пероральний кліренс (CL/F), час затримки до спостереження концентрації препарату у відібраному зразку матриксу (t_{lag}), час досягнення C_{max} (t_{max}) та уявний

	об'єм розподілу у кінцевій фазі (V_z/F) після прийому одноразової пероральної дози САВ.
17. Критерії оцінки безпеки	Параметри безпеки та переносимості, включаючи небажані явища, клінічні лабораторні аналізи, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих показників
18. Статистичні методи	<p>Розмір вибірки з 8 суб'єктів був здійсненим і обґрунтованим для отримання достатньої кількості даних про РК. На основі порівняння препаратів САВ (LAI117008 та LAI116585), внутрішньо предметні коефіцієнти були в діапазоні 21%-24% та 19%-21% для параметрів САВ РК. Для міжсуб'єктного коефіцієнта варіації (CV_b) 24% та розміру вибірки 8 суб'єктів у кожній когорті було оцінено, що половина ширини 90% довірчого інтервалу (CI) для різниці в лікуванні за логарифмічною шкалою була в межах 22,4% від точкової оцінки для $AUC(0-t)/AUC(0-\infty)$ та C_{max}. Якщо точкова оцінка співвідношення середніх геометричних дорівнює 1, то 90% CI становить приблизно (0,80, 1,25).</p> <p>Для аналізу та представлення даних були використані наступні групи населення:</p> <p>Скринінгова популяція включала всіх суб'єктів, які підписали форму згоди на участь у дослідженні.</p> <p>Популяція безпеки включала всіх суб'єктів, які були включені в дослідження і отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, були включені в Популяцію безпеки. Це була популяція для аналізу безпеки, а також для представлення та узагальнення вихідних/демографічних характеристик.</p> <p>Популяція визначення концентрації РК включала всіх учасників дослідження, які пройшли тестування на визначення концентрації РК у плазмі крові та мали результати аналізу на САВ, які можна було оцінити. Ця популяція була використана для складання списку, узагальнення та побудови графіків залежності концентрації від часу.</p> <p>У зведену популяцію РК були включені особи, які мали достовірні оцінки параметрів САВ РК. Ця популяція була використана для узагальнення та статистичного аналізу даних параметрів РК.</p>

Були проведені наступні аналізи:

Фармакокінетичні аналізи:

Дані про концентрацію-час САВ у плазмі крові аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin 6.3. Розрахунки базувалися на фактичному часі вибірки, зафіксованому під час дослідження. На основі даних залежності концентрації в плазмі від часу були визначені наступні фармакокінетичні параметри, наскільки це дозволяли дані: площа під кривою «концентрація в плазмі - час» від нуля до нескінченності $AUC(0-\infty)$, площа під кривою "концентрація в плазмі - час" від нуля до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації ($AUC(0-t)$), відсоток від $AUC(0-\infty)$, отриманий шляхом екстраполяції (%AUC_{ex}), максимальна концентрація, що спостерігається в плазмі (C_{max}), час до C_{max} (t_{max}), концентрація, що спостерігається через 24 години після прийому дози (C_{24}), час затримки всмоктування (t_{lag}), уявний пероральний кліренс (CL/F), уявний об'єм розподілу кінцевої фази (V_z/F) та період напіввиведення кінцевої фази ($t_{1/2}$).

Після логарифмічного перетворення параметри (крім %AUC_{ex}, t_{max} і t_{lag}) були проаналізовані за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), де когорта і стать розглядалися як фіксовані ефекти, а вік і BMI - як безперервні коваріаційні змінні. Цей аналіз було проведено за допомогою процедури змішаних лінійних моделей у модулі SAS/STAT системи SAS (версія 9.4). Точкові оцінки та пов'язані з ними 90% CI були побудовані для різниці між когортами (когорта з нирковою недостатністю та когорта з нормальною нирковою недостатністю). Відношення геометричних середніх за методом найменших квадратів (GLS) та пов'язані з ними 90% CI були оцінені для параметрів PK, що представляють інтерес.

Для t_{max} , t_{lag} та %AUC_{ex} були надані описові зведені статистичні дані.

Аналіз безпеки:

Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі та узагальнені в описовій формі відповідно до стандартів) Інтегрованої бібліотеки стандартів даних (IDSL) компанії GlaxoSmithKline (GSK).

Інші аналізи:

Взаємозв'язок між параметрами плазмової концентрації САВ PK, включаючи

AUC(0-t), AUC(0-∞), C_{max}, t_{1/2}, CL/F, Vz/F та FU_{2H}, FU_{24H}, і показниками функції нирок (кліренс креатиніну, визначений за 24-годинним збором сечі, та швидкість клубочкової фільтрації [GFR]) оцінювали за допомогою методів кореляції Pearson та лінійної регресії.

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

Демографічні дані	Тяжка ниркова недостатність (n=8)	Здорові відповідні контролі (n=8)	Загалом (N=16)
Вік (років) [Середнє значення (SD)]	55,6(11,12)	52 3(11,27)	53,9(10,96)
Стать [n (%)]			
Жінки:	2 (25)	2 (25)	4 (25)
Чоловіки:	6 (75)	6 (75)	12 (75)
BMI (кг/м ²) [Середнє значення (SD)]	28,51 (3,424)	28 13(3 804)	28 32 (3 502)
Зріст (см) [Середнє значення (SD)]	171,90 (6,996)	174 18(10 933)	173 04 (8 944)
Вага (кг) [Середнє значення (SD)]	84,24(10,674)	85 78(16 561)	85.01 (13.483)
Етнічна приналежність [n (%)]			
Іспанського чи латиноамериканського походження:	1 (13)	0	1(6)
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	7 (88)	8 (100)	15 (94)
Раса [n (%)]			
Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	0	1(13)	1 (6)
Чорношкірі або афро-американці	3(38)	1 (13)	4 (25)
Білошкірі/європейського походження	5(63)	6 (75)	11 (69)
Кліренс креатиніну (мл/хв) [Середнє значення (SD)]	22 1 (3 83)	121,3(21,66)	-

20. Результати ефективності

Узагальнення та порівняння даних про концентрацію-час незв'язаного САВ у плазмі крові за когортами

Концентрація незв'язаного САВ плазми крові (мкг/мл)	Тяжка ниркова недостатність (n=8) ²	Здорові відповідні контролі ¹ (n=8) ²	Середнє співвідношення GLS (90% CI) Тяжка ниркова недостатність у порівнянні зі здоровою відповідністю
2 години	0,0056 (0,0034,0, 0129)	0,0047 (0,0022,0, 0162)	1,32 (0.807,2. 153)
24 години	0,0030 (0,0022,0, 0050)	0,0020 (0,0013 0,0025)	1,67 (1.33.2.09)

1 Здорові контрольні суб'єкти відповідають суб'єктам з тяжкою нирковою недостатністю за статтю, віком (± 10 років) та індексом маси тіла ($\pm 25\%$)

2. Медіана (діапазон)

Узагальнення та порівняння окремих фармакокінетичних параметрів САВ після введення одноразової дози пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю та здоровим особам, які відповідають контрольній групі (узагальнена популяція РК)

PK параметр	Середнє геометричне [95% CI] (CVb%)		Середнє співвідношення GLS (00% CI) (Тяжка ниркова недостатність у порівнянні зі здоровою відповіддю)
	Тяжка ниркова недостатність (n=8)	Здорові відповідні контролі (n=8)	
AUC(0-∞) (мкг. год/мл)	143 ¹ [115 177] (23)	140 [116 170] (23)	0,973 (0835,1. 14)
AUG (0-t) (мкг*год/мл)	143 [115 178] (27)	133 [110 160] (23)	1,08 (0 885,1. 32)
C _{max} (мкг/мл)	3,34 [2,67,4.17] (27)	3,37 [2,96,3, 83] (15)	1,01 (0865,1. 17)
C ₂₄ (мкг/мл)	1,65 [1,34,2, 02] (25)	1,62 [1,34, 1,96] (23)	1,02 (0 868,1. 20)
t _{max} (год)	200 (1,0-4,2)	2,00 (1,0-4,0)	НД
t _{1/2} (год)	39 [33,9, 45,4] (16)	40,5 [36,9, 44,5] (11)	0,930 (0 831,1. 04)
FU _{2H} (%)	0,18 [0,14,0, 23] (29)	0,14 [0,03,0, 22] (63)	1,31 (0843,2. 03)
FU _{24H} (%)	0,17 [0,15,0, 19] (17)	0,11 [0,09,0, 14] (30)	1,51 (1,19,1, 92)
CL/F (Л/год)	0,21 [0,17,0, 26] (23)	0,21 [0.18,0. 26] 23	1,03 (0881,1. 20)
V _z /F (л)	11,90 [10,3, 13,7] (16)	12,50 [10,4, 15] (22)	0,955 (0 839,1. 09)

¹ N=7; для 1 суб'єкта параметри, пов'язані з термінальною фазою, такі як AUC(0-∞), t_{1/2} CL/F і V_z/F, були виключені з узагальненої популяції ПК, оскільки коефіцієнт детермінації (R²) був менше <0,85, а відсоток екстрапольованої AUC(0-∞) становив >20%

21. Результати безпеки	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1077 197 1554 331">Всі побічні реакції</th> <th data-bbox="1554 197 1783 331">Тяжка ниркова недостатність (n=8) n(%)</th> <th data-bbox="1783 197 1951 331">Здорові особи (n=8) n(%)</th> <th data-bbox="1951 197 2107 331">Загалом (N=16) n(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1077 331 1554 368">Суб'єкти з будь-якими АЕ, n (%)</td> <td data-bbox="1554 331 1783 368">3(38)</td> <td data-bbox="1783 331 1951 368">2 (25)</td> <td data-bbox="1951 331 2107 368">5 (31)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1077 368 1554 437">Суб'єкти з будь-якими пов'язаними з прийомом лікарських засобів ПР, n (%)</td> <td data-bbox="1554 368 1783 437">2(25)</td> <td data-bbox="1783 368 1951 437">0</td> <td data-bbox="1951 368 2107 437">2(13)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1077 437 1554 474">Зміна звичок кишечника</td> <td data-bbox="1554 437 1783 474">0</td> <td data-bbox="1783 437 1951 474">1(13)</td> <td data-bbox="1951 437 2107 474">1 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1077 474 1554 510">Діарея</td> <td data-bbox="1554 474 1783 510">0</td> <td data-bbox="1783 474 1951 510">1(13)</td> <td data-bbox="1951 474 2107 510">1 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1077 510 1554 547">Шлунково-кишковий біль</td> <td data-bbox="1554 510 1783 547">1(13)</td> <td data-bbox="1783 510 1951 547">0</td> <td data-bbox="1951 510 2107 547">1(6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1077 547 1554 584">Нудота</td> <td data-bbox="1554 547 1783 584">1(13)</td> <td data-bbox="1783 547 1951 584">0</td> <td data-bbox="1951 547 2107 584">1(6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1077 584 1554 620">Блювання</td> <td data-bbox="1554 584 1783 620">1(13)</td> <td data-bbox="1783 584 1951 620">0</td> <td data-bbox="1951 584 2107 620">1(6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1077 620 1554 657">Кон'юнктивальний крововилив</td> <td data-bbox="1554 620 1783 657">0</td> <td data-bbox="1783 620 1951 657">1(13)</td> <td data-bbox="1951 620 2107 657">1 (6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1077 657 1554 694">Біль у місці інфузії¹</td> <td data-bbox="1554 657 1783 694">1(13)</td> <td data-bbox="1783 657 1951 694">0</td> <td data-bbox="1951 657 2107 694">1(6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1077 694 1554 730">Підвищення кількості ліпаз</td> <td data-bbox="1554 694 1783 730">1(13)</td> <td data-bbox="1783 694 1951 730">0</td> <td data-bbox="1951 694 2107 730">1(6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1077 730 1554 767">Сонливість</td> <td data-bbox="1554 730 1783 767">1(13)</td> <td data-bbox="1783 730 1951 767">0</td> <td data-bbox="1951 730 2107 767">1(6)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1077 767 2107 858">1. Біль навколо внутрішньовенного катетера, який ввели для флеботомії.</p> <p data-bbox="1077 858 2107 1034">У дослідженні не повідомлялося про летальні випадки, серйозні ПР або інші значущі ПР. У ході дослідження не було зареєстровано жодних клінічно значущих аномальних змін у клінічних лабораторних показниках, показниках життєдіяльності або ЕКГ.</p>	Всі побічні реакції	Тяжка ниркова недостатність (n=8) n(%)	Здорові особи (n=8) n(%)	Загалом (N=16) n(%)	Суб'єкти з будь-якими АЕ, n (%)	3(38)	2 (25)	5 (31)	Суб'єкти з будь-якими пов'язаними з прийомом лікарських засобів ПР, n (%)	2(25)	0	2(13)	Зміна звичок кишечника	0	1(13)	1 (6)	Діарея	0	1(13)	1 (6)	Шлунково-кишковий біль	1(13)	0	1(6)	Нудота	1(13)	0	1(6)	Блювання	1(13)	0	1(6)	Кон'юнктивальний крововилив	0	1(13)	1 (6)	Біль у місці інфузії ¹	1(13)	0	1(6)	Підвищення кількості ліпаз	1(13)	0	1(6)	Сонливість	1(13)	0	1(6)
Всі побічні реакції	Тяжка ниркова недостатність (n=8) n(%)	Здорові особи (n=8) n(%)	Загалом (N=16) n(%)																																														
Суб'єкти з будь-якими АЕ, n (%)	3(38)	2 (25)	5 (31)																																														
Суб'єкти з будь-якими пов'язаними з прийомом лікарських засобів ПР, n (%)	2(25)	0	2(13)																																														
Зміна звичок кишечника	0	1(13)	1 (6)																																														
Діарея	0	1(13)	1 (6)																																														
Шлунково-кишковий біль	1(13)	0	1(6)																																														
Нудота	1(13)	0	1(6)																																														
Блювання	1(13)	0	1(6)																																														
Кон'юнктивальний крововилив	0	1(13)	1 (6)																																														
Біль у місці інфузії ¹	1(13)	0	1(6)																																														
Підвищення кількості ліпаз	1(13)	0	1(6)																																														
Сонливість	1(13)	0	1(6)																																														
22. Висновок (заклучення)	<ul data-bbox="1111 1042 2107 1433" style="list-style-type: none"> • AUC(0-∞) та C_{max} САВ були подібними у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) порівняно зі здоровими особами, які перебували у контрольній групі. • Незв'язана фракція була на 31% - 51% вищою у суб'єктів з тяжким порушенням функції нирок через 2 години та 24 години після прийому дози відповідно, і вважалася клінічно не значущою. • САВ можна призначати без корекції дози пацієнтам з порушення функції нирок від легкого до важкого ступеня (які не перебувають на замісній нирковій терапії). • Під час дослідження не було виявлено жодного нового сигналу безпеки. 																																																

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<hr/> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>
--	--

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 13
Study ID-205696

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	<p>A Phase I study evaluating the effect of a high fat meal on the pharmacokinetics of cabotegravir in healthy adult volunteers</p> <p>Study 205696</p>
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	from [28June2016] – [25August2016]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	Planned: 24 Actual: 24
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the effect of a high fat meal on the pharmacokinetics of cabotegravir (CAB) following a single 30 mg dose using the Phase 3 formulation. <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the effect of a high fat meal on the pharmacokinetics of CAB

	<p>following a single 30 mg dose using the Phase 3 formulation.</p> <ul style="list-style-type: none"> To assess the safety and tolerability of CAB administered as a single 30 mg dose with and without a high fat meal. 																		
11. Clinical trial design	This study was a single-center, randomized, open-label, 2-way crossover study in healthy adult subjects. Subjects were randomized to 1 of the 2 treatment sequences (AB, BA). There was a 14-day washout between doses. Treatment A comprised of single dose of cabotegravir (CAB) 30 mg, micronized 500 mg core weight oral tablet administered in fasted state, with at least 10 hours of fast. Treatment B comprised of single CAB 30 mg, micronized 500 mg core weight oral tablet administered following a high fat meal, consisting of 53% fat and 870 calories.																		
12. Main inclusion criteria	Healthy male or female subjects between 18 and 65 years of age (inclusive) at the time of signing the informed consent having a body weight ≥ 50 kg and body mass index (BMI) within the range 18.5 – 31 kg/m ² (inclusive) were included in the study.																		
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Study Treatment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Product name:</td> <td>Cabotegravir Tablet, 30 mg</td> </tr> <tr> <td>Formulation description:</td> <td>GSK1265744 (micronized) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Aquarius film-coating, white BP18237</td> </tr> <tr> <td>Dosage form:</td> <td>White to almost white, oval-shaped, film coated Tablet, weight of 515 mg</td> </tr> <tr> <td>Unit dose strength(s)/Dosage level(s):</td> <td>Tablet strength: 30 mg Dose level: 1 tablet</td> </tr> <tr> <td>Route of Administration</td> <td>Administered orally</td> </tr> <tr> <td>Dosing instructions:</td> <td>With 240 mL of water either fasted state, with at least 10 hours of fast (Treatment A) or following a high fat meal (Treatment B)</td> </tr> <tr> <td>Manufacturer/Source of procurement</td> <td>GlaxoSmithKline</td> </tr> <tr> <td>Batch Number:</td> <td>152394828</td> </tr> </tbody> </table>	Study Treatment		Product name:	Cabotegravir Tablet, 30 mg	Formulation description:	GSK1265744 (micronized) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Aquarius film-coating, white BP18237	Dosage form:	White to almost white, oval-shaped, film coated Tablet, weight of 515 mg	Unit dose strength(s)/Dosage level(s):	Tablet strength: 30 mg Dose level: 1 tablet	Route of Administration	Administered orally	Dosing instructions:	With 240 mL of water either fasted state, with at least 10 hours of fast (Treatment A) or following a high fat meal (Treatment B)	Manufacturer/Source of procurement	GlaxoSmithKline	Batch Number:	152394828
Study Treatment																			
Product name:	Cabotegravir Tablet, 30 mg																		
Formulation description:	GSK1265744 (micronized) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Aquarius film-coating, white BP18237																		
Dosage form:	White to almost white, oval-shaped, film coated Tablet, weight of 515 mg																		
Unit dose strength(s)/Dosage level(s):	Tablet strength: 30 mg Dose level: 1 tablet																		
Route of Administration	Administered orally																		
Dosing instructions:	With 240 mL of water either fasted state, with at least 10 hours of fast (Treatment A) or following a high fat meal (Treatment B)																		
Manufacturer/Source of procurement	GlaxoSmithKline																		
Batch Number:	152394828																		
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	N/A																		
15. Concomitant therapy	Permitted medications: All concomitant medications were reviewed by the ViiV Medical Monitor and considered on a case-by-case basis. A concomitant medication was permitted by the ViiV Medical Monitor if it did not jeopardize the interpretation of the data derived from that subject or the safety of the subject. Acetaminophen, at doses of ≤ 2 grams/day was permitted for use any time during the study. See protocol Section 12.5.1, for a list of permitted contraceptive methods for females of																		

	reproductive potential (FRP).
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy was not evaluated in this PK study.</p> <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cabotegravir (CAB) area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time (AUC[0-∞]), Area under the concentration time curve from time zero (pre-dose) to last time of quantifiable concentration within a subject across all treatments (AUC [0-t]), maximum observed concentration (C_{max}) and concentration at 24 hours post-dose (C₂₄). <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma CAB terminal phase half-life (t_{1/2}), lag time before observation of drug concentrations in sampled matrix (t_{lag}), time of occurrence of C_{max} (t_{max}), percentage of AUC(0-∞) obtained by extrapolation (%AUC_{ex}), time of last measurable concentration (t_{last}) apparent clearance following oral dosing (CL/F), and apparent volume of distribution (V_z/F)
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events, concurrent medication, clinical laboratory screens, electrocardiogram (ECG) and vital signs assessments.
18. Statistical methods	<p>No formal hypothesis was tested and an estimation approach was used to evaluate the food effect.</p> <p><u>Sample size justification:</u></p> <p>Based on the CAB formulation comparisons in LAI116585, the within subject coefficients of variation (CV_w%) were 21.6%, 21.4%, 20.7% and 21.0% for area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity [AUC(0-∞)], Area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable timepoint [AUC(0-t)], maximal drug concentration (C_{max}) and C₂₄, respectively. The CV_w% from the pharmacokinetic (PK) parameters AUC(0-∞), AUC(0-t), C_{max} and C₂₄ in study LAI117020 and in study 201741 for the 500mg core tablet weight formulation were under 20%. Based on these, a CV_w% of 22% was assumed in sample size calculations.</p>

With a sample size of 24 subjects to have 20 evaluable subjects, it was estimated that the half width of the 90% confidence interval for the treatment difference on log-scale would be within 12% of the point estimate for AUC(0-∞), AUC(0-t), Cmax and C24. If the point estimate of the ratio of geometric means is 1, then the 90% confidence interval would be approximately (0.89, 1.13).

Analysis Populations:

- **Screening Population**

All subjects who had signed the consent form were included in this population. This population was used to present the date of first subject first screen, and numbers of subjects screened and enrolled.

- **Safety Population**

All subjects who were enrolled in the study and received at least one dose of study drug were included in the Safety Population.

This population was used for the safety analyses, as well as for presentation and summarization of baseline/demographic characteristics.

- **Pharmacokinetic Concentration Population**

The PK Concentration Population included all subjects in the study who underwent plasma PK sampling and have had evaluable CAB assays. PK assay results from samples collected from a subject with emesis occurring within 4 hours of the dose were not considered as evaluable.

This population was used for listing and plotting of concentration-time data and PK parameter listing.

- **Pharmacokinetic Summary Population:**

The PK Summary Population included subjects who had valid CAB PK parameter estimates from both periods.

This population was used for summary and plotting of PK concentrations and parameters and statistical comparisons.

Pharmacokinetic Analyses:

Following loge-transformation, AUC(0-∞), AUC(0-t), Cmax, and C24 were separately analyzed using a mixed effects model with fixed effect terms for treatment, and period.

Subjects were treated as a random effect in the model. Point estimates and their associated 90% confidence intervals were constructed for the differences in PK parameter values for the following comparisons: Treatment B(test)-A(reference). The point estimates and their associated 90% confidence intervals were then back-transformed to provide point estimates and 90% confidence intervals for the ratios, Treatment B/A on the original scale.

For t1/2, Vz/F, and apparent oral clearance (CL/F), similar treatment comparison were carried out as secondary analyses.

Safety Analyses:

Safety data were presented in tabular and/or graphical format and summarized descriptively according to GSK's Integrated Data Standards Library (IDSL) standards.

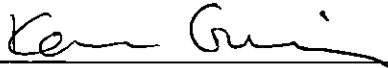
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Demographics			
Demographic parameters	CAB 30 mg Fasted (N=24)	CAB 30 mg + High fat meal (N=22)	Overall N=24
Age in Years [Mean (SD)]	39.7 (14.69)	39.7 (14.51)	39.7 (14.69)
Sex [n (%)]			
Female:	8 (33)	8 (36)	8 (33)
Male:	16 (67)	14 (64)	16 (67)
BMI (kg/m ²) [Mean (SD)]	25.60 (2.629)	25.71 (2.722)	25.60 (2.629)
Height (cm) [Mean (SD)]	173.02 (8.946)	172.78 (9.262)	173.02 (8.946)
Weight (kg) [Mean (SD)]	77.16 (13.532)	77.34 (14.099)	77.16 (13.532)
Ethnicity [n (%)]			
Not Hispanic or Latino:	24 (100)	22 (100)	24 (100)
Race [n (%)]			
Asian – Central/ South Asian Heritage	1 (4)	1 (5)	1 (4)
Asian – South East Asian Heritage	1 (4)	1 (5)	1 (4)
Black or African American	6 (25)	5 (23)	6 (25)
White – White/Caucasian/European Heritage	16 (67)	15 (68)	16 (67)

20. PK results

Summary of Selected Plasma CAB PK Parameters Following Single Dose Administration with and without a High Fat Meal							
Treatment ^a	AUC(0-∞) ^{a,c} (μg·h/mL) ^a	C _{max} ^{a,c} (μg/mL) ^a	T _{max} ^{b,c,d} (h) ^a	C ₂₄ ^{a,c} (μg/mL) ^a	t _{1/2} ^{a,d} (h) ^a	CL/F ^a (L/hr) ^a	V _d /F ^a (L) ^a
A: CAB-30mg [†] Fasted (n=21) ^a	143 [†] [126, 162] [†] (23) ^a	3.33 [†] [2.95, 3.77] [†] (27) ^a	3.0 [†] (1.0-4.0) ^a	1.62 [†] [1.45, 1.81] [†] (25) ^a	40.6 [†] [38.0, 43.5] [†] (15) ^a	0.210 [†] [0.185, 0.239] [†] (28) ^a	12.3 [†] [11.2, 13.6] [†] (22) ^a
B: CAB-30mg [†] Fed [†] (n=21) ^a	163 [†] [144, 185] [†] (29) ^a	3.85 [†] [3.46, 4.28] [†] (24) ^a	3.0 [†] (1.0-8.0) ^a	1.88 [†] [1.69, 2.10] [†] (24) ^a	40.6 [†] [37.8, 43.7] [†] (16) ^a	0.184 [†] [0.162, 0.209] [†] (29) ^a	10.8 [†] [9.8, 11.9] [†] (21) ^a

Plasma CAB AUC(0-∞), C_{max} and C₂₄ were increased 14%-17% following single

	dose administration of 30 mg tablets with a high fat meal as compared to fasted conditions. CAB CL/F and Vz/F were decreased 13% as a result of greater bioavailability when coadministered with food. Apparent terminal phase t1/2 was unaffected by coadministration with a high fat meal.
21. Safety results	There were no deaths, serious adverse events (SAEs), and no adverse events (AEs) leading to discontinuation of the study drug or withdrawal of any subject, reported during the study. None of the AEs were considered as related to the study drug. There were 2 treatment emergent grade 2 or 3 laboratory abnormalities reported in 2 subjects, none of which were considered clinically significant. No clinically significant abnormal vital signs or ECG findings were reported during the study. None of the clinical laboratory abnormalities, ECG and vital sign abnormalities were reported as an AE.
22. Conclusion (summary)	<ul style="list-style-type: none"> • No new safety signal was detected during the study. There were no SAEs or drug-related AEs reported during the study. None of the laboratory, ECG or vital sign abnormalities were reported as an AE during the study. • Plasma CAB AUC(0-∞), Cmax and C24 were increased 14-17% following single dose administration of 30 mg tablets with a high fat meal as compared to fasted conditions. • CAB CL/F and Vz/F were decreased 13% as a result of greater bioavailability when coadministered with high fat meal. Apparent terminal phase t1/2 was unaffected by coadministration with a high fat meal. • Oral CAB can be administered without regard to fat or caloric content of food.
Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне випробування - 13
Дослідження ID-205696

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
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	Фаза I дослідження з оцінки впливу їжі з високим вмістом жирів на фармакокінетику каботегравіру у здорових дорослих добровольців Дослідження 205696
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [28 червня 2016] – [25 серпня 2016]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 24 фактична кількість: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна <ul style="list-style-type: none"> Оцінити вплив їжі з високим вмістом жиру на фармакокінетику каботегравіру (СAB) після прийому одноразової дози 30 мг з використанням препарату фази 3. Вторинні <ul style="list-style-type: none"> Оцінити вплив їжі з високим вмістом жиру на фармакокінетику CAB після

	<p>одноразового прийому 30 мг з використанням препарату фази 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити безпеку та переносимість САВ, який застосовували у вигляді разової дози 30 мг з їжею з високим вмістом жиру та без неї. 																		
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентрове, рандомізоване, відкрите, 2-стороннє перехресне дослідження за участю здорових дорослих людей. Суб'єкти були рандомізовані до 1 з 2 послідовностей лікування (АВ, ВА). Між прийомами було 14-денне вимивання. Лікування А включає одноразову дозу каботегравіру (САВ) 30 мг, мікронізовану таблетку з серцевиною масою 500 мг, яку приймають натщесерце, причому натщесерце має бути не менше 10 годин. Лікування В включало одноразовий прийом мікронізованої пероральної таблетки САВ 30 мг, масою ядра 500 мг, що призначався після прийому їжі з високим вмістом жиру, що містить 53% жиру та 870 калорій.</p>																		
12. Основні критерії включення	<p>У дослідження включали здорових осіб чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 65 років (включно) на момент підписання інформованої згоди з масою тіла ≥ 50 кг та індексом маси тіла (ВМІ) в межах 18,5 - 31 кг/м² (включно).</p>																		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Лікування в дослідженні</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Найменування лікарського засобу:</td> <td>Каботегравір, таблетки. 30 мг</td> </tr> <tr> <td>Опис лікарської форми:</td> <td>GSK1265744 (мікронізований) лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Aquarius, білий BP 18237</td> </tr> <tr> <td>Лікарська форма:</td> <td>Таблетки від білого до майже білого кольору, овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, масою 515 мг</td> </tr> <tr> <td>Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:</td> <td>Таблетки по 30 мг Рівень дози: 1 таблетка</td> </tr> <tr> <td>спосіб застосування</td> <td>Застосовувати перорально</td> </tr> <tr> <td>Вказівки щодо застосування лікарського засобу:</td> <td>З 240 мл води або натщесерце, або після щонайменше 10-годинного голодування (спосіб А), або після прийому їжі з високим вмістом жирів (спосіб В)</td> </tr> <tr> <td>Виробник/джерело закупівлі</td> <td>GlaxoSmithKline</td> </tr> <tr> <td>Номер серії:</td> <td>152394828</td> </tr> </tbody> </table>		Лікування в дослідженні	Найменування лікарського засобу:	Каботегравір, таблетки. 30 мг	Опис лікарської форми:	GSK1265744 (мікронізований) лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Aquarius, білий BP 18237	Лікарська форма:	Таблетки від білого до майже білого кольору, овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, масою 515 мг	Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:	Таблетки по 30 мг Рівень дози: 1 таблетка	спосіб застосування	Застосовувати перорально	Вказівки щодо застосування лікарського засобу:	З 240 мл води або натщесерце, або після щонайменше 10-годинного голодування (спосіб А), або після прийому їжі з високим вмістом жирів (спосіб В)	Виробник/джерело закупівлі	GlaxoSmithKline	Номер серії:	152394828
	Лікування в дослідженні																		
Найменування лікарського засобу:	Каботегравір, таблетки. 30 мг																		
Опис лікарської форми:	GSK1265744 (мікронізований) лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, плівкове покриття Aquarius, білий BP 18237																		
Лікарська форма:	Таблетки від білого до майже білого кольору, овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, масою 515 мг																		
Сила(и) одиничної дози/рівень(и) дозування:	Таблетки по 30 мг Рівень дози: 1 таблетка																		
спосіб застосування	Застосовувати перорально																		
Вказівки щодо застосування лікарського засобу:	З 240 мл води або натщесерце, або після щонайменше 10-годинного голодування (спосіб А), або після прийому їжі з високим вмістом жирів (спосіб В)																		
Виробник/джерело закупівлі	GlaxoSmithKline																		
Номер серії:	152394828																		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НД																		
15. Супутня терапія	<p>Дозволені препарати: Всі супутні препарати були переглянуті ViiV Medical Monitor і розглядалися в кожному конкретному випадку окремо. Супутній прийом ліків був дозволений ViiV Medical Monitor, якщо це не ставило під загрозу інтерпретацію даних, отриманих від цього суб'єкта, або безпеку суб'єкта. Ацетамінофен у дозі ≤ 2 г/добу було дозволено застосовувати в будь-який час протягом дослідження. Перелік</p>																		

	дозволених методів контрацепції для жінок з репродуктивним потенціалом (FRP) див. у розділі 12.5. 1 протоколу.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>У цьому РК дослідженні ефективність не оцінювалася.</p> <p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> Площа під кривою «концентрація-час» каботегравіру (СAB) від нульового часу (доза), екстрапольована до нескінченного часу ($AUC[0-\infty]$), площа під кривою "концентрація-час" від нульового часу (доза) до останнього часу кількісно вимірюваної концентрації у суб'єкта при всіх видах лікування ($AUC [0-t]$), максимальна спостережувана концентрація (C_{max}) та концентрація через 24 години після прийому дози (C_{24}). <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> Період напіввиведення САВ з плазми ($t_{1/2}$), час затримки до спостереження концентрацій препарату у зразку матриці (t_{lag}), час досягнення C_{max} (t_{max}), відсоток $AUC(0-\infty)$, отриманий шляхом екстраполяції ($\%AUC_{ex}$), час останньої вимірюваної концентрації (t_{last}), уявний кліренс після перорального прийому (CL/F) та уявний об'єм розподілу (Vz/F)
17. Критерії оцінки безпеки	Параметри безпеки та переносимості, включали небажані явища, супутній прийом ліків, клінічні лабораторні аналізи, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих показників.
18. Статистичні методи	<p>Жодна формальна гіпотеза не була перевірена, а для оцінки харчового ефекту використовувався оціночний підхід.</p> <p>Обґрунтування розміру вибірки:</p> <p>На основі порівнянь препаратів САВ у дослідженні LAI116585 коефіцієнти варіації ($CVw\%$) становили 21,6%, 21,4%, 20,7% та 21,0% для площі під кривою "концентрація-час" від часу 0, екстрапольованої до нескінченності [$AUC(0-\infty)$], площі під кривою "концентрація-час" від часу 0 до останньої вимірюваної точки часу [$AUC(0-t)$], максимальної концентрації лікарського засобу (C_{max}) та C_{24}, відповідно. $CVw\%$ від фармакокінетичних (РК) параметрів $AUC(0-\infty)$, $AUC(0-t)$, C_{max} та C_{24} у дослідженні LAI117020 та у дослідженні 201741 для лікарської форми з основною масою таблетки 500 мг становили менше 20%. Виходячи з цього, при розрахунку розміру вибірки було прийнято, що $CVw\%$ становить 22%.</p>

При розмірі вибірки 24 суб'єкти, що включає 20 суб'єктів, які підлягають оцінці, було підраховано, що половина ширини 90% довірчого інтервалу для різниці в лікуванні за логарифмічною шкалою буде в межах 12% від точкової оцінки для $AUC(0-\infty)$, $AUC(0-t)$, $Stax$ і C_{24} . Якщо точкова оцінка відношення геометричних середніх дорівнює 1, то 90% довірчий інтервал становитиме приблизно (0,89, 1,13).

Аналіз популяцій:

- **Скринінг населення**

До цієї популяції були включені всі суб'єкти, які підписали форму згоди. Ця популяція була використана для представлення дати першого скринінгу та кількості учасників, які пройшли скринінг та були зараховані до програми.

- **Вибірка для оцінки безпеки**

Всі суб'єкти, які були включені в дослідження і отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, були включені в Популяцію безпеки.

Ця популяція була використана для аналізу безпеки, а також для представлення та узагальнення вихідних/демографічних характеристик.

- **Фармакокінетика Концентрація в популяції**

Популяція визначення концентрації РК включала всіх учасників дослідження, у яких було проведено забір зразків плазми крові для визначення концентрації РК і які пройшли оціночні САВ-аналізи. Результати аналізу РК у зразках, відібраних у суб'єкта з блювотою, що виникла протягом 4 годин після прийому дози, не повинні розглядатися як такі, що підлягають оцінюванню.

Ця популяція була використана для складання переліку та побудови графіків залежності концентрації від часу та переліку параметрів РК.

- **Фармакокінетична характеристика популяції:**

Зведена популяція РК включала суб'єктів, які мали достовірні оцінки параметрів САВ РК за обидва періоди.

Ця популяція була використана для узагальнення та побудови графіків концентрацій і параметрів РК, а також для статистичних порівнянь.

Фармакокінетичні аналізи:

Після логарифмічного перетворення $AUC(0-\infty)$, $AUC(0-t)$, C_{max} і C_{24} були окремо проаналізовані за допомогою моделі змішаних ефектів з фіксованими термінами впливу для лікування і періоду.

Суб'єкти розглядалися в моделі як випадковий ефект. Точкові оцінки та пов'язані з ними 90% довірчі інтервали були побудовані для відмінностей у значеннях параметрів РК для наступних порівнянь: Лікування В(тест)-А(референс). Потім точкові оцінки та пов'язані з ними 90% довірчі інтервали були перетворені для отримання точкових оцінок та 90% довірчих інтервалів для співвідношень «Лікування В/А» за оригінальною шкалою.

Для $t_{1/2}$, V_z/F та уявного перорального кліренсу (CL/F) аналогічні порівняння лікування були проведені як вторинні аналізи.

Аналіз безпеки:

Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі та узагальнені в описовій формі відповідно до стандартів Інтегрованої бібліотеки стандартів даних GSK (IDSL).

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

Демографічні дані			
Демографічні параметри	САВ мг натще (N=24)	САВ 30 мг + їжа з високим вмістом жиру (N=22)	Загалом N=24
Вік (років) [Середнє значення (SD)]	397 (14 69)	39,7(14,51)	39,7 (14,69)
Стать [n (%)]			
Жіноча	8(33)	8 (36)	8 (33)
Чоловіки:	16 (67)	14 (64)	16 (67)
BMI (кг/м ²)(Середнє значення (SD))	25.60 (2,629)	25 71 (2 722)	25 60 (2 629)
Зріст (см) [Середнє значення (SD)]	173 02 (8 946)	172 78 (9 262)	173,02 (8 946)
Вага (кг) [Середнє значення (SD)]	77,16 (13 532)	77,34 (14 099)	77,16 (13532)
Етнічна приналежність [n (%)]			
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	24(100)	22(100)	24 (100)
Раса [n (%)]			
Азіатського походження Центральна / Південна Азія	1(4)	1 (5)	1 (4)
Азіатське- Південно-Східне Азійське походження	1(4)	1 (5)	1 (4)
Чорношкірі або афро-американці	6(25)	5 (23)	6 (25)
Білошкірі/європейського походження	16(67)	15 (68)	16 (67)

20. Результати ефективності

Резюме окремих параметрів плазми крові після прийому одноразової дози САВ РК з їжею з високим вмістом жирів та без неї							
Лікування	AUC(0-∞) ³ (мкг. год/мл)	С _{max} ³ (мкг/мл)	T _{max} ^b (год)	C ₂₄ ^a (мкг/мл)	t _{1/2} ³ (год)	CL/F ³ (л/год)	V _z /F ^a (Л)
A: САВ 30°мг натще (N=21)	143 [126 162] (28)	3,33 [2,95, 3,77] (27)	3,0 (1,0-4,0)	1,62 (1,45,1, 81) (25) ^o	40,6 [38,0, 43,5] (15)	0,210 [0.185,0. 239] (28)	12,3 [11,2, 13,6] (22)
B: САВ 30°мг після їжі (N=21)	163 [144 185] (29)	3,85 [3,46, 4,28] (24)	3,0 (1,0-8,0)	1,88 [1,69, 2,10] (24)	40,6 [37,8, 43,7] (16)	0,184 [0.162,0. 209] (29)	10,8 [9,8, 11,9] (21)

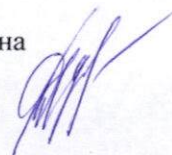
AUC(0-∞), C_{max} та C₂₄ у плазмі крові після прийому разової дози 30 мг таблеток з їжею з високим вмістом жиру збільшувалися на 14%-17% порівняно з прийомом

	натщесерце. САВ CL/F та Vz/F знижувалися на 13% внаслідок більшої біодоступності при одночасному застосуванні з їжею. На видиму кінцеву фазу t1/2 не впливало одночасне застосування з їжею з високим вмістом жиру.
21. Результати безпеки	Під час дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті, серйозних побічних явищ (СПЯ) та побічних реакцій (ПР), що призвели до відміни досліджуваного препарату або виведення з дослідження жодного суб'єкта. Жодна з ПР не розглядалося як пов'язане з досліджуваним препаратом. У 2 суб'єктів було зареєстровано 2 лабораторні відхилення 2-го або 3-го ступеня, що виникли під час лікування, жодне з яких не вважалося клінічно значущим. Під час дослідження не було зареєстровано жодних клінічно значущих відхилень від норми показників життєдіяльності або ЕКГ. Жодне з клініко-лабораторних відхилень, відхилень на ЕКГ та показників життєдіяльності не було зареєстровано як ПР.
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> • Під час дослідження не було виявлено жодного нового сигналу безпеки. Під час дослідження не було зафіксовано жодних СПЯ або ПР, пов'язаних з прийомом препарату. Під час дослідження не було зареєстровано жодних лабораторних, ЕКГ або життєво важливих відхилень від норми, які б свідчили про ПР. • AUC(0-∞), C_{max} та C₂₄ у плазмі крові після прийому разової дози 30 мг таблеток з їжею з високим вмістом жиру збільшувалися на 14-17% порівняно з прийомом натщесерце. • САВ CL/F та Vz/F знижувалися на 13% внаслідок більшої біодоступності при одночасному застосуванні з високожирним шротом. На видиму кінцеву фазу t1/2 не впливало одночасне застосування з їжею з високим вмістом жиру. • Пероральні САВ можна приймати незалежно від жирності та калорійності їжі.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 14
Study ID-ITZ111451

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain
4. Studies conducted:	✓yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Double-Blind, Parallel, Randomized, Placebo-Controlled, Single and Repeat Dose Escalation First Time in Human Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1265744 in Healthy Male and Female Subjects and Subjects Infected with HIV, Study ITZ111451
6. Phase of clinical trial	Phase 1/2a
7. Period of clinical trial	Part A: from [13February2008] – [14April2008] Part B: from [25February2008] – [13July2008] Part C: from [23September2008] – [18November2008]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	Part A: planned: 18 actual: 18 Part B: planned: 30 actual: 30

	<p>Part C: planned: 11 actual: 11</p>
<p>10. Main purpose and secondary objectives of CT</p>	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • To investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of GSK1265744 following single and repeat oral administration in healthy subjects. • To investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, antiviral activity of GSK1265744 during 10-day monotherapy in HIV-infected adults at the highest tolerated exposure in healthy subjects. <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • To estimate GSK1265744 accumulation and time invariance and assess attainment of steady state following repeat administration. • To examine dose proportionality of GSK1265744 pharmacokinetic parameters following single and repeat administration. • To explore concentration-effect relationships for various safety parameters, if appropriate. • To assess the development of viral resistance (genotypic and phenotypic) over 10 days and correlate with viral response, if appropriate. • To assess the immunologic effect of GSK1256744 vs. placebo administered orally over 10 days in HIV-1 infected subjects.
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>This was a Phase 1, double-blind, randomized, placebo-controlled, single and repeat dose escalation study of GSK1265744 in healthy subjects and a single repeat dose cohort in HIV-1 infected subjects.</p> <p>Subjects and all site personnel, with the exception of the study pharmacist or designee, were blinded to subject randomization throughout the study. For Parts A and B, the GSK study team was assessing data on a real-time basis while making dosing escalation decisions, the team was unblinded to accurately review the safety,</p>

tolerability and PK data after each dosing period. The GSK study team did not reveal the treatment assignments to the site personnel or subjects. For Part C, the treatment for subjects was unblinded on Day 11 so that subjects receiving placebo had the option to decline OT.

Decisions regarding replacement of subjects prematurely discontinued from study drug in any cohort were made by the Investigator and the GSK medical monitor on a case-by-case basis. Study design is provided in the following table.

GSK1265744 FTIH Study Design									
Week ¹	Part A: Single Dose Healthy subjects			Part B: QD x 14 Day Repeat Dose Healthy subjects			Part C: QD x 10 Day Repeat Dose HIV-1 infected subjects		
	Cohort	N Active/ Placebo	Dose ² (mg)	Cohort	N ³ Active/ Placebo	Dose ² (mg)	Cohort	N Active/ Placebo	Dose ² (mg)
1	A	7/2	50						
2	B	7/2	5						
3	A	7/2	10						
4	B	7/2	25						
5									
6									
7									
8									
9				C	8/2	5			
10									
11									
12				D	8/2	10			
13									
14									
15				E	8/2	25			
16									
17									
18									
19									
20									
21							F	6/2	30 ⁴

1. Dose escalations were planned to run in successive weeks; however, each subsequent dose escalation commenced only when plasma GSK1265744 PK and safety data from at least five active subjects had been reviewed.
2. Illustration of projected doses. The planned doses may have been changed, switched, or cancelled based upon PK and safety from the preceding cohorts. Escalations did not exceed 2-3-fold, except in the case of undetectable concentrations following the first dose (dose levels may have been skipped if C₂₄ < 30ng/mL), up to 100mg. At 100mg or above, dose escalations did not exceed 2-fold.
3. Sample size may have been increased after examination of data from the first 9 subjects.
4. Optimized therapy (OT) was administered for 14 days starting on Day 14 (± 1 day).

Part A: Single Dose. Part A of the study investigated single escalating doses of GSK1265744. Approximately 18 healthy subjects were planned to be enrolled using an alternating panel of 2 cohorts (9 subjects per cohort). In each of the 2 single dose cohorts, 7 out of the 9 subjects were randomized to active dose and 2 out of the 9 subjects were randomized to placebo. Subjects randomized to placebo received

placebo on all dosing occasions.

The projected single escalating doses of GSK1265744 ranged from a starting dose of 50 mg to a maximum dose of 800 mg. Doses were escalated in a sequential fashion, contingent on the safety and pharmacokinetics profile of previous doses. Dose escalations progressed with modifications based on the actual human PK and safety data from the preceding cohorts. Safety, tolerability, and PK data from a minimum of five subjects receiving active GSK1265744 in the preceding cohort were evaluated prior to dose escalation. Data acquired following dosing in the first dose (50 mg) revealed higher than expected exposures of GSK1265744, thus planned doses were modified to allow for lower doses after the 50 mg dose. The next dose that was administered was 5 mg, followed by 10 mg and 25 mg.

Part B: Repeat Dose with Healthy Subjects. The repeat dose escalation component (Part B) was initiated based on the evaluation of preliminary safety, tolerability and PK profile in at least four single dose levels in Part A. Approximately 30 healthy subjects were planned to be enrolled using a sequential panel of 3 cohorts (10 subjects per cohort). Cohorts were comprised of 8 active/2placebo.

Part C: Repeat Dose with HIV-1 Infected Subjects. The repeat dose HIV-1 infected cohort (Part C) was initiated based on the evaluation of preliminary safety, tolerability and PK profile in all single dose levels in Part A and all repeat dose levels in Part B. Up to 12 HIV-1 infected subjects were planned to be enrolled to achieve approximately 8 evaluable subjects (6 active/2placebo) in one cohort. Based on Investigator site facilities, Part C may have been conducted on an in-patient or an out-patient basis.

After completion of dosing with GSK1265744, optimized therapy (OT), 3 active, marketed antiretroviral medications were administered to subjects receiving GSK1265744 for a minimum of 14 days. The treatment for subjects was unblinded on Day 11 so that subjects receiving placebo had the option to decline OT.

12. Main inclusion criteria

Parts A and B: Healthy male and female subjects between 18 and 55 years of age, with a body weight ≥ 50 kg (110 lbs.) for men and ≥ 45 kg (99 lbs) for women and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m² (inclusive).

Part C: HIV-infected cohort only: CD4+ cell count ≥ 200 cells/mm³ and plasma HIV-1 RNA ≥ 5000 copies/mL, no current antiretroviral therapy and had not received any antiretroviral therapy in the 12 weeks prior to first dose, and adequate treatment options to construct highly active antiretroviral therapy (HAART) with at least 3 active antiretrovirals for future treatment, based on review and agreement by the Investigator and the GSK Medical Monitor.

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number
	GSK1265744	5, 10, 25, 50 mg/ suspension/ oral 5, 10, 25 mg/ suspension/oral	Single Dose Repeat Doses, QD, for 14 days	071146685
	GSK1265744	6 × 5 mg / tablet / oral	Repeat Doses, QD, for 10 days	081161578
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number
	Placebo	5, 10, 25, 50 mg/ suspension/ oral 5, 10, 25 mg/suspension/oral	Single Dose Repeat Doses, QD, for 14 days	071147501
	Placebo	6 × 5 mg / tablet / oral	Repeat Doses, QD, for 10 days	081169258
15. Concomitant therapy	Permitted medications: Acetaminophen, at doses of ≤ 2 grams/day, was permitted. Other concomitant medication may have been considered on a case by case basis by the GSK Medical Monitor.			
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> GSK1265744 pharmacokinetic parameters following single dose administration: area under the plasma concentration curve (AUC(0-∞), AUC(0-t)), maximum observed concentration (C_{max}), time to maximum observed concentration (t_{max}), observed concentration at 24h post-dose (C₂₄), terminal half-life (t_{1/2}), and following repeat administration: AUC(0-τ), concentration at end of dosing interval (C_{τ}), C_{max}, minimum observed concentration (C_{min}), t_{max}, t_{1/2} on Day 14 (healthy subjects) or Day 10 (HIV-infected subjects), and in HIV-infected subjects. 			

- Change from baseline in plasma HIV-1 ribonucleic acid (RNA) on Day 11.

Secondary:

- Day 14 GSK1265744 AUC(0- τ) compared to AUC(0-24) on Day 1 to estimate accumulation ratio (R) and GSK1265744 AUC(0- τ) on Day 14 compared to AUC(0- ∞) on Day 1 to evaluate time invariance following repeat administration of GSK1265744.
- Pre-morning dose concentrations (C_{τ}) on Day 2 through 13 to assess the achievement of steady state of GSK1265744 following repeat administration in healthy subjects, GSK1265744 PK parameters: AUC(0- ∞), AUC(0-t), C_{max} , and C24 (concentration at 24 h post-dose) following single dose administration and AUC(0- τ), C_{τ} , C_{min} , and C_{max} following repeat administration at different doses for the assessment of dose proportionality.
- Plasma HIV-1 RNA change from baseline in HIV cohort, plasma HIV-1 RNA change from baseline to nadir (maximum change) in HIV cohort, plasma HIV-1 RNA rate of decline (slope) over 11 days in HIV cohort, and to assess the development of genotypic viral resistance, if appropriate, in HIV cohort.

17. Criteria for evaluation safety

The primary safety endpoints of this study were GSK1265744 safety parameters, adverse events (AEs), absolute values and changes over time of hematology, clinical chemistry, urinalysis, vital signs (blood pressure (BP) and heart rate), electrocardiogram (ECG) intervals, ECG rhythm and telemetry.

18. Statistical methods

For subjects in each active treatment group the following pharmacokinetic parameters were determined from the plasma concentration-time data for GSK1265744.

Part/Day	Plasma GSK1265744 PK Parameters Calculated
Part A	AUC(0- ∞), AUC(0-t), C_{max} , t_{max} , C_t , C24, $t_{1/2}$, t_{lag} , and CL/F
Part B/Day 1 Part C/Day 1	AUC(0-t), AUC(0-24), C_{max} , t_{max} , C24, $t_{1/2}$, t_{lag} , and CL/F
Part B/Day 14 Part C/Day 10	AUC(0- τ), C_{τ} , C_{max} , C_{min} , t_{max} , t_{lag} , $t_{1/2}$, and CL/F

Dose Proportionality: Part A and Part B: Dose proportionality of GSK1265744 PK

parameters was assessed following single dose administration ($AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$, $AUC(0-24)$, C_{max} and C_{24}) and repeat dose administration ($AUC(0-\tau)$ C_{max} , C_{τ} , and C_{min}) using the power model. The power model was fitted by restricted maximum likelihood (REML) using SAS Proc Mixed. For Part A of the study, both the intercept and slope were fitted as random effects first. For Part B of the study, only a fixed effects power model was considered. The mean slope was estimated from the power model and the corresponding 90% confidence interval calculated. Intra-subject CV% calculated from the model was presented in the table.

Accumulation Ratio Analysis: Parts B and C: An analysis of variance (ANOVA) with a random effect term for subject and fixed effect terms for day was performed by dose on the \log_e -transformed AUC. Day was treated as a class variable in the model. The accumulation ratio of GSK1265744 was estimated by calculating the ratio of the geometric least squares (GLS) means of PK parameters on Day 14 of Part B or Day 10 of Part C to those on Day 1 and the corresponding 90% CI for each dose.

Time Invariance: Parts B and C: An ANOVA with terms for subject as a random effect and day as a fixed effect was performed by dose on the \log_e -transformed AUC. Day was treated as a class variable in the model. The time invariance of GSK1265744 was assessed by calculating the ratio of the GLS means of $AUC(0-\tau)$ on Day 14 of Part B or Day 10 of Part C to $AUC(0-\infty)$ on Day 1 and the corresponding 90% CI for each dose. $AUC(0-\infty)$ on Day 1 were considered as the reference phase in the analysis and $AUC(0-\tau)$ on Day 14 or Day 10 as test phase.

Steady State Assessment: Parts B and C: Plasma GSK1265744 pre-dose C_{τ} values obtained on Days 10-14 of Part B or Days 7-11 of Part C of the study were plotted versus day by treatment (dose). An ANOVA with terms for subject as a random effect and day as a fixed effect was performed by dose on the \log_e -transformed C_{τ} . Day was treated as a continuous variable in the model. Achievement of plasma GSK1265744 steady state was assessed by visual inspection of plots and calculating the point estimate and 90% CI of the slope of the linear regression of Days 10 to 14 of Part B or Days 7-11 of Part C of pre-dose C_{τ} versus Day by dose group. To claim that steady state was reached, the pre-dose concentration slope estimate was close to zero

and the 90% CI for the slope estimate included zero.

Pharmacogenetic, Viral Genotyping and Phenotyping Analyses. The viral genotypic/phenotypic data were listed and descriptive summaries provided.

Efficacy Analyses. The primary efficacy analysis was plasma HIV-1 RNA change from baseline to Day 11, which was summarized by treatment. Change from baseline of plasma HIV-1 RNA to Day 11 was compared between active treatment and placebo using analysis of covariance (ANCOVA), with treatment fitted as a fixed effect, and baseline plasma HIV-1 RNA as a covariate. The corresponding point estimates and two-sided 95% CIs of the differences and p-values were presented.

The secondary efficacy analysis was plasma HIV-1 RNA change from baseline, which was calculated for each subject on each post-baseline visit, where data were nonmissing. Plasma HIV-1 RNA change from baseline to the on treatment (between Day 1-14) nadir (maximum change) was calculated for each subject and summarized by treatment. Change from baseline of plasma HIV-1 RNA to the on-treatment nadir was compared between active treatment and placebo using ANCOVA, with treatment fitted as a fixed effect, and baseline plasma HIV-1 RNA as a covariate. The corresponding point and 2-sided 95% CI estimates of the differences and t-test p-values were presented.

Plasma HIV-1 RNA change from baseline between Day 1 and Day 11 was fitted in a mixed-effects linear model by treatment, with baseline plasma HIV-1 RNA and day fitted as fixed effects and subject fitted as a random effect. Estimated mean rate of decline (i.e., slope of day) with corresponding 90% CI was provided for each treatment.

The proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL and proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA change from baseline >1.7 log₁₀ copies/mL decrease were summarized by treatment and visit.

Lymphocyte subsets data (total lymphocyte counts, percentage, CD4+ cell counts, and CD8+ cell counts) were listed by treatment, subject, and visit and summarized by

treatment and visit along with change from baseline.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Summary of Demographic Characteristics for Part A for ITZ111451

Demographics	SD 5mg (N=7)	SD 10mg (N=7)	SD 25mg (N=7)	SD 50 mg (N=7)	Placebo (N=4)	Overall (N=18)
Age in Years, Median (Min, Max)	25.0 (19, 40)	42.0 (18, 54)	25.0 (19, 40)	42.0 (18, 54)	26.0 (22, 29)	28.0 (18, 54)
Sex, n (%)						
Female:	0	2 (29%)	0	2 (29%)	0	2 (11%)
Male:	7 (100%)	5 (71%)	7 (100%)	5 (71%)	4 (100%)	16 (89%)
BMI (kg/m ²), Median (Min, Max)	23.60 (21.3, 28.7)	23.09 (21.6, 28.2)	23.60 (21.3, 28.7)	23.09 (21.6, 28.2)	25.20 (22.8, 27.9)	23.61 (21.3, 28.7)
Height (cm), Median (Min, Max)	179.00 (176.0, 192.0)	174.00 (164.0, 179.0)	179.00 (176.0, 192.0)	174.00 (164.0, 179.0)	179.00 (176.0, 183.0)	177.50 (164.0, 192.0)
Weight (kg), Median (Min, Max)	78.30 (67.9, 101.2)	69.90 (64.5, 81.4)	78.30 (67.9, 101.2)	69.90 (64.5, 81.4)	82.75 (70.7, 88.7)	76.75 (64.5, 101.2)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino:	0	0	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino:	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	4 (100%)	18 (100%)
Race, n (%)						
African American/African Heritage	1 (14%)	0	1 (14%)	0	1 (25%)	2 (11%)
Asian – South East Asian Heritage	0	1 (14%)	0	1 (14%)	0	1 (6%)
White – White/Caucasian/European Heritage	6 (86%)	6 (86%)	6 (86%)	6 (86%)	3 (75%)	15 (83%)

SD 5mg=5mg Suspension QD X 1 Day
SD 10mg=10mg Suspension QD X 1 Day
SD 25mg=25mg Suspension QD X 1 Day
SD 50mg=50mg Suspension QD X 1 Day

Summary of Demographic Characteristics for Part B (Healthy Subjects) for ITZ111451

Demographics	GSK1265744 RD 5mg (N=8)	GSK1265744 RD 10mg (N=8)	GSK1265744 RD 25mg (N=8)	Placebo (N=6)	Overall Part B (N=30)
Age in Years, Median (Min, Max)	28.0 (21, 48)	25.5 (19, 46)	25.0 (21, 38)	28.0 (19, 43)	25.5 (19, 48)
Sex, n (%)					
Female:	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Male:	7 (88%)	8 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	29 (97%)
BMI (kg/m ²), Median (Min, Max)	23.65 (19.9, 29.1)	23.32 (20.5, 28.3)	23.83 (21.5, 26.9)	24.10 (22.8, 28.6)	23.97 (19.9, 29.1)
Height (cm), Median (Min, Max)	177.50 (166.0, 182.0)	182.50 (166.0, 189.0)	175.50 (171.0, 192.0)	178.00 (170.0, 183.0)	177.50 (166.0, 192.0)
Weight (kg), Median (Min, Max)	75.85 (63.5, 93.3)	71.65 (61.0, 97.8)	75.45 (65.9, 98.6)	77.35 (71.7, 91.6)	75.50 (61.0, 98.6)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino:	1 (13%)	0	0	1 (17%)	2 (7%)
Not Hispanic or Latino:	7 (88%)	8 (100%)	8 (100%)	5 (83%)	28 (93%)
Race, n (%)					
African American/African Heritage	0	2 (25%)	3 (38%)	0	5 (17%)
White – White/Caucasian/ European Heritage	7 (88%)	6 (75%)	5 (63%)	6 (100%)	24 (80%)
Mixed Race	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)

RD 5mg=5mg Suspension QD X 14 Day
RD 10mg=10mg Suspension QD X 14 Day
RD 25mg=25mg Suspension QD X 14 Day

Summary of Demographic Characteristics for Part C (HIV-Infected Subjects) for ITZ111451

	Demographics	GSK1265744 30mg (N=8)	Placebo (N=3)	Overall Part C (N=11)
	Age in Years, Median (Min, Max)	41.5 (27, 51)	48.0 (30, 49)	42.0 (27, 51)
	Sex, n (%)			
	Female:	0	0	0
	Male:	8 (100%)	3 (100%)	11 (100%)
	BMI (kg/m²), Median (Min, Max)	25.83 (23.7, 29.4)	28.43 (26.4, 30.7)	26.36 (23.7, 30.7)
	Height (cm), Median (Min, Max)	176.00 (161.0, 185.0)	180.00 (173.0, 185.0)	177.00 (161.0, 185.0)
	Weight (kg), Median (Min, Max)	80.15 (75.0, 92.1)	97.30 (78.9, 99.5)	82.30 (75.0, 99.5)
	Ethnicity, n (%)			
	Hispanic or Latino:	3 (38%)	0	3 (27%)
	Not Hispanic or Latino:	5 (63%)	3 (100%)	8 (73%)
	Race, n (%)			
	African American/African Heritage	0	0	0
	White – White/Caucasian/ European Heritage	8 (100%)	3 (100%)	11 (100%)
	Mixed Race	0	0	0
20. Efficacy/PK results	Pharmacokinetics: GSK1265744 plasma PK parameters following single and repeat dose administration are summarized in the tables below. Half-life was not estimated for Part A.			

Summary of Selected Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters Following Single Dose Administration (Part A, Solution)¹

Treatment	AUC(0-t) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C ₂₄ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} ² (h)	C _{last} ³ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
5mg (n=7)	26.6 [23.4, 30.1] (14)	1.15 [0.99, 1.33] (16)	0.42 [0.37, 0.48] (13)	0.50 (0.50-1.00)	0.16 [0.13, 0.18] (18)
10mg (n=7)	51.7 [42.4, 63.0] (22)	2.15 [1.84, 2.51] (17)	0.83 [0.68, 1.02] (22)	1.00 (0.50-1.50)	0.32 [0.23, 0.45] (38)
25mg (n=7)	117 [104, 132] (13)	4.38 [3.54, 5.41] (23)	1.93 [1.67, 2.23] (16)	1.50 (0.50-3.00)	0.74 [0.61, 0.90] (21)
50mg (n=7)	231 [170, 313] (34)	8.57 [6.89, 10.7] (24)	3.82 [2.81, 5.18] (34)	1.50 (0.50-3.00)	1.48 [0.94, 2.35] (53)

1. geometric mean [95%CI] (CVb%)
2. median (range)
3. C_{last} occurred at 72 hours post dose for all subjects at all doses.

Summary of Selected Day 14 Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters Following Repeat Dose Administration to Healthy Subjects (Part B, Solution)¹

Treatment	AUC(0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _τ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} ² (h)	Accum Ratio (AUC) ³
5mg (n=8)	32.5 [28.6, 37.0] (16)	2.08 [1.78, 2.42] (19)	1.06 [0.90, 1.25] (20)	0.99 [0.83, 1.18] (21)	0.63 (0.25-1.50)	2.38 [2.21, 2.57] (9)
10mg (n=8)	69.2 [59.6, 80.3] (18)	4.29 [3.80, 4.84] (15)	2.39 [1.98, 2.88] (23)	2.04 [1.71, 2.45] (22)	0.88 (0.50-1.50)	2.52 [2.28, 2.78] (12)
25mg (n=8)	160 [136, 188] (20)	9.47 [8.12, 11.1] (19)	5.40 [4.51, 6.47] (22)	5.22 [4.36, 6.24] (22)	1.25 (0.50-4.00)	2.51 [2.17, 2.92] (18)

1. geometric mean [95%CI](CVb%)
2. median (range)
3. Accumulation ratio= Day 14 AUC(0-24)/Day 1 AUC(0-24)

Summary of Selected Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters Following Single and Repeat Dose Administration to HIV-infected Subjects (Part C, Tablet formulation)¹

Treatment Day	AUC(0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C ₂₄ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} ¹ (h)	C _{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (h)	Accum Ratio ³
Day 1 (n=8)	41.5 [31.2, 55.0] (35)	2.84 [2.18, 3.70] (32)	1.25 [0.91, 1.72] (39)	1.50 (1.00-3.00)	—	—	—
Day 10 (n=8)	104 [82.9, 131] (28)	6.37 [5.26, 7.72] (23)	3.28 [2.46, 4.38] (36)	2.50 (1.00-4.00)	2.85 [2.15, 3.78] (35)	31.5 [26.3, 37.7] (22)	2.51 [2.21, 2.86] (15)

1. geometric mean [95%CI](CV%)
2. median (range)
3. Accumulation ratio= Day 10 AUC(0-24)/Day 1 AUC(0-24)

Summary of Dose Proportionality of GSK1265744 Steady State PK Parameters Following Single and Repeat Dose Administration (Parts A and B, Solution)

Plasma GSK1265744 PK Parameter	Slope [90% CI]		
	SD, Part A ¹	Day 1, Part B ¹	Day 14, Part B ²
AUC(0-t) or AUC(0- τ)	0.926 [0.885, 0.968]	0.954 [0.898, 1.010]	0.986 [0.892, 1.080]
C _{max}	0.847 [0.801, 0.894]	0.864 [0.795, 0.932]	0.938 [0.847, 1.030]
C ₂₄ or C _{τ}	0.944 [0.901, 0.988]	0.989 [0.932, 1.046]	1.006 [0.892, 1.120]
C _{min}	NA	NA	1.033 [0.923, 1.143]

1. AUC(0-t) and C₂₄
2. AUC(0- τ) and C _{τ}

GSK1265744 PK exposure increased less than proportionally to dose following single dose (5 to 50 mg) administration in Part A and increased proportionally to dose following repeat dose (5 to 25 mg) administration in Part B.

GSK1265744 plasma concentrations reached steady state by 12 days of repeat administration. The accumulation ratio based on AUC(0- τ) ranged from 2.38 to 2.52 across dose levels. Assuming time-invariant PK, the effective half-life is estimated to be 30.5-33 h.

Summary of GSK1265744 Accumulation Assessments following Repeat Dose Administration in Healthy Subjects (Part B, Solution) and HIV infected Subjects (Part C, Tablet formulation)

Plasma GSK1265744 PK Parameter	GLS Mean Ratio [90% CI]			
	Part B			Part C
	5mg	10mg	25mg	30mg
AUC(0-24)	2.38 [2.24, 2.53]	2.52 [2.32, 2.73]	2.52 [2.23, 2.83]	2.51 [2.27, 2.78]
C _{max}	1.78 [1.64, 1.92]	1.86 [1.71, 2.04]	2.00 [1.78, 2.25]	2.24 [1.99, 2.53]
C _τ	2.58 [2.35, 2.83]	2.84 [2.58, 3.13]	2.67 [2.33, 3.07]	2.62 [2.35, 2.93]

Following 14-day repeat dose administration of GSK1265744 in healthy subjects, the mean accumulation ratios for AUC(0- τ), C_{max}, and C_τ were estimated to be 2.38-2.52, 1.78-2.00, and 2.41-2.63, respectively, across dose levels. GSK1265744 accumulation ratios following administration of GSK1265744 tablet formulation for 10 days to HIV infected subjects were similar to those determined following 14-days repeat administration of solution formulation to healthy subjects. Since Day 1 AUC(0- ∞) could not be estimated in either Part B or C, time invariance was not evaluated. However, assuming time invariant PK, the accumulation ratio for AUC(0-24) should equal $1/(1-e^{-k\tau})$, where k is the elimination rate constant and τ is the dosing interval. For accumulation ratios of 2.38-2.52 and a dosing interval of 24h, the elimination rate constant is estimated to be 0.0211-0.0227 h⁻¹, and the corresponding effective half-life is estimated to be 30.5-33h.

GSK1265744 steady state was reached by Day 12 for all doses in Part B. GSK1265744 steady state was achieved by Day 7 following repeat administration of 30mg (6x 5mg tablets) in HIV infected subjects in Part C.

Viral Genotyping and Phenotyping: Six of the 11 subjects had genotype and phenotype available for both Day 1 and Day 11. While differences were observed between Day 1 and Day 11 genotypes in four of the six subjects, the variation in phenotype was remarkably small. The lack of a substantial increase in GSK1265744

or raltegravir IC50 between Day 1 and Day 11 is reflective of the mutations observed. In no case was a mutation associated with clinical resistance to raltegravir or elvitegravir selected in subjects receiving GSK1265744. In addition, none of the treatment emergent mutations were associated with *in vitro* resistance to GSK1265744. Raltegravir IC50s were approximately 10-fold higher than GSK1265744 IC50s.

Efficacy: Virology and Immunology: There was a statistically significant difference in plasma HIV-1 RNA (log₁₀ copies/mL) from baseline to Day 11 for subjects treated with GSK1265744 30 mg compared to subjects who received placebo (p<0.001). Median decrease in plasma HIV-1 RNA from baseline to Day 11 for the GSK1265744 30 mg group was 2.548 log₁₀ copies/mL compared to 0.273 log₁₀ copies/mL for the placebo group.

Summary of Plasma HIV-1 RNA Change from Baseline for Part C of ITZ111451						
Parameter	Treatment	Mean (SD)	Median (Range)	Treatment versus Placebo ¹		
				LS Mean	Difference (95% CI)	p-value
Plasma HIV-1 RNA Change from Baseline to Day 11 (log ₁₀ copies/mL)	GSK1265744 30mg (N=8)	-2.344 (0.6491)	-2.548 (-2.97, -0.99)	-2.549	-2.865 (-3.249, -2.480)	<0.001
	Placebo (N=3)	-0.232 (0.2247)	-0.273 (-0.43, 0.01)	0.315	—	—
Plasma HIV-1 RNA Change from Baseline to Nadir (log ₁₀ copies/mL)	GSK1265744 30mg (N=8)	-2.449 (0.6739)	-2.727 (-2.97 -0.99)	-2.675	-2.852 (-2.925, -2.779)	<0.001
	Placebo (N=3)	-0.427 (0.2600)	-0.397 (-0.70, -0.18)	0.177	—	—

1. ANCOVA with treatment as fixed effect and baseline HIV-1 RNA as covariate.

The proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA less than 50 copies/mL was 75% at Day 14 for subjects receiving GSK1265744 30 mg. It should be noted that subjects received antiretroviral therapy with at least three active agents out to Day 28. This response was maintained for 5 of 8 subjects (63%) at follow-up. No subjects in the placebo group achieved plasma HIV-1 RNA less than 50 copies/mL.

	<p>The proportion of subjects receiving GSK1265744 with plasma HIV-1 RNA decreases greater than 1.7 log₁₀ copies/mL was 7 of 8 subjects (88%) on Days 9 through 14 on GSK1265744 alone and on optimized therapy through follow-up. No subjects in the placebo group achieved plasma HIV-1 RNA decreases greater than 1.7 log₁₀ copies/mL.</p> <p>Changes in lymphocyte subsets (CD4+ and CD8+ cells and CD4+/CD8+ ratios) were variable with no consistent trends.</p>
21. Safety results	<p>GSK1265744, administered as a solution at doses of 5 mg, 10 mg, 25 mg, and 50 mg in single doses, and in repeat doses of 5 mg, 10 mg, and 25 mg, was well tolerated in healthy subjects. GSK1265744 30 mg was also well tolerated in HIV-infected subjects. No deaths or SAEs were reported during this study. No Grade 3 or 4 AEs were reported during Parts A, B, or C.</p> <p>The most frequently reported AE during Part A was application site erythema (related to ECG patches), reported by one subject receiving GSK1265744 25mg, and three subjects receiving GSK1265744 50 mg. No drug-related AEs were reported during Part A.</p>

Summary of All Adverse Events in Part A of ITZ111451

Adverse Events	SD 5mg (N=7)	SD 10mg (N=7)	SD 25mg (N=7)	SD 50 mg (N=7)	Placebo (N=4)
Any AE, n (%)	1 (14%)	0	3 (43%)	5 (71%)	1 (25%)
Application site erythema	0	0	1 (14%)	3 (43%)	0
Injection site discharge	1 (14%)	0	0	0	0
Gastroenteritis	0	0	1 (14%)	0	0
Upper respiratory tract infection	0	0	1 (14%)	0	0
Arthralgia	0	0	1 (14%)	0	0
Erythema	0	0	0	1 (14%)	0
Rash	0	0	0	1 (14%)	0
Ecchymosis	0	0	0	1 (14%)	0
Mouth injury	0	0	0	1 (14%)	0
Cough	0	0	0	1 (14%)	0
Nasal congestion	0	0	0	1 (14%)	0
Swelling face	0	0	0	0	1 (25%)
Gingival swelling	0	0	0	0	1 (25%)
Toothache	0	0	0	0	1 (25%)


SD 5mg=5mg Suspension QD X 1 Day
SD 10mg=10mg Suspension QD X 1 Day
SD 25mg=25mg Suspension QD X 1 Day
SD 50 mg=50 mg Suspension QD X 1 Day

The most commonly reported AEs during Part B were headache (4 subjects; 13%), application site erythema at ECG patch sites (4 subjects; 13%), erythema [at an antecubital site] (2 subjects; 7%), and pain in extremity (2 subjects; 7%). The most commonly reported drug-related AE during Part B was headache (4 subjects; 13%).

**Summary of All Adverse Events and Drug-Related Adverse Events
in Part B of ITZ111451**

GSK1265744					
	RD 5mg (N=8)	RD 10mg (N=8)	RD 25mg (N=8)	Placebo (N=6)	Overall Part B (N=30)
Most Frequent Adverse Events					
Any AE, n (%)	5 (63%)	3 (38%)	2 (25%)	3 (50%)	13 (43%)
Headache	1 (13%)	0	1 (13%)	2 (33%)	4 (13%)
Application site erythema	2 (25%)	2 (25%)	0	0	4 (13%)
Erythema	0	2 (25%)	0	0	2 (7%)
Pain in extremity	1 (13%)	1 (13%)	0	0	2 (7%)
Application site pruritus	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Fatigue	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Somnolence	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Rash papular	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Excoriation	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Abnormal dreams	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Cough	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Respiratory tract congestion	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Thrombophlebitis	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Dry mouth	0	0	1 (13%)	0	1 (3%)
Oral mucosal exfoliation	0	0	1 (13%)	0	1 (3%)
Ventricular extrasystoles	0	0	1 (13%)	0	1 (3%)
Streptococcal pharyngitis	0	0	1 (13%)	0	1 (3%)
Abdominal discomfort	0	0	0	1 (17%)	1 (3%)
Suntburn	0	0	0	1 (17%)	1 (3%)
Drug-Related Adverse Events	RD 5mg (N=8)	RD 10mg (N=8)	RD 25mg (N=8)	Placebo (N=6)	Overall Part B (N=30)
Any Drug-Related AE, n (%)	3 (38%)	0	1 (13%)	2 (33%)	6 (20%)
Headache	1 (13%)	0	1 (13%)	2 (33%)	4 (13%)
Somnolence	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Fatigue	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Pain in extremity	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Abnormal dreams	1 (13%)	0	0	0	1 (3%)
Ventricular extrasystoles	0	0	1 (13%)	0	1 (3%)
Abdominal discomfort	0	0	0	1 (17%)	1 (3%)

RD 5mg=5mg Suspension QD X 14 Days
RD 10mg=10mg Suspension QD X 14 Days
RD 25mg=25mg Suspension QD X 14 Days

	<p>subjects.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Part C, HIV-infected subjects (integrase inhibitor naïve) received repeat administration of GSK1265744 30 mg for 10 days followed by an optimized background regimen of 3 active antiretrovirals for 14 days. Day 10 geometric mean C_{τ} for GSK1265744 was 20-fold above the in vitro PA-IC90, lower than predicted based on solution data. However, all subjects achieved a Day 11 HIV RNA change from baseline of -1.9 log₁₀ or better regardless of Day 10 C_{τ} or inhibitory quotient (C_{τ}/PA-IC90). • No PK/PD relationships were elucidated based on graphical evaluation of the data. • No mutations associated with in vitro resistance to GSK1265744 were selected in this 10-day monotherapy trial. • No phenotypic resistance to GSK1265744 was observed at Day 1 or at Day 11 in any subjects. • There was no association between genotypic changes in the integrase enzyme and changes in GSK1265744 IC50. • There was a statistically significant difference in plasma HIV-1 RNA (log₁₀ copies/mL) from baseline to Day 11 for subjects treated with GSK1265744 30 mg compared to subjects who received placebo (p<0.001). • The proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA less than 50 copies/mL was 75% at Day 14 for subjects receiving GSK1265744 30 mg.
Applicant (registration certificate holder)	 <hr/> (signature) Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне випробування - 14
Дослідження ID-ITZ111451

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе, паралельне, рандомізоване, плацебо-контрольоване, одноразове та багаторазове дослідження з підвищенням дози вперше на людях для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики препарату GSK1265744 у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі та добровольців, інфікованих ВІЛ, дослідження ITZ111451
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1/2a
7. Період клінічного випробування	Частина А: з [13 лютого 2008] – [14 квітня 2008] Частина В: з [25 лютого 2008] – [13 липня 2008] Частина С: з [23 вересня 2008] – [18 листопада 2008]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Частина А: заплановано: 18 Фактично: 18 Частина В: заплановано: 30 Фактично: 30

	<p>Частина С: заплановано: 11 Фактично: 11</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідити безпеку, переносимість та фармакокінетику препарату GSK1265744 після одноразового та багаторазового перорального застосування у здорових добровольців. • Дослідити безпеку, переносимість, фармакокінетику, протівірусну активність GSK1265744 при 10-денній монотерапії у ВІЛ-інфікованих дорослих при найвищій переносимій експозиції у здорових осіб. <p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити накопичення та часову інваріантність GSK1265744 та оцінити досягнення стаціонарного стану після повторного введення. • Дослідити пропорційність дози фармакокінетичних параметрів GSK1265744 після одноразового та багаторазового введення. • Дослідити залежність «концентрація-ефект» для різних параметрів безпеки, якщо це доречно. • Оцінити розвиток вірусної резистентності (генотипічної та фенотипічної) протягом 10 днів та корелювати з вірусною відповіддю, якщо це доцільно. • Оцінити імунологічний ефект GSK1256744 порівняно з плацебо при пероральному застосуванні протягом 10 днів у ВІЛ-1-інфікованих осіб.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази I з одноразовим та повторним збільшенням дози препарату GSK1265744 у здорових осіб та когорта з одноразовим повторним збільшенням дози у ВІЛ-1-інфікованих осіб.</p> <p>Суб'єкти та весь персонал, за винятком фармацевта або уповноваженої особи, були сліпими під час рандомізації суб'єктів протягом усього дослідження. Для частин А і В дослідницька група GSK оцінювала дані в режимі реального часу, приймаючи рішення про збільшення дози, команда була незасліпленою, щоб точно проаналізувати дані з</p>

безпеки, переносимості та РК після кожного періоду дозування. Дослідницька група GSK не повідомляла про призначення лікування персоналу або учасникам дослідження. У Частині С на 11-й день лікування суб'єктів було розсліпним, щоб суб'єкти, які отримували плацебо, мали можливість відмовитися від ОТ.

Рішення щодо заміни суб'єктів, які передчасно припинили прийом досліджуваного препарату в будь-якій когорті, приймалися Дослідником та медичним спостерігачем GSK в індивідуальному порядку. Дизайн дослідження представлений у наступній таблиці.

GSK1265744 План дослідження FTiH

Тиждень ¹	Частина А: Одноразова доза Здорові суб'єкти			Частина В: QD x 14-денна повторна доза Здорові суб'єкти			Частина С: QD x 10-денна повторна доза для ВІП- інфікованих осіб		
	Когорта	N Активний/ плацебо	Дозува- ння: (мг)	Когорта	N 3 Активний/ плацебо	Дозува- ння 2(мг)	Когорта	N Активний/ плацебо	Дозува- ння 2(мг)
1	A	7/2	50						
2	8	7/2	5						
3	A	7/2	10						
4	8	7/2	25						
5									
6									
7									
8									
9				C	82	5			
10									
11									
12				D	82	10			
13									
14									
15				E	8/2	25			
16									
17									
18									
19									
20									
21							Ж	6/2	30 ⁴

1. Планувалося, що підвищення дози відбуватиметься протягом наступних тижнів: однак кожне наступне підвищення дози розпочиналося лише після того, як було проаналізовано плазму GSK1265744 PK та дані з безпеки щонайменше п'яти активних суб'єктів
2. Ілюстрація прогнозованих доз. Заплановані дози могли бути змінені, замінені або скасовані на основі даних щодо PK та безпеки, отриманих у попередніх когортах. Ескалації не перевищували 2-3 разів, за винятком випадків невизначуваних концентрацій після першої дози (рівні дози могли бути пропущені, якщо C₂₄ < 30 нг/мл), до 100 мг. При прийомі 100 мг або вище підвищення дози не перевищувало 2 рази.
3. Розмір вибірки міг бути збільшений після вивчення даних перших 9 осіб.
4. Оптимізовану терапію (OT) призначали протягом 14 днів, починаючи з 14-го дня (± 1 день)

Частина А: Одноразова доза. У частині А дослідження вивчали одноразові зростаючі дози препарату GSK126574444. Приблизно 18 здорових суб'єктів планувалося залучити до участі в дослідженні, використовуючи почергову панель з 2 когорт (9 суб'єктів у кожній когорті). У кожній з 2 когорт одноразового прийому 7 з 9 суб'єктів

були рандомізовані на активну дозу і 2 з 9 суб'єктів були рандомізовані на плацебо. Суб'єкти, рандомізовані в групу плацебо, отримували плацебо під час усіх прийомів препарату.

Прогнозовані разові зростаючі дози GSK1265744 становили від початкової дози 50 мг до максимальної дози 800 мг. Дози підвищували послідовно, залежно від профілю безпеки та фармакокінетики попередніх доз. Зростання дози відбувалося з модифікаціями, що базувалися на фактичних показниках РК людини та даних з безпеки, отриманих у попередніх когортах. Дані щодо безпеки, переносимості та РК щонайменше п'яти суб'єктів, які отримували активний препарат GSK1265744 у попередній когорті, були оцінені до зростання дози. Дані, отримані після прийому першої дози (50 мг), виявили вищі, ніж очікувалося, експозиції GSK1265744, тому заплановані дози були змінені, щоб дозволити приймати менші дози після дози 50 мг. Наступна доза, яка була введена, становила 5 мг, потім 10 мг і 25 мг.

Частина В: Повторна доза для здорових людей. Компонент повторного зростання дози (частина В) був ініційований на основі оцінки попередньої безпеки, переносимості та профілю РК принаймні для чотирьох рівнів одноразових доз у частині А. Приблизно 30 здорових суб'єктів планувалося залучити за допомогою послідовної панелі з 3 когорт (по 10 суб'єктів у кожній). Когорти склалися з 8 активних / 2 плацебо.

Частина С: Повторна доза для ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів. Когорта ВІЛ-1 інфікованих (частина С) була ініційована на основі оцінки попередньої безпеки, переносимості та профілю РК для всіх рівнів одноразових доз у частині А та всіх рівнів повторних доз у частині В. Планувалося залучити до 12 ВІЛ-1 інфікованих осіб, щоб отримати приблизно 8 оцінюваних суб'єктів (6 активних / 2 плацебо) в одній когорті. Залежно від умов на місці проведення дослідження, частина С могла бути проведена в стаціонарі або амбулаторно.

Після завершення прийому препарату GSK1265744 пацієнтам, які отримували оптимізовану терапію (ОТ), призначали 3 активні антиретровірусні препарати, що продаються на ринку, протягом щонайменше 14 днів. На 11-й день лікування не було сліпим, щоб учасники, які отримували плацебо, мали можливість відмовитися від ОТ.

12. Основні критерії включення

Частини А і В: Здорові особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років, з масою тіла ≥ 50 кг (110 фунтів) для чоловіків та ≥ 45 кг (99 фунтів) для жінок та індексом маси тіла (ВМІ) в межах 18,5-31,0 кг/м² (включно).

Частина С: Тільки ВІЛ-інфікована когорта: Кількість CD4+ клітин ≥ 200 клітин/мм³

	та РНК ВІЛ-1 у плазмі крові ≥ 5000 копій/мл, відсутність поточної антиретровірусної терапії та відсутність антиретровірусної терапії протягом 12 тижнів, що передували прийому першої дози, а також адекватні варіанти лікування для побудови високоактивної антиретровірусної терапії (HAART), що включає щонайменше 3 активні антиретровірусні препарати для подальшого лікування, на підставі оцінки та згоди дослідника та медичного монітора GSK.			
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії
	GSK1265744	5, 10, 25, 50 мг/ суспензія/ перорально 5, 10, 25 мг/ суспензія/ перорально	Одноразова доза Повторні дози, QD, протягом 14 днів	071146685
	GSK1265744	6 × 5 мг / таблетка / перорально	Повторні дози, QD, протягом 10 днів	081161578
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії
	Плацебо	5, 10, 25, 50 мг/ суспензія/ перорально 5, 10, 25 мг/ суспензія/ перорально	Одноразова доза Повторні дози, QD, протягом 14 днів	071147501
	Плацебо	6 × 5 мг / таблетка / перорально	Повторні дози, QD, протягом 10 днів	081169258
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозах ≤ 2 грамів, на добу, був дозволений. Інші супутні препарати можуть розглядатися в індивідуальному порядку Медичним монітором GSK.			
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> Фармакокінетичні параметри GSK1265744 після прийому одноразової дози: площа під кривою концентрації в плазмі ($AUC(0-\infty)$, $AUC(0-t)$), максимальна концентрація, що спостерігається (C_{max}), час до максимальної концентрації, що спостерігається (t_{max}), концентрація, що спостерігається через 24 години після прийому дози (C_{24}), кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) та після повторного прийому: $AUC(0-t)$, концентрація в кінці інтервалу дозування (C_t), C_{max}, мінімальна спостережувана концентрація (C_{min}), t_{max}, $t_{1/2}$ на 14-й день (здорові суб'єкти) або 10-й день (ВІЛ-інфіковані суб'єкти) та у ВІЛ-інфікованих суб'єктів. 			

- Зміна рівня рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВІЛ-1 у плазмі крові на 11-й день порівняно з початковим рівнем.

Вторинні:

- AUC(0-τ) GSK1265744 на 14-й день порівняно з AUC(0-24) на 1-й день для оцінки коефіцієнта накопичення (R) та AUC(0-τ) GSK1265744 на 14-й день порівняно з AUC(0-∞) на 1-й день для оцінки часової інваріантності після повторного введення GSK1265744.
- Концентрації ранкової дози (Cτ) на 2-13-й день для оцінки досягнення стаціонарного стану GSK1265744 після повторного введення у здорових суб'єктів, параметри PK GSK1265744: AUC(0-∞), AUC(0-t), Cmax та C24 (концентрація через 24 години після прийому дози) після одноразового прийому та AUC(0-τ), Cτ, Cmin та Cmax після повторного прийому різних доз для оцінки пропорційності дози.
- Зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від вихідного рівня у когорті ВІЛ, зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від вихідного рівня до надіру (максимальна зміна) у когорті ВІЛ, швидкість зниження (нахил) РНК ВІЛ-1 у плазмі крові протягом 11 днів у когорті ВІЛ, а також оцінка розвитку генотипової резистентності вірусу, за необхідності, у когорті ВІЛ.

17. Критерії оцінки безпеки

Первинними кінцевими точками безпеки цього дослідження були параметри безпеки препарату GSK1265744, побічні реакції (ПР), абсолютні значення та зміни з часом показників гематології, клінічної хімії, сечовипускання, життєво важливих показників (артеріального тиску (ВТ) та частоти серцевих скорочень), інтервалів електрокардіограми (ЕКГ), ритму ЕКГ та телеметрії.

18. Статистичні методи

Для суб'єктів у кожній групі активного лікування були визначені наступні фармакокінетичні параметри на основі даних про концентрацію-час у плазмі крові для GSK1265744.

Частина/день	Розраховано параметри плазми GSK1265744 PK
Частина А	AUC(0-∞), AUC(0-t), Cmax, tmax, Ct, C24, t1/2, tlag та CL/F
Частина В/День 1	AUC(0-t), AUC(0-24), Cmax, tmax, C24, t1/2, tlag, та CL/F
Частина С/день 1	
Частина В/День 14	AUC(0-τ), Cτ, Cmax, Cmin, tmax, tlag, t1/2, та CL/F
Частина С/день 10	

Пропорційність дози: Частина А та Частина В: Дозова пропорційність параметрів PK

GSK1265744 оцінювалася після введення одноразової дози ($AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$, $AUC(0-24)$, C_{max} і C_{24}) і повторного введення ($AUC(0-\tau)$ C_{max} , C_{t1} C_{min}) з використанням моделі потужності. Модель потужності була підігнана за методом обмеженої максимальної правдоподібності (REML) за допомогою SAS Proc Mixed. Для Частини А дослідження як перехоплення, так і нахил спочатку були підігнані як випадкові ефекти. Для Частини Б дослідження розглядалася лише модель потужності з фіксованими ефектами. Середній нахил було оцінено за допомогою ступеневої моделі та розраховано відповідний 90% довірчий інтервал. Внутрішньогрупові CV%, розраховані за допомогою моделі, представлені в таблиці.

Аналіз коефіцієнта накопичення: Частина В і С: Варіаційний аналіз (ANOVA) з випадковим ефектом для суб'єкта та фіксованим ефектом для дня проводили за дозою на основі логарифмічно трансформованої AUC. День у моделі розглядався як змінна класу. Коефіцієнт накопичення GSK1265744 оцінювали шляхом розрахунку відношення середніх геометричних значень найменших квадратів (GLS) параметрів PK на 14-й день частини В або на 10-й день частини С до параметрів на 1-й день та відповідного 90% CI для кожної дози.

Інваріантність часу: Частина В і С: Варіаційний аналіз ANOVA з умовами для суб'єкта як випадкового ефекту та дня як фіксованого ефекту проводили за дозою на логарифмічно трансформовану AUC. День у моделі розглядався як змінна класу. Часову інваріантність GSK1265744 оцінювали шляхом розрахунку відношення середнього значення GLS $AUC(0-\tau)$ на 14-й день частини В або на 10-й день частини С до $AUC(0-\infty)$ на 1-й день та відповідного 90% CI для кожної дози. $AUC(0-\infty)$ на 1-й день розглядалася як референтна фаза в аналізі, а $AUC(0-\tau)$ на 14-й або 10-й день - як тестова фаза.

Оцінка стійкого стану: Частина В і С: Значення C_t плазми GSK1265744 перед дозою, отримані на 10-14-й день частини В або на 7-11-й день частини С дослідження, були побудовані в залежності від лікування (доза) по днях. Варіаційний аналіз ANOVA з умовами для суб'єкта як випадкового ефекту і дня як фіксованого ефекту проводили за дозою на лог-трансформованому C_t . День розглядався як безперервна змінна в моделі. Досягнення рівноважного стану GSK1265744 у плазмі крові оцінювали шляхом візуального огляду графіків і розрахунку точкової оцінки та 90% CI нахилу лінійної регресії з 10-го по 14-й день частини В або з 7-го по 11-й день частини С від попередньої дози C_t порівняно з кожним днем у кожній групі доз. Для того, щоб стверджувати, що стаціонарний стан досягнуто, оцінка нахилу концентрації перед

дозою була близькою до нуля, а 90% СІ для оцінки нахилу включав нуль.

Фармакогенетичний, вірусний генотипування та фенотиповий аналіз. Вірусні генотипічні/фенотипічні дані були перераховані та надані описові резюме.

Аналізи ефективності. Первинним аналізом ефективності була зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до 11-го дня лікування, яку підсумовували за результатами лікування. Зміна рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до 11-го дня порівнювалася між активним лікуванням і плацебо за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA), при цьому лікування розглядалося як фіксований ефект, а початковий рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові - як коваріаційна змінна. Наведено відповідні точкові оцінки та двосторонні 95% СІ різниць і р-значення.

Вторинний аналіз ефективності полягав у зміні РНК ВІЛ-1 у плазмі крові порівняно з вихідним рівнем, який розраховували для кожного пацієнта під час кожного постбазового візиту, якщо дані не були пропущені. Зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від вихідного рівня до надиру (максимальної зміни) на фоні лікування (між 1-14-м днем) розраховувалася для кожного суб'єкта та підсумовувалася за результатами лікування. Зміна рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до надиру на початку лікування порівнювалася між активним лікуванням і плацебо за допомогою варіативного аналізу ANCOVA, при цьому лікування розглядалося як фіксований ефект, а початковий рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові - як коваріативна змінна. Наведено відповідні точкові та 2-сторонні 95% СІ оцінки відмінностей та р-значення за t-тестом.

Зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові порівняно з початковим рівнем між 1-м та 11-м днями лікування була вписана в лінійну модель зі змішаними ефектами, де початковий рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові та день були вписані як фіксовані ефекти, а суб'єкт - як випадковий ефект. Для кожного методу лікування було розраховано середню швидкість зниження (тобто нахил дня) з відповідним 90% СІ.

Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові <50 копій/мл та частка пацієнтів зі зміною РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня $>1,7 \log_{10}$ копій/мл були підсумовані за лікуванням та візитами.

Дані про підгрупи лімфоцитів (загальна кількість лімфоцитів, відсоток, кількість CD4+ клітин і CD8+ клітин) були перераховані за лікуванням, суб'єктом і візитом, а також

підсумовані за лікуванням і візитом разом зі змінами від вихідного рівня.

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

Резюме демографічних характеристик для Частини А для ITZ111451

Демографічні дані	SD 5мг (N=7)	SD 10мг (N=7)	SD 25мг (N=7)	SD 50мг (N=7)	Плацебо (N=4)	Загалом (N=18)
Вік (років), медіана (мін, макс)	25,0(19,40)	42,0 (18; 54)	25,0 (19, 40)	420 (18, 54)	26,0 (22,29)	28,0 (18,54)
Стать, n (%)						
Жіноча	0	2(29%)	0	2(29%)	0	2(11%)
Чоловіки:	7 (100%)	5 (71%)	7 (100%)	5 (71%)	4 (100%)	16 (89%)
ВМІ (кг/м2), медіана (Мін, Макс)	23,60 (21,3; 28,7)	23,09 (21,6; 28,2)	23,60 (21,3; 28,7)	23 09 (21,6; 28,2)	25,20 (22,8; 27,9)	2361 (21,3; 28 7)
Зріст (см) Медіана (мін, макс)	179,00 (176,0; 192,0)	174,00 (164,0; 179,0)	179 00 (176,0; 192,0)	174,00 (164,0; 179,0)	179,00 (176,0; 183,0)	177,50 (164,0; 1920)
Вага (кг), медіана (мін. макс)	78 30 (67,9; 101,2)	69,90 (64,5; 81,4)	78,30 (67,9; 1012)	69 90 (64,5; 81,4)	82,75 (70,7; 88,7)	7675 (645, 101,2)
Етнічна приналежність, n (%)						
Іспанського чи латиноамериканського походження:	0	0	0	0	0	0
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	4 (100%)	18 (100%)
Раса, n (%)						
Афро-американського/африканського походження	1 (14%)	0	1 (14%)	0	1 (25%)	2(11%)
Азіатське- Південно-Східне Азійське походження	0	1 (14%)	0	1 (14%)	0	1(6%)
Білошкірі - Білошкірі/Європейського походження	6 (86%)	6 (86%)	6 (86%)	6 (86%)	3 (75%)	15 (83%)

SD 5мг=5мг суспензія QD X 1 день
 SD 10мг=10мг суспензія QD X 1 день
 SD 25мг=25мг суспензія QD X 1 день
 SD 50мг=50мг Суспензія QD X 1 день

Резюме демографічних характеристик для частини В (здорові суб'єкти) для ITZ111451

Демографічні дані	GSK1265744 RD 5мг (N=8)	GSK1265744 10мг (N=8)	GSK1265744 25мг (N=8)	Плацебо (N=6)	Загалом Частина В (N=30)
Вік (років). Медіана (мін, макс)	280 (21,48)	25,5 (19,46)	25,0 (21,38)	280 (19,43)	255 (19,48)
Стать, n (%)					
Жіноча:	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Чоловіча:	7(88%)	8(100%)	8(100%)	6(100%)	29(97%)
BMI (кг/м2), медіана (Мін, Макс)	23,65 (19,9, 29,1)	23,32 (20,5, 28,3)	23,83 (21,5, 269)	24,10 (228 286)	23,97 (19,9, 29,1)
Зріст (см) Медіана (мін, макс)	177,50 (166,0, 182 0)	182,50 (166,0; 1890)	175,50 (171,0, 1920)	178,00 (170,0; 1830)	177,50 (166,0, 1920)
Вага (кг), медіана (мін. макс)	75,85 (63,5, 93,3)	71,65 (61,0, 97,8)	75,45 (65,9, 98,6)	77,35 (71,7, 91,6)	75,50 (61,0, 98,6)
Етнічна приналежність, n (%)					
Іспанського чи латиноамериканського походження:	1 (13%)	0	0	1(17%)	2(7%)
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	7(88%)	8(100%)	8(100%)	5(83%)	28(93%)
Раса, n (%)					
Афро-американського/африканського походження	0	2(25%)	3(38%)	0	5(17%)
Білошкірі/європейського походження	7(88%)	6(75%)	5(63%)	6(100%)	24(80%)
Змішана раса	1 (13%)	0	0	0	1(3%)

RD 5мг=5мг суспензія QD X 14 день
RD 10мг=10мг суспензія QD X 14 день
RD 25мг=25мг Суспензія QD X14 День

Резюме демографічних характеристик для частини С (ВІЛ-інфіковані суб'єкти) для ITZ111451

	Демографічні дані		
	GSK1265744 30 мг (n=8)	Плацебо (N=3)	Загалом Частина C (N=11)
Вік (років), медіана (мін, макс)	41,5 (27; 51)	48,0 (30; 49)	42,0 (27, 51)
Стать, n (%)			
Жінки:	0	0	0
Чоловіки:	8 (100%)	3(100%)	11 (100%)
BMI (кг/м ²), медіана (Мін, Макс)	25,83 (23,7; 29,4)	28,43 (26,4, 30,7)	26,36 (23,7, 30,7)
Зріст (см) Медіана (мін. макс)	176,00 (161,0, 185,0)	180,00 (173,0, 185,0)	177,00 (161,0, 185,0)
Вага (кг), медіана (мін. макс)	80,15 (75,0; 92,1)	97,30 (78,9, 99,5)	82,30 (75,0, 99,5)
Етнічна приналежність, n (%)			
Іспанського чи латиноамериканського походження:	3 (38%)	0	3 (27%)
Не іспаномовні чи латиноамериканці	5 (63%)	3(100%)	8 (73%)
Раса, n (%)			
Афро-американського/африканського походження	0	0	0
Білошкірі/європейського походження	8 (100%)	3(100%)	11 (100%)
Змішана раса	0	0	0
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетика: Параметри плазмової концентрації GSK1265744 після одноразового та багаторазового введення наведені в таблицях нижче. Період напіврозпаду для частини А не оцінювали.</p>		

Резюме окремих фармакокінетичних параметрів плазми GSK1265744 після введення одноразової дози (частина А. Розчин)¹

Лікування	AUC(0-t) (мкг. год/мл)	C _{max} (мкг/мл)	C ₂₄ (мкг/мл)	t _{max} ² (год)	C _t ³ (мкг/мл)
5 мг (n=7)	26,6 [23,4, 30,1] (14)	1,15 [0,99, 1,33] (16)	0,42 [0,37, 0,48] (13)	0,50 (0,50-1,00)	0,16 [0,13, 0,18] (18)
10 мг (n=7)	51,7 [42,4, 63,0] (22)	215 [1,84, 2,51] (17)	0,83 [0,68, 1,02] (22)	1,00 (0,50-1,50)	0,32 [0,23, 0,45] (38)
25 мг (n=7)	117 [104 132] (13)	438 [3,54, 5,41] (23)	1,93 [1,67, 2,23] (16)	1,50 (0,50-3,00)	0,74 [0,61, 0,90] (21)
50 мг (n=7)	231 [170 313] (34)	8,57 [6,89, 10,7] (24)	3,82 [2,81, 5,18] (34)	1,50 (0,50-3,00)	1,48 [0,94, 2,35] (53)

1. Середнє геометричне
2. [95%CI] (CVb%)
3. Медіана (діапазон)
4. Класт стався через 72 години після дози для хворих суб'єктів при всіх дозах

Резюме вибраних фармакокінетичних параметрів плазми GSK1265744 на 14-й день після введення повторної дози здоровим суб'єктам (частина В. Розчин)¹

Лікування	AUC(0-24) (мкг. год/мл)	C _{max} (мкг/мл)	C _t (мкг/мл)	C _{min} (мкг/мл)	t _{max} ² (год)	Коефіцієнт накопичення (AUC) ³
5 мг (n=8)	32,5 [28,6, 37,0] (16)	2,08 [1,78, 2,42] (19)	1,06 (0,90, 1, 25] (20)	0,99 [0,83, 1,18] (21)	0,63 (0,25-1,50)	2,38 [221,2 57] (9)
10 мг (n=8)	692 [59,6, 80,3] (18)	4,29 [3,80, 4,84] (15)	2,39 [1,98, 2 88] (23)	2,04 [1,71, 2,45] (22)	0,88 (0,50-1,50)	252 [2 28,2 78] (12)
25 мг (n=8)	160 [136, 188] (20)	9,47 [8,12, 11,1] (19)	5,40 [4,51, 6,47] (22)	5,22 [4,36, 6,24] (22)	125 (0,50-4 00)	2,51 [2.17,2 92] (18)

1. Середнє геометричне
2. [95%CI](CVb%)
3. Медіана (діапазон)
4. Коефіцієнт накопичення = 14-й день AUC(0-24)/1-й день AUC(0-24)

Резюме окремих фармакокінетичних параметрів плазми GSK1265744 після одноразового та багаторазового введення ВІЛ-інфікованим пацієнтам (частина С. Форма випуску таблеток)¹

Лікування День	AUC(0-24) (мкг. год/мл)	C _{max} (мкг/мл)	C ₂₄ (мкг/мл)	t _{max} ¹ (год)	C _{min} (мкг/мл)	t _{1/2} (год)	Накопичення Коеф ³
День 1 (n=8)	41,5 [31,2, 55,0] (35)	2,84 [2,18, 3,70] (32)	1,25 [0,91, 1,72] (39)	1,50 (1,00- 3,00)	—	—	—
День 10 (n=8)	104 [82,9, 131] (28)	6,37 [5,26, 7,72] (23)	3,28 [2,46, 4,38] (36)	2,50 (1,00- 4,00)	2,85 [2,15.3,78] (35)	31,5 [26,3, 37,7] (22)	2,51 [2,21.2,86] (15)

1. середнє геометричне значення [95%CI](CVb%)

2. Медіана (діапазон)

3. Коефіцієнт накопичення = 10-й день AUC(0-24)/1-й день AUC(0-24)

Резюме пропорційності дози GSK1265744 у стаціонарному стані параметрів PK після одноразового та багаторазового введення (частини А та Б. Розчин)

Плазма GSK1265744 PK Параметр	Нахил [90% CI]		
	SD, Частина А ¹	День 1 для частини В ¹	День 14 для частини В ²
AUC(0-t) або AUC(0-τ)	0,926 [0,885, 0,968]	0,954 [0,898, 1,010]	0,986 [0,892, 1,080]
C _{max}	0,847 [0,801, 0,894]	0,864 [0,795, 0,932]	0,938 [0,847, 1,030]
C ₂₄ або C _t	0,944 [0,901, 0,988]	0,989 [0,932, 1,046]	1,006 [0,892, 1,120]
C _{min}	НД.	НД	1,033 [0,923, 1,143]

1. AUC(0-t) та C₂₄

2. AUC(0-tau) та C_{tau}

Експозиція GSK1265744 PK збільшувалася менш ніж пропорційно до дози після прийому одноразової дози (від 5 до 50 мг) у частині А та збільшувалася пропорційно до дози після прийому повторної дози (від 5 до 25 мг) у частині В.

Концентрації GSK1265744 у плазмі досягали стаціонарного стану через 12 днів повторного введення. Коефіцієнт накопичення на основі AUC(0-τ) коливався від 2,38 до 2,52 залежно від рівня дози. Припускаючи, що PK не змінюється в часі, ефективний період напіввиведення оцінюється в 30,5-33 години.

Резюме оцінки кумуляції GSK1265744 після повторного введення дози у здорових суб'єктів (частина В. Розчин) та ВІЛ-інфікованих суб'єктів (частина С. Склад таблеток)				
Плазма GSK1265744 PK Параметр	Середнє співвідношення GLS [90% CI]			
	Частина В			Частина С
	5 мг	10 мг	25 мг	30 мг
AUC(0-24)	2,38 [2,24, 2,53]	2,52 [2,32, 2,73]	2,52 [2,23, 2,83]	251 [2,27, 2,78]
C _{max}	1,78 [1,64, 1,92]	1,86 [1,71, 2,04]	2,00 [1,78, 2,25]	2,24 [1,99, 2,53]
C _t	2,58 [2,35, 2,83]	284 [2 58,3. 13]	2,67 [2,33, 3,07]	2,62 [2,35, 2,93]

Після 14-денного введення повторних доз GSK1265744 здоровим добровольцям середні коефіцієнти накопичення для AUC(0-τ), C_{max} і C_t становили 2,38-2,52, 1,78-2,00 і 2,41-2,63, відповідно, залежно від рівня дози. Коефіцієнти накопичення GSK1265744 після введення таблетованої форми GSK1265744 протягом 10 днів ВІЛ-інфікованим суб'єктам були подібними до тих, що були визначені після 14-денного повторного введення розчину здоровим суб'єктам. Оскільки AUC(0-∞) на 1-й день не можна було оцінити ні в частині В, ні в частині С, часову інваріантність не оцінювали. Однак, якщо припустити, що PK незмінна в часі, коефіцієнт накопичення для AUC(0-24) повинен дорівнювати $1/(1-e^{-kτ})$, де k - константа швидкості елімінації, а - інтервал між дозуваннями. Для коефіцієнтів накопичення 2,38-2,52 та інтервалу дозування 24 години константа швидкості елімінації становить 0,0211-0,0227 год⁻¹, а відповідний ефективний період напіввиведення - 30,5-33 години.

Стационарний стан GSK1265744 досягався на 12-й день для всіх доз у частині В. Стационарний стан GSK1265744 досягався на 7-й день після повторного введення 30 мг (6x 5 мг) у ВІЛ-інфікованих суб'єктів у частині С.

Вірусне генотипування та фенотипування: Шість з 11 суб'єктів мали генотип і фенотип, доступні як на 1-й, так і на 11-й день. Хоча відмінності між генотипами 1-го та 11-го дня спостерігалися у чотирьох з шести суб'єктів, варіація фенотипу була напрочуд малою. Відсутність суттєвого збільшення GSK1265744 або ралтегравіру IC₅₀ у період з 1-го по 11-й день свідчить про наявність мутацій. У жодному випадку не було виявлено мутації, пов'язаної з клінічною резистентністю до ралтегравіру або

елвітегравіру, у пацієнтів, які отримували GSK1265744. Крім того, жодна з мутацій, що виникли в результаті лікування, не була пов'язана з резистентністю *in vitro* до GSK1265744. IC50 ралтегравіру була приблизно в 10 разів вищою, ніж IC50 GSK1265744.

Ефективність: Вірусологія та імунологія: Спостерігалася статистично значуща різниця у рівні РНК ВІЛ-1 у плазмі крові (\log_{10} копій/мл) від вихідного рівня до 11-го дня у пацієнтів, які отримували GSK1265744 30 мг, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо ($p < 0,001$). Середнє зниження РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до 11-го дня у групі GSK1265744 30 мг становило 2,548 \log_{10} копій/мл порівняно з 0,273 \log_{10} копій/мл у групі плацебо.

Зведена інформація про зміни РНК ВІЛ-1 у плазмі крові порівняно з початковим рівнем для частини С ITZ111451

Параметр	Лікування	Середнє значення (SD)	Медіана (діапазон)	Лікування порівняно з плацебо ¹		
				Середнє співвідношення LS	Різниця (95% CI)	p-значення
Зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до 11-го дня (\log_{10} копій/мл)	GSK1265744 30 мг (N=8)	-9.344 (0,6491)	-2,548 (-2,97, -0,99)	-2,549	-2 865 (-3,249, -2 480)	<0.001
	Плацебо (N=3)	-0,232 (0,2247)	-0,273 (-0,43, 0, 01)	0,315	—	—
Зміна РНК ВІЛ-1 у плазмі крові від початкового рівня до Надиру (\log_{10} копій/мл)	GSK1265744 30 мг (N=8)	-2 449 (0,6739)	-2,727 (-2,97 -0,99)	-2,675	-2,852 (-2,925; -2,779)	<0.001
	Плацебо (N=3)	-0,427 (0,2600)	-0,397 (-0,70, -0,18)	0,177	—	—

1. ANCOVA з лікуванням як фіксованим ефектом та початковою РНК ВІЛ-1 як коваріацією.

Частка пацієнтів з рівнем РНК ВІЛ-1 у плазмі крові менше 50 копій/мл становила 75% на 14-й день для пацієнтів, які отримували GSK1265744 30 мг. Слід зазначити, що учасники отримували антиретровірусну терапію щонайменше трьома активними речовинами до 28-го дня. Ця відповідь збереглася у 5 з 8 досліджуваних (63%) під час подальшого спостереження. У жодного учасника групи плацебо не було досягнуто рівня РНК ВІЛ-1 у плазмі крові менше 50 копій/мл.

	<p>Частка пацієнтів, які отримували GSK1265744, у яких рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові знизився більше ніж на $1,7 \log_{10}$ копій/мл, становила 7 з 8 осіб (88%) на 9-14-й день лікування тільки GSK1265744 та на оптимізованій терапії впродовж подальшого спостереження. У жодного учасника групи плацебо не було досягнуто зниження РНК ВІЛ-1 у плазмі крові більше ніж на $1,7 \log_{10}$ копій/мл.</p> <p>Зміни в підгрупах лімфоцитів (CD4+ і CD8+ клітини та співвідношення CD4+/CD8+) були варіабельними і не мали стійких тенденцій.</p>
21. Результати безпеки	<p>GSK1265744, що вводився у вигляді розчину в дозах 5 мг, 10 мг, 25 мг і 50 мг в одноразових дозах і в повторних дозах 5 мг, 10 мг і 25 мг, добре переносився здоровими суб'єктами. GSK1265744 30 мг також добре переносився ВІЛ-інфікованими пацієнтами. Під час цього дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті або СПЯ. Під час частин А, В та С не було зафіксовано жодного ПР 3 або 4 класу.</p> <p>Найчастішою ПР під час Частини А була еритема в місці аплікації (пов'язана з пластиром ЕКГ), про яку повідомив один суб'єкт, який отримував GSK1265744 25 мг, і трое суб'єктів, які отримували GSK1265744 50 мг. Під час Частини А не повідомлялося про жодні пов'язані з лікарським засобом ПР.</p>

Короткий опис усіх небажаних явищ у частині А дослідження ITZ111451

Побічні реакції	SD 5мг (N=7)	CB 10 мг (n=7)	SD 25мг (N=7)	SD 50мг (N=7)	Плацебо (N=4)
Будь-яка ПР, n (%)	1 (14%)	0	3 (43%)	5 (71%)	1 (25%)
Еритема на місці нанесення	0	0	1 (14%)	3(43%)	0
Видалення з місця введення	1 (14%)	0	0	0	0
Гастроентерит	0	0	1 (14%)	0	0
Інфекція верхніх дихальних шляхів	0	0	1 (14%)	0	0
Артралгія	0	0	1 (14%)	0	0
Еритема	0	0	0	1 (14%)	0
Висип	0	0	0	1 (14%)	0
Екхімоз	0	0	0	1 (14%)	0
Травма рота	0	0	0	1 (14%)	0
Кашель	0	0	0	1 (14%)	0
Закладеність носа	0	0	0	1 (14%)	0
Набряк обличчя	0	0	0	0	1 (25%)
Набряк ясен	0	0	0	0	1 (25%)
Зубний біль	0	0	0	0	1 (25%)

SO 5мг=5мг Суспензія QD X 1 день SO 10мг=10мг Суспензія QD X 1 день

SO 25мг=25мг суспензія QD X 1 день

SO 50мг=50мг Суспензія QD X 1 день

Найчастіше повідомлялося про такі небажані явища під час частини В, як головний біль (4 пацієнти; 13%), еритема в місці нанесення пластиру ЕКГ (4 пацієнти; 13%), еритема [в антекубітальній ділянці] (2 пацієнти; 7%) та біль у кінцівках (2 пацієнти; 7%). Найчастіше повідомлялося про медикаментозне ПР під час Частини Б - головний біль (4 учасники; 13%).

Резюме всіх побічних реакцій та пов'язаних з лікарськими засобами побічних реакцій у частині В
ITZ111451

	GSK1265744				Загалом Частина В (N=30)
	RD 50 мг (N=8)	RD 10 мг (N=8)	RD 25 мг (N=8)	Плацебо (n=6)	
Найчастіші побічні реакції					
Будь-яка ПР, n (%)	5(63%)	3(38%)	2(25%)	3(50%)	13(43%)
Головний біль	1 (13%)	0	1 (13%)	2(33%)	4 (13%)
Еритема на місці нанесення	2(25%)	2(25%)	0	0	4(13%)
Еритема	0	2(25%)	0	0	2(7%)
Біль у кінцівці	1 (13%)	1 (13%)	0	0	2(7%)
свербіж на місці нанесення	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Втома	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Сонливість	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Папульозний висип	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Екскоріація	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
порушення сну	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Кашель	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Закладеність дихальних шляхів	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Тромбофлебіт	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Сухість у роті	0	0	1 (13%)	0	1(3%)
Лілінг слизової оболонки порожнини рота	0	0	1 (13%)	0	1(3%)
Шлуночкові екстрасистоли	0	0	1 (13%)	0	1(3%)
Стрептококовий фарингіт	0	0	1 (13%)	0	1(3%)
Дискомфорт у животі	0	0	0	1 (17%)	1(3%)
Сонячний опік	0	0	0	1 (17%)	1(3%)
Побічні реакції, пов'язані з прийомом лікарських засобів	RD 50 мг (N=8)	RD 10 мг (N=8)	RD 25 мг (N=8)	Плацебо (n=6)	Загалом Частина В (N=30)
Будь-яка ПР, пов'язана з лікарськими засобами, n (%)	3 (38%)	0	1 (13%)	2(33%)	6(20%)
Головний біль	1 (13%)	0	1 (13%)	2(33%)	4(13%)
Сонливість	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Втома	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
Біль у кінцівці	1 (13%)	0	0	0	1(3%)
порушення сну	1(13%)	0	0	0	1(3%)
Шлуночкові екстрасистоли	0	0	1 (13%)	0	1(3%)
Дискомфорт у животі	0	0	0	1 (17%)	1(3%)

RD 5мг=5мг суспензія QD X 14 днів
RD 10мг=10мг суспензія QD X 14 днів
RD 25мг=25мг суспензія QD X 14 днів

Найчастіше повідомлялося про такі небажані явища під час частини С, як запаморочення (3 учасники; 27%), головний біль (2 учасники; 18%) та диспепсія (2 учасники; 18%). Найчастіше повідомлялося про пов'язані з прийомом препарату ПР під час частини С: запаморочення (2 учасники; 18%) та диспепсія (2 учасники; 18%). ПР, показані в Частині С, включали ПР в учасників, які також отримували ОТ.

Резюме всіх побічних реакцій та пов'язаних з лікарськими засобами побічних реакцій у частині В ITZ111451

Найчастіші побічні реакції	GSK1265744 30 мг (N=8)	Плацебо (N=3)	ОТ (N=8)	Загалом Частина С (N=11)
Будь-яка ПР, n (%)	2(25%)	2(67%)	4(50%)	6(55%)
Запаморочення	1 (13%)	0	2(25%)	3(27%)
Головний біль	1 (13%)	0	1(13%)	2(18%)
Диспепсія	1 (13%)	0	1 (13%)	2(18%)
Втома	1 (13%)	0	0	1(9%)
Сонливість	0	0	1 (13%)	1(9%)
порушення сну	0	0	1 (13%)	1(9%)
Гарячий приплив	0	0	1 (13%)	1(9%)
Жовтяниця	0	0	1 (13%)	1(9%)
Діарея	0	1 (33%)	0	1(9%)
Біль у шиї	0	1 (33%)	0	1(9%)
Побічні реакції, пов'язані з прийомом лікарських засобів	GSK1265744 30 мг (N=8)	Плацебо (N=3)	ОТ (N=8)	Загалом Частина С (N=11)
Будь-яка ПР, пов'язана з лікарськими засобами, n (%)	2(25%)	1(33%)	1 (13%)	3(27%)
Запаморочення	1 (13%)	0	1 (13%)	2(18%)
Диспепсія	1 (13%)	0	1 (13%)	2(18%)
Головний біль	1 (13%)	0	0	1(9%)
Втома	1 (13%)	0	0	1(9%)
Діарея	0	1(33%)	0	1(9%)

При об'єднанні побічних реакцій для всіх частин дослідження найчастіше повідомлялося про еритему в місці нанесення (8 осіб; 14%), головний біль (6 осіб; 10%), запаморочення (3 особи; 5%) та еритему [внаслідок опіку бритвою та в антекубітальній ділянці] (3 особи; 5%). При об'єднанні пов'язаних з прийомом лікарських засобів небажаних явищ у всіх частинах дослідження найчастіше

повідомлялося про головний біль (5 осіб; 8%). ПР, показані в Частині С, включали ПР в учасників, які також отримували ОТ.

Резюме найчастіших повідомлень про побічні реакції та побічні реакції, пов'язані з лікарським засобом (щонайменше у двох суб'єктів загалом), у частинах А, В та С, об'єднаних у дослідженні ITZ111451

Побічні реакції	SD	SD	RD	RD	ВІЛ	НІВ	ОТ (N=8)	Загалом (N=59)
	Активний (N=14)	Плацебо (НМ)	Активний (N=24)	Плацебо (НМ)	Активні (NM)	Плацебо (НМ)		
Будь-яка ПР, n (%)	9(64%)	1 (25%)	10(42%)	3(50%)	2(25%)	2(67%)	4(50%)	29(49%)
Еритема на місці нанесення	4(29%)	0	4(17%)	0	0	0	0	8(14%)
Головний біль	0	0	2(8%)	2(33%)	1 (13%)	0	1 (13%)	6(10%)
Запаморочення	0	0	0	0	1(13%)	с	2(25%)	3(5%)
Еритема	1(7%)	0	2(8%)	0	0	0	0	3(5%)
Втома	0	0	1(4%)	0	1(13%)	0	0	2(3%)
Сонливість	0	0	1(4%)	0	0	0	1 (13%)	2(3%)
Диспепсія	0	0	0	0	1(13%)	0	1 (13%)	2(3%)
Біль у кінцівці	0	0	2(8%)	0	0	0	0	2(3%)
порушення сну	0	0	1(4%)	0	0	0	1 (13%)	2(3%)
Кашель	1(7%)	0	1(4%)	0	0	0	0	2(3%)
Пов'язані з наркотиками Побічні реакції	SD	SD	RD	RD	ВІЛ	НІВ	ОТ (N=8)	Загалом (N=59)
	Активний (N=14)	Плацебо (НМ)	Активний (N=24)	Плацебо (НМ)	Активні (NM)	Плацебо (НМ)		
Будь-яка ПР, n (%)	0	0	4(17%)	2(33%)	2(25%)	1 (33%)	1 (13%)	9(15%)
Головний біль	0	0	2(8%)	2(33%)	1 (13%)	0	0	5(8%)
Запаморочення	0	0	0	0	1(13%)	0	1 (13%)	2(3%)
Диспепсія	0	0	0	0	1 (13%)	0	1 (13%)	2(3%)
Втома	0	0	1(4%)	0	1 (13%)	0	0	2(3%)

ОТ = оптимізована терапія

Протягом усіх 3 частин дослідження не було зареєстровано жодного клінічного лабораторного показника, який би вважався ПР. Під час Частини А не було виявлено жодних лабораторних відхилень 3 або 4 класу. Під час Частини Б повідомлялося про одне безсимптомне підвищення ліпази 3-го ступеня та два безсимптомних підвищення ліпази 2-го ступеня. У 1 пацієнта (RD 25 мг) спостерігалось підвищення рівня ліпази 3-

	<p>го ступеня (258 ОД/л) при прийомі дози на 4-й день, який повернувся до норми (25 ОД/л) на наступний день. У цього пацієнта також було виявлено підвищення рівня ліпази 3 ступеня (242 ОД/л) під час подальшого спостереження, яке зникло (27 ОД/л) під час наступного візиту, запланованого через 9 днів. Всі інші показники ліпази у цього обстежуваного були в межах норми. Під час Частини С повідомлялося про одне підвищення загального білірубіну 4-го ступеня, 2 підвищення загального білірубіну 3-го ступеня та 2 підвищення загального білірубіну 2-го ступеня. Підвищення білірубіну відбувалося переважно за рахунок непрямой гіпербілірубінемії. У всіх цих пацієнтів спостерігалось підвищення рівня білірубіну під час ОТ, і всі вони отримували атазанавір та ритонавір як компоненти ОТ.</p> <p>Під час дослідження не було зареєстровано жодних клінічно значущих порушень життєво важливих показників життєдіяльності або ЕКГ.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • GSK1265744, що вводився у вигляді розчину в дозах 5 мг, 10 мг, 25 мг і 50 мг в одноразових дозах і в повторних дозах 5 мг, 10 мг і 25 мг, добре переносився здоровими суб'єктами. Повторні дози GSK1265744 30 мг (у вигляді таблеток по 6-5 мг) також добре переносилися ВІЛ-інфікованими пацієнтами. Під час цього дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті або СПЯ. Під час частин А, В або С не повідомлялося про ПР 3 або 4 ступеня. Клінічно значущих тенденцій у лабораторних показниках, показниках життєдіяльності або змінах на ЕКГ не відзначалося. • Експозиція GSK1265744 РК збільшувалася менш ніж пропорційно до дози після прийому одноразової дози (від 5 до 50 мг) у частині А та збільшувалася пропорційно до дози після прийому повторної дози (від 5 до 25>мг) у частині В. • Після повторного прийому дози концентрації GSK1265744 у плазмі крові досягали стаціонарного стану через 12 днів прийому розчину у здорових суб'єктів та на 7-й день після повторного прийому таблеток у ВІЛ-інфікованих суб'єктів. • Коефіцієнт акумуляції для АUC коливався від 2,38 до 2,52 для різних рівнів доз та популяцій. • Після повторного введення розчину препарату здоровим суб'єктам у Частині В, на 14-й день середні геометричні значення C_{14} були у 6,4-, 14- та 33 рази вищими за показник <i>in vitro</i> PA-IC90 (0.166 $\mu\text{g}/\text{ml}$) для доз 5 мг, 10 мг та 25 мг QD відповідно, що підтверджує оцінку доз QD у ВІЛ-інфікованих суб'єктів.

	<ul style="list-style-type: none"> • У частині С ВІЛ-інфіковані пацієнти (наївний інгібітор інтегрази) отримували повторне введення препарату GSK1265744 30 мг протягом 10 днів з подальшою оптимізованою фоновою схемою з 3 активних антиретровірусних препаратів протягом 14 днів. Середнє геометричне значення S_t на 10-й день для GSK1265744 було в 20 разів вище, ніж для RA-IC90 <i>in vitro</i>, що нижче, ніж прогнозувалося на основі даних розчинів. Проте всі учасники досягли зміни РНК ВІЛ на 11-й день від початкового рівня $-1,9 \log_{10}$ або краще, незалежно від рівня S_t або інгібіторного коефіцієнту (S_t/РА-IC90) на 10-й день. • На основі графічної оцінки даних не було виявлено взаємозв'язку між РК/PD. • У цьому 10-денному дослідженні монотерапії GSK1265744 не було відібрано жодних мутацій, пов'язаних з резистентністю <i>in vitro</i> до препарату GSK1265744. • Фенотипічної резистентності до GSK1265744 не спостерігалось ні на 1-й, ні на 11-й день у жодного суб'єкта. • Не було виявлено зв'язку між генотиповими змінами ферменту інтегрази та змінами в GSK1265744 IC50. • Спостерігалася статистично значуща різниця у рівні РНК ВІЛ-1 у плазмі крові (\log_{10} копій/мл) від вихідного рівня до 11-го дня у пацієнтів, які отримували GSK1265744 30 мг, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо ($p < 0,001$). • Частка пацієнтів з РНК ВІЛ-1 у плазмі крові менше 50 копій/мл становила 75% на 14-й день у групі пацієнтів, які отримували GSK1265744 30 мг.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 15

Study ID-LAI114433

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain
4. Studies conducted:	✓yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	An Observer- and Subject-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Single Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intramuscular and Subcutaneous Long Acting GSK1265744 in Healthy Subjects. Study LAI114433
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [29September2010] – [20November2012]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 72 actual: 58
10. Main purpose and secondary objectives of CT	Primary <ul style="list-style-type: none">• To investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of GSK1265744 LAP following single dose intramuscular (IM) or subcutaneous (SC) administration in healthy

subjects.

Secondary

- To examine dose proportionality of GSK1265744 LAP pharmacokinetic parameters following single dose IM or SC administration.
- To explore concentration-effect relationships for various safety parameters, if appropriate.
- To investigate GSK1265744 pharmacokinetic (PK) in cervicovaginal fluid (CVF), vaginal tissue (VT), cervical tissue (CT) and rectal tissue (RT) and relate to GSK1265744 PK in plasma.

11. Clinical trial design

LAI114433 was a Phase 1, observer- and subject-blind, randomized, placebo-controlled, single dose escalation study to determine the safety, tolerability, and PK profile of IM and SC injections of GSK1265744 LAP in healthy subjects. This study consists of a screening visit, a single injection, and follow-up evaluations for a minimum of 12 weeks following the injection.

On Day 1 subjects in Cohorts 1 to 7, were randomized to receive either GSK1265744 injectable suspension IM, GSK1265744 injectable suspension SC, or placebo injections. Subjects in Cohorts 8 and 9 were randomized to receive 400 mg GSK1265744 IM in a single 400 mg injection (Cohort 8) or divided into two 200 mg injections (Cohort 9). Subjects returned to the clinical research unit (CRU) for assessments on Days 3, 4, 5, 6, 7, 10, and 14, Week 3, Week 4, Week 5, Week 6, Week 8, Week 10, and Week 12.

Dosing between cohorts were separated by a minimum of 3 weeks to allow review of individual safety data and PK prior to dosing the next cohort. In the absence of safety and tolerability issues, subsequent cohorts were dosed a minimum of 3 weeks after the last subject in the previous cohort was dosed. No subject received the next higher dose until the preceding lower active dose had been safely administered to at least 5 subjects.

Subjects remained in the study for a minimum of 12 weeks after administration of study drug (Day 1). After 12 weeks, subjects were continue to followed for safety and PK assessments once every 4 weeks or more often until the GSK1265744 plasma concentration was below 0.10 µg/mL or until the subject completes Week 24 and all adverse events (AE) were resolved or

	stabilized according to the Investigator and the Sponsor.															
12. Main inclusion criteria	Male or female subjects between 18 and 55 years of age inclusive, at the time of signing the informed consent with a body weight ≥ 50 kg for men and ≥ 45 kg for women and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m ² (inclusive). For Cohorts 3 and 7 body weight ≥ 60 kg for men and women and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m ² (inclusive).															
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	Subjects were assigned to active treatment in accordance with the randomization schedule generated by Discovery Biometrics (DB), prior to the start of the study, using validated internal software. <table border="1" data-bbox="936 639 2092 868"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Drug</th> <th>Dose/Form/Route</th> <th>Frequency/Duration</th> <th>Batch Number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cohorts 1, 2, 3, 5, 6, and 7</td> <td>GSK1265744</td> <td>200 mg/mL/Injection/ IM Injection (Cohorts 1 to 3), SC Injection (Cohorts 5 to 7)</td> <td>Once</td> <td>101257304</td> </tr> <tr> <td>Cohorts 4, 8 and 9</td> <td>GSK1265744</td> <td>200 mg/mL/Injection/ IM Injection (Cohorts 4, 8, 9)</td> <td>Once</td> <td>111279643</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number	Cohorts 1, 2, 3, 5, 6, and 7	GSK1265744	200 mg/mL/Injection/ IM Injection (Cohorts 1 to 3), SC Injection (Cohorts 5 to 7)	Once	101257304	Cohorts 4, 8 and 9	GSK1265744	200 mg/mL/Injection/ IM Injection (Cohorts 4, 8, 9)	Once	111279643
Treatment	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number												
Cohorts 1, 2, 3, 5, 6, and 7	GSK1265744	200 mg/mL/Injection/ IM Injection (Cohorts 1 to 3), SC Injection (Cohorts 5 to 7)	Once	101257304												
Cohorts 4, 8 and 9	GSK1265744	200 mg/mL/Injection/ IM Injection (Cohorts 4, 8, 9)	Once	111279643												
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	Subjects were assigned to placebo treatment in accordance with the randomization schedule generated by Discovery Biometrics (DB), prior to the start of the study, using validated internal software. <table border="1" data-bbox="902 1066 2107 1147"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Drug</th> <th>Dose/Form/Route</th> <th>Frequency/Duration</th> <th>Batch Number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cohorts 1 - 7</td> <td>Placebo</td> <td>Sterile solution for injection</td> <td>Once</td> <td>101256488</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number	Cohorts 1 - 7	Placebo	Sterile solution for injection	Once	101256488					
Treatment	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number												
Cohorts 1 - 7	Placebo	Sterile solution for injection	Once	101256488												
15. Concomitant therapy	Permitted medications: Acetaminophen, at doses of ≤ 2 grams/day was permitted, Steroids were administered after consultation with the GSK Medical Monitor unless a medical emergency. Other concomitant medication was considered on a case-by-case basis by the GSK Medical Monitor. All concomitant medications taken during the study were recorded in the CRF. The minimum requirement was that drug name and the dates of administration were to be recorded.															
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	Efficacy not evaluated in this study.															

	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> GSK1265744 LAP pharmacokinetic parameters following single dose IM or SC administration: area under the plasma concentration time curve from time zero to the last quantifiable time points (AUC(0-τ)), area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity (AUC(0-∞)), maximum observed concentration (C_{max}), time to maximum observed concentration (t_{max}), concentration at 1 month post-dose (C₇₂₀ hours), apparent terminal phase half-life for LAP administration (t_{1/2}), lambda z as a measure of absorption rate constant (λ_z). <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> GSK1265744 LAP PK parameters: absorption lag time (t_{lag}), and apparent clearance (CL/F,LAP) following single dose administration, AUC%_{ex}. AUC(0-∞), AUC(0-∞), C_{max}, and C₇₂₀ hours following single dose administration at different doses for the assessment of dose proportionality. GSK1265744 concentrations in CVF, CT, VT, RT, and blood plasma and ratio of CVF, CT, VT, and RT concentration to blood plasma.
17. Criteria for evaluation safety	GSK1265744 LAP safety and tolerability parameters including AEs, clinical laboratory, Electrocardiogram (ECG), and vital sign assessments.
18. Statistical methods	The primary objectives of this study were to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of single doses of GSK1265744 LAP. No formal statistical hypotheses was tested. Where appropriate, an estimation approach was taken, and point estimates and confidence intervals (CI) were constructed. Plasma GSK1265744 concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods with WinNonlin 5.2 or higher and the following pharmacokinetic parameters were assessed following single dose IM or SC administration: area under the plasma concentration time curve from time zero to the last quantifiable time points (AUC(0-t)), area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity (AUC(0- ∞)), maximum observed concentration (C _{max}), time to maximum observed concentration (t _{max}), concentration at 1 month post-dose (C ₇₂₀ hours), apparent terminal phase half-life.
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	A total of 72 subjects were enrolled and dosed in the study. Fifty-eight subjects completed the study and 14 subjects discontinued the study (7 [10%] subjects lost to follow-up and 7 [10%]

subjects withdrew consent). The majority of subjects in the study were White (81%), not Hispanic/Latino (79%), and male (54%). The mean age was 35.1 years (range: 18 to 55 years).

	GSK1265744 LAP									
	IM					SC				
	100mg	200mg	400mg	800mg	400mg (200x2)	Pbo	100mg	200mg	400mg (200x2)	Pbo
Demographics	IM					SC				
Age in Years, Mean (SD)	34.3 (9.65)	34.2 (11.91)	36.1 (9.56)	39.7 (13.28)	30.4 (7.91)	35.5 (10.73)	34.5 (13.34)	30.0 (6.63)	41.2 (7.60)	34.8 (14.27)
Sex, n (%)	IM					SC				
Female:	4 (67)	2 (33)	7 (50)	2 (33)	4 (50)	5 (63)	1 (17)	2 (33)	2 (33)	4 (67)
Male:	2 (33)	4 (67)	7 (50)	4 (67)	4 (50)	3 (38)	5 (83)	4 (67)	4 (67)	2 (33)
BMI (kg/m ²), Mean (SD)	23.90 (2.89)	25.51 (3.15)	26.68 (2.88)	26.64 (2.58)	24.48 (3.86)	27.01 (2.68)	26.16 (3.10)	24.40 (2.89)	28.41 (1.56)	25.07 (3.50)
Height (cm), Mean (SD)	166.2 (9.7)	175.8 (7.7)	168.4 (5.2)	171.0 (8.6)	168.9 (6.3)	168.5 (10.2)	176.3 (5.6)	170.5 (6.2)	174.5 (4.7)	173.2 (7.4)
Weight (kg), Mean (SD)	65.9 (8.8)	78.6 (7.8)	75.9 (10.8)	77.9 (10.0)	30.4 (7.9)	76.5 (8.6)	81.7 (12.6)	71.4 (12.4)	86.4 (4.1)	74.62 (5.8)
Ethnicity, n (%)										
Hispanic or Latino:	3 (50)	0	2 (14)	1 (17)	4 (50)	1 (13)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)
Not Hispanic or Latino:	3 (50)	6 (100)	12 (86)	5 (83)	4 (50)	7 (88)	4 (67)	5 (83)	4 (67)	5 (83)
Race, n (%)	6	6	14	6	8	8	6	6	6	6
African American/African Heritage	0	2 (33)	2 (14)	0	1 (13)	3 (38)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)
White – White/Caucasian/European Heritage	6 (100)	4 (67)	12 (86)	6 (100)	7 (88)	5 (63)	4 (67)	5 (83)	4 (67)	7 (88)

20. PK results

Individual plasma GSK1265744 PK parameters following IM and SC dose administration are listed in the Table below. Absorption of GSK1265744 from depot injection sites began within 4 h, the first sampling time, following LAP administration as no lagtime was observed in any subject. Plasma concentration-time profiles were consistent with long-acting administration, with low C_{max} values, prolonged median t_{max} values ranging from 6 to 69 days, and measureable concentrations in some subjects to ~1 year post dose. In addition, the apparent terminal phase t_{1/2}, which reflects rate limiting step of absorption from the depot site rather than elimination from plasma, is prolonged, with geometric mean values ranging from 25 to 54 days. Split LAP administered dosing – 400 mg (200 mg × 2) IM and SC as well as 800 mg (400 mg × 2) IM – achieved geometric mean C_{648h} (4Wks) above 4*PA-IC₉₀.

Summary of Selected Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters Following Single Dose IM and SC Administration¹

PK parameter	Treatment									
	IM					SC				
	100mg	200mg	400mg	400mg (200x2)	800mg (400x2)	100mg	200mg	400mg (200x2)	800mg (400x2)	400mg (200x2)
n	6	6	14	8	6	6	6	6	6	6
AUC(0-648) (µg.h/mL)	118 (74.9)	136 (26.0)	290 (46.2)	644 (61.7)	1497 (79.2)	90.7 (36.7)	265 (41.1)	368 (54.3)		
AUC(0-1992) (µg.h/mL)	320 (75.4)	502 (30.4)	9533 (54.3)	1798 (50.6)	3651 (50.8)	3294 (45.5)	8524 (35.8)	1292 (61.8)		
AUC(0-t) (µg.h/mL)	607 (43.3)	1068 (37.4)	1921 (60.9)	2445 (52.7)	5651 (17.5)	433 (102)	1005 (85.7)	2402 (16.1)		
AUC(0-∞) (µg.h/mL)	9205 (12.3)	1234 (34.6)	26526 (29.8)	2687 (53.0)	5672 (12.6)	6694 (24.0)	17065 (2.6)	2734 (22.3)		
C _{max} (µg/mL)	0.2 (58.6)	0.3 (28.9)	0.7 (55.2)	1.4 (53.4)	3.3 (75.1)	0.2 (62.1)	0.5 (48.6)	0.9 (63.4)		
t _{max2} (day)	9.00 (4.0-83.0)	44.50 (27.0-170.1)	69.00 (2.0-213.0)	13.00 (4.0-84.2)	7.58 (5.0-147.0)	16.50 (4.0-55.0)	6.00 (3.0-27.0)	27.00 (3.0-83.0)		
C _{6-48h} (µg/mL)	0.1 (62.7)	0.2 (37.0)	0.4 (54.6)	1.1 (49.3)	2.0 (76.9)	0.1 (60.8)	0.4 (69.1)	0.7 (96.6)		
CL/F (L/hr)	0.15 (12.3)	0.1 (34.6)	0.16 (29.8)	0.1 (53.0)	0.1 (12.5)	0.14 (24.0)	0.15 (2.6)	0.1 (22.3)		
t _{1/2} (day)	33.37 (66.8)	53.9 (32.2)	38.36 (57.3)	31.78 (61.8)	25.4 (51.7)	50.44 (76.9)	42.75 (53.1)	42.8 (52.0)		

¹ geometric mean (CV%)

z median (range)

¹n=13; ²n=5; ³n=4; ⁴n=10; ⁵n=3; ⁶n=7

The results of the dose proportionality assessment by Power model showed that plasma GSK1265744 exposures following single IM injection increased less than dose proportional in the dose range of 100 mg to 400 mg. Plasma GSK1265744 exposures following split IM injections (400 mg and 800 mg IM) increased slightly more than dose proportional except C648. Plasma exposures of GSK1265744 following SC injection increased approximately dose proportional in the dose range of 100 mg to 400 mg.

Summary of Dose Proportionality of Single Dose GSK1265744 PK Using Power Model

Route of Administration	Parameter	Slope	90% Confidence Interval
IM Single Injection	AUC(0-648)	0.696	[0.415, 0.978]
	AUC(0-∞)	0.814	[0.601, 1.03]
	C648	0.794	[0.482, 1.11]
	Cmax	0.722	[0.437, 1.01]
IM Two Injection	AUC(0-648)	1.22	[0.347, 2.08]
	AUC(0-∞)	1.13	[0.586, 1.67]
	C648	0.891	[0.105, 1.68]
	Cmax	1.26	[0.456, 2.06]
SC	AUC(0-648)	1.01	[0.681, 1.34]
	AUC(0-∞)	0.987	[0.820, 1.15]
	C648	1.11	[0.627, 1.59]
	Cmax	1.02	0.586, 1.44]

The results of the dose proportionality assessment by ANOVA showed that plasma exposures of GSK1265744 following single IM injection increased less than dose proportional as dose increased from 100 mg to 200 mg and 100 mg to 400 mg. Plasma exposures of GSK1265744 increased more than dose proportional as dose increased from 100 mg to 800 mg except AUC(0-∞). Two IM injections also resulted in more than dose proportional increase in GSK1265744 plasma exposures except AUC(0-∞). Plasma exposures of GSK1265744 following single SC injection increased more than dose proportional as dose increased from 100 mg to 200 mg. Plasma exposures of GSK1265744 following single SC injection increased approximately dose proportional as dose increased from 100 mg to 400 mg.

Summary of Dose Proportionality of Single Dose GSK1265744 PK Using ANOVA

Plasma GSK1265744 PK Parameter	GLS Mean Ratio [90% CI]			
	IM200 vs IM100	IM400 vs IM100	IM800 vs IM100	IM400 (200x2) vs IM100
IM				
AUC(0-∞)	1.34 [0.932, 1.93]	2.88 [2.07, 4.03]	6.39 [4.44, 9.19]	2.92 [2.07, 4.13]
AUC(0-648)	1.16 [0.690, 1.93]	2.46 [1.59, 3.81]	12.7 [7.60, 21.3]	5.47 [3.38, 8.86]
C _{max}	1.25 [0.752, 2.06]	2.58 [1.69, 3.95]	12.5 [7.55, 20.7]	5.23 [3.27, 8.38]
C ₆₄₈	1.51 [0.883, 2.57]	2.93 [1.86, 4.60]	12.7 [7.45, 21.7]	6.85 [4.16, 11.3]
SC	SC200 vs SC100		SC400 vs SC100	
AUC(0-∞)	2.48 [1.96, 3.14]		3.97 [3.21, 4.91]	
AUC(0-648)	2.92 [1.90, 4.49]		4.05 [2.64, 6.23]	
C _{max}	2.58 [1.41, 4.72]		4.08 [2.23, 7.46]	
C ₆₄₈	2.63 [1.33, 5.21]		4.64 [2.35, 9.19]	

The results of the analysis showed that GSK1265744 plasma exposures were similar following 400 mg IM injections of Cohort 3 and Cohort 8 where different clinical batches were administered. Splitting 400 mg IM into 2-IM injection resulted in a >2-fold increase in plasma GSK1265744 AUC(0-648h), C_{max} and C_{648h}. Dose splitting did not affect GSK1265744 AUC(0-∞).

Summary of Formulation Changes and Splitting Injections on GSK1265744 PK Parameters

Plasma PK Parameter	Ratio of GLS Means (90% CI)	
	IM 400mg Cohort 3 vs Cohort 8	IM 400mg (200x2) vs IM 400mg
AUC(0-∞)	1.10 [0.759, 1.58]	1.01 [0.730, 1.41]
AUC(0-648)	0.930 [0.599, 1.44]	2.22 [1.53, 3.23]
C _{max}	1.11 [0.666, 1.86]	2.03 [1.37, 3.00]
C ₆₄₈	1.04 [0.626, 1.74]	2.34 [1.60, 3.42]

GSK1265744 tissue concentrations were low. Assuming a density of 1 g/mL, median cervical and vaginal tissue concentrations were approximately equivalent to the in vitro PA-IC90

(0.166 µg/mL) at some visits.

Summary of GSK1265744 Tissue Concentrations by Visit¹

Tissue Type	Tissue Concentration (µg/g) (n=4/visit)			
	400mg IM unsplit (Cohort 8)		400mg IM split (2x 200mg IM, Cohort 9)	
	Week 2	Week 8	Week 4	Week 12
Cervical	0.081 (NQ - 0.17)	0.098 (0.06 - 0.19)	0.177 (0.07 - 0.50)	0.133 (NQ - 0.21) ³
Vaginal ²	0.121 (NQ - 0.18)	0.184 (0.09 - 0.44)	0.155 (NQ - 0.90)	0.181 (NQ - 0.35)
Rectal ²	NQ (NQ - 0.10)	NQ (NQ - 0.05)	0.079 (NQ - 0.20)	0.063 (NQ - 0.08)

¹ median (range)

²n=8 samples

³n=3 samples

NQ=Non-quantifiable concentration measured as below LLO

Across visits, median cervical and vaginal tissue:plasma ratios ranged from 0.16 to 0.28. Median rectal tissue:plasma ratios were ≤0.08. Linear regression showed good correlation between cervicovaginal tissue concentrations and plasma concentrations.

Summary of GSK1265744 Tissue:Plasma Ratios by Tissue Type¹

	400mg IM unsplit (Cohort 8)	400mg IM split (2x 200mg IM, Cohort 9)
Cervical ²	0.20 (0.0 - 0.40)	0.16(0.0 - 0.4)
Vaginal ³	0.28 (0.0 - 0.7)	0.19 (0.0 - 0.7)
Rectal ³	0.00 (0.0 - 0.1)	0.08 (0.0 - 0.2)

¹ median (range)

²n=8 unsplit; n=7 split

³n=24

21. Safety results

Adverse events and serious adverse events (SAEs) were collected from the start of IP and until the final follow-up visit. In addition, SAEs assessed as related to study participation were collected from the time of consent to participation in the study, up to and including any follow-up contact. The most frequent AEs reported in this study are presented below.

Most Frequent (≥2 Subjects in any arm) Adverse Events – On-Therapy	GSK1265744 LAP									
	IM						SC			
	100mg	200mg	400mg	800mg	400mg (200x2)	Pbo	100mg	200mg	400mg (200x2)	Pbo
Safety Population, N	6	6	14	6	8	8	6	6	6	6
Any event n(%)	5 (83)	5 (83)	12 (86)	5 (83)	6 (75)	5 (63)	5 (83)	6 (100)	6 (100)	5 (83)
Injection site pain	3 (50)	5 (83)	9 (64)	5 (83)	5 (63)	2 (25)	3 (50)	6 (100)	5 (83)	2 (33)
Injection site nodule	1 (17)	0	3 (21)	1 (17)	1 (13)	0	3 (50)	5 (83)	6 (100)	0
Injection site erythema	2 (33)	0	2 (14)	1 (17)	0	0	2 (33)	5 (83)	4 (67)	1 (17)
Headache	1 (17)	2 (33)	4 (29)	1 (17)	4 (50)	3 (38)	3 (50)	5 (83)	0	1 (17)
Cough	2 (33)	1 (17)	0	0	0	2 (25)	0	0	1 (17)	2 (33)
Back pain	0	0	3 (21)	1 (17)	0	0	1 (17)	0	0	0
Nausea	0	0	2 (14)	0	2 (25)	0	1 (17)	0	0	0
Oropharyngeal pain	0	0	1 (7)	1 (17)	0	1 (13)	0	0	0	2 (33)
Vomiting	0	0	2 (14)	0	1 (13)	1 (13)	1 (17)	0	0	0
Sneezing	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	2 (33)	1 (17)
Pain	0	0	2 (14)	0	0	1 (13)	0	0	0	0
Erythema	0	0	0	0	1 (13)	0	0	2 (33)	0	0
Rhinorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33)	1 (17)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

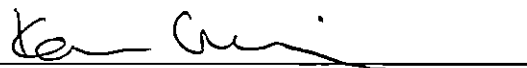
22. Conclusion (summary)

- GSK1265744 was well tolerated as a single injection of 100, 200 and 400 mg IM or 100 and 200 mg SC and as a split injection of 800 mg IM and 400 mg SC. There were no deaths,

drug related SAEs, or withdrawals due to AEs. The most frequent non-injection related AEs were Headache, Nausea and Back pain. Graded lab abnormalities were infrequent, with no laboratory trends identified relative to placebo identified. There were no clinically significant trends in vital signs or ECGs. IM and SC injection related AEs were mild, with injection site pain occurring most frequently followed by erythema and nodule formation.

- LAP administration of GSK1265744 produced prolonged low plasma concentrations in healthy subjects for up to ~1 year in some subjects.
- GSK1265744 apparent terminal half-lives following LAP administration ranged from 25 - 54 days, reflecting rate limiting absorption rather than the terminal phase elimination t_{1/2} of ~40 h observed following oral administration.
- Splitting injections increased the rate but not the extent of absorption, and achieved geometric mean C_{648h} (4 Wks) above 4*PA-IC₉₀ (0.664 µg/mL) in the range of concentrations which produced antiviral response following oral administration in Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected subjects. This will also enable loading dose strategy in repeat dose LAP administration.
- Tissue concentrations were low with median tissue:plasma ratios ranging from 16-28% in cervicovaginal tissue and ≤8% in rectal tissue following GSK1265744 400 mg IM. As this dose produced subtherapeutic plasma concentrations based on available oral data, higher LAP doses should provide higher tissue concentrations and may be evaluated in GSK1265744 prevention studies.

Applicant (registration certificate holder)



(signature)

Karen Grainger
VP, Head of Regulatory Affairs
ViiV Healthcare

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне випробування - 15
Дослідження ID-LAI114433

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ІОК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ІОК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
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	Сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження з підвищенням одноразової дози для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики внутрішньом'язового та підшкірного препарату тривалої дії GSK1265744 у здорових добровольців. Дослідження LAI114433
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [29 вересня 2010] – [20 листопада 2012]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 72 фактична кількість суб'єктів дослідження: 58
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна <ul style="list-style-type: none"> Дослідити безпеку, переносимість та фармакокінетику GSK1265744 LAP після одноразового внутрішньом'язового (IM) або підшкірного (SC) введення у здорових добровольців.

	<p>Вторинні</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідити дозопропорційність фармакокінетичних параметрів GSK1265744 LAP після введення одноразової дози внутрішньовенно або підшкірно. • Дослідити залежність «концентрація-ефект» для різних параметрів безпеки, якщо це доречно. • Дослідити фармакокінетику (PK) GSK1265744 у цервіко-вагінальній рідині (CVF), тканині піхви (VT), тканині шийки матки (CT) і тканині прямої кишки (RT) та порівняти з PK GSK1265744 у плазмі крові.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>LAI114433 - сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, з участю спостерігача та суб'єкта, дослідження 1 фази з однократним збільшенням дози для визначення безпеки, переносимості та профілю PK ін'єкцій IM та SC препарату GSK1265744 LAP у здорових суб'єктів. Це дослідження складається зі скринінгового візиту, однієї ін'єкції та подальшого спостереження протягом щонайменше 12 тижнів після ін'єкції.</p> <p>У день 1 учасники в когортах з 1 по 7 були рандомізовані для отримання ін'єкцій ін'єкційної суспензії GSK1265744 IM, ін'єкційної суспензії GSK1265744 SC або плацебо. Суб'єкти в когортах 8 і 9 були рандомізовані для отримання 400 мг GSK1265744 IM в одній ін'єкції 400 мг (когорта 8) або розподілені на дві ін'єкції по 200 мг (когорта 9). Суб'єкти поверталися до клінічного дослідницького підрозділу (CRU) для оцінки на 3, 4, 5, 6, 7, 10 і 14-й дні, 3-й тиждень, 4-й тиждень, 5-й тиждень, 6-й тиждень, 8-й тиждень, 10-й тиждень і 12-й тиждень.</p> <p>Дозування між когортами розділяли щонайменше на 3 тижні, щоб можна було проаналізувати індивідуальні дані з безпеки та PK перед дозуванням наступної когорти. За відсутності проблем з безпекою та переносимістю, наступні когорти отримували дозу щонайменше через 3 тижні після введення останньому суб'єкту в попередній когорті. Жоден суб'єкт не отримував наступну вищу дозу, доки попередня нижча активна доза не була безпечно введена щонайменше 5 суб'єктам.</p> <p>Суб'єкти залишалися в дослідженні протягом щонайменше 12 тижнів після введення досліджуваного препарату (День 1). Через 12 тижнів суб'єктів продовжували спостерігати для оцінки безпеки та PK кожні 4 тижні або частіше, доки концентрація GSK1265744 у плазмі крові не знизиться нижче 0,10µг/мл або доки суб'єкт не завершить 24-й тиждень, а всі побічні реакції (ПР) не зникнуть або не стабілізуються, за оцінкою дослідника та спонсора.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Суб'єкти чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 55 років включно на момент підписання</p>

	інформованої згоди з масою тіла ≥ 50 кг для чоловіків ≥ 45 кг для жінок та індексом маси тіла (BMI) в межах 18,5-31,0 кг/м ² (включно). Для когорт 3 і 7 маса тіла ≥ 60 кг для чоловіків і жінок та індекс маси тіла (BMI) в межах 18,5-31,0 кг/м ² (включно).															
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Суб'єкти були призначені до активного лікування відповідно до графіка рандомізації, згенерованого Discovery Biometrics (DB) до початку дослідження за допомогою валідованого внутрішнього програмного забезпечення.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Лікування</th> <th>Лікарський засіб</th> <th>Доза/форма/спосіб застосування</th> <th>Частота/Тривалість</th> <th>Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Когорти 1,2, 3,5, 6 і 7</td> <td>GSK1265744</td> <td>200 мг/мл/ін'єкція/ІМ ін'єкція (когорти 1-3), SC ін'єкція (когорти 5-7)</td> <td>1 раз</td> <td>101257304</td> </tr> <tr> <td>Когорта 4? 8 та 9</td> <td>GSK1265744</td> <td>200 мг/мл/внутрішньовенна ін'єкція/ ІМ введення (когорти 4,8, 9)</td> <td>1 раз</td> <td>111279643</td> </tr> </tbody> </table>	Лікування	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії	Когорти 1,2, 3,5, 6 і 7	GSK1265744	200 мг/мл/ін'єкція/ІМ ін'єкція (когорти 1-3), SC ін'єкція (когорти 5-7)	1 раз	101257304	Когорта 4? 8 та 9	GSK1265744	200 мг/мл/внутрішньовенна ін'єкція/ ІМ введення (когорти 4,8, 9)	1 раз	111279643
Лікування	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії												
Когорти 1,2, 3,5, 6 і 7	GSK1265744	200 мг/мл/ін'єкція/ІМ ін'єкція (когорти 1-3), SC ін'єкція (когорти 5-7)	1 раз	101257304												
Когорта 4? 8 та 9	GSK1265744	200 мг/мл/внутрішньовенна ін'єкція/ ІМ введення (когорти 4,8, 9)	1 раз	111279643												
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Суб'єкти були розподілені на групи плацебо відповідно до графіка рандомізації, сформованого Discovery Biometrics (DB) до початку дослідження за допомогою валідованого внутрішнього програмного забезпечення.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Лікування</th> <th>Лікарський засіб</th> <th>Доза/форма/спосіб застосування</th> <th>Частота/Тривалість</th> <th>Номер серії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Когорта 1 - 7</td> <td>Плацебо</td> <td>Стерильний розчин для ін'єкцій</td> <td>1 раз</td> <td>101256488</td> </tr> </tbody> </table>	Лікування	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії	Когорта 1 - 7	Плацебо	Стерильний розчин для ін'єкцій	1 раз	101256488					
Лікування	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії												
Когорта 1 - 7	Плацебо	Стерильний розчин для ін'єкцій	1 раз	101256488												
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозі ≤ 2 грамів на добу був дозволений, стероїди призначалися після консультації з медичним монітором GSK, за винятком випадків невідкладної медичної допомоги. Інші супутні препарати розглядалися в кожному конкретному випадку в рамках Медичного моніторингу GSK. Всі супутні препарати, які приймалися під час дослідження, були записані в CRF. Мінімальна вимога полягала в тому, що потрібно було записати назву препарату та дату його прийому.															
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> GSK1265744 Фармакокінетичні параметри LAP після введення одноразової дози в/м або 															

	<p>в/в: площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до останньої кількісно вимірюваної часової точки ($AUC(0-t)$), площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до нескінченності ($AUC(0-\infty)$), максимальна концентрація, що спостерігається (C_{max}), час до максимальної концентрації, що спостерігається (t_{max}), концентрація через 1 місяць після прийому дози (C_{720} годин), уявний період напіввиведення з термінальної фази при застосуванні ЛАП ($t_{1/2}$), лямбда z як показник константи швидкості всмоктування (λ_z).</p> <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GSK1265744 Параметри LAP PK: час затримки всмоктування (t_{lag}) та уявний кліренс (CL/F, LAP) після прийому одноразової дози, $AUC\%ex$. • $AUC(0-\infty)$, $AUC(0-\infty)$, C_{max} та C_{720} годин після одноразового прийому різних доз для оцінки пропорційності дози. • Концентрації GSK1265744 у CVF, CT, VT, RT і плазмі крові та відношення концентрації CVF, CT, VT і RT до концентрації у плазмі крові.
17. Критерії оцінки безпеки	GSK1265744 Параметри безпеки та переносимості LAP, включаючи ПР, клініко-лабораторні показники, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих функцій.
18. Статистичні методи	Основними цілями цього дослідження були вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики одноразових доз препарату GSK1265744 LAP. Жодних формальних статистичних гіпотез не перевірялося. Там, де це було доцільно, використовувався оціночний підхід, і були побудовані точкові оцінки та довірчі інтервали (CI). Дані концентрації-час у плазмі GSK1265744 аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin 5.2 або вище, і оцінювали такі фармакокінетичні параметри після введення одноразової дози внутрішньовенно або підшкірно: площа під кривою "концентрація в плазмі - час" від нуля до останньої кількісно вимірюваної точки часу ($AUC(0-t)$), площа під кривою "концентрація в плазмі - час" від нуля до нескінченності ($AUC(0-\infty)$), максимальна концентрація, що спостерігається (C_{max}), час до максимальної концентрації, що спостерігається (t_{max}), концентрація через 1 місяць після введення (C_{720} годин), уявний період напіввиведення в термінальній фазі.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Загалом у дослідженні взяли участь 72 суб'єкти, які отримували дозу. П'ятдесят вісім суб'єктів завершили дослідження і 14 суб'єктів припинили дослідження (7 [10%] суб'єктів втратили можливість подальшого спостереження і 7 [10%] суб'єктів відкликали свою згоду). Більшість учасників дослідження були білими (81%), не латиноамериканцями/латиноамериканцями (79%) і чоловіками (54%). Середній вік становив 35,1 року (діапазон: 18 до 55 років).

	GSK1265744 LAP									
	IM					SC				
	100 мг	200 мг	400 мг	800 мг	400мг (200x2)	Pbo	100 мг	200 мг	400мг (200x2)	Pbo
Демографічні дані	IM					SC				
Вік (років), Середнє значення (SD)	343 (9,65)	34,2 (11,91)	361(9 56)	397 (1328)	30,4(7,91)	355 (10 73)	34,5 (13,34)	300 (6,63)	412(760)	348
Стать, n (%)	IM					SC				
Жіноча:	4 (67)	2 (33)	7 (50)	2 (33)	4 (50)	5 (63)	1 (17)	2 (33)	2(33)	4 (67)
Чоловіча:	2 (33)	4 (67)	7 (50)	4 (67)	4 (50)	3 (38)	5 (83)	4 (67)	4 (67)	2 (33)
BMI (кг/м ²), Середнє значення (SD)	23,90 (2-89)	25.51 (3,15)	26.68 (288)	26,64 (258)	24,48(3,86)	2701 (268)	2616 (3-10)	24,40 (2,89)	2841 (1 56)	25.07 (3 501)
Зріст (см), Середнє значення (SD)	166,2 (97)	175,8(7,7)	168,4 (5,2)	171,0 (86)	168,9(6,3)	168,5 (102)	176 3(56)	1705 (62)	174,5 (4,7)	1732 (7-4)
Маса тіла (кг), Середнє значення (SD)	65,9(8,8)	786 (7,8)	75,9 (10,8)	77,9 (10,0)	304(7,9)	76,5 (8,6)	81,7 (126)	714 (124)	86,4(4,1)	74.62 (5,8)
Етнічна приналежність, n (%)										
Іспанського чи латиноамериканського походження:	3 (50)	0	2(14)	1 (17)	4 (50)	1 (13)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)
Не іспанського чи латиноамериканського походження:	3 (50)	6 (100)	12 (36)	5 (83)	4 (50)	7 (88)	4(67)	5(83)	<(67)	5(83)
Раса, n (%)	6	6	14	6	8	8	6	6	6	6
Афро-американського/африканського походження	0	2(33)	2 (14)	0	1(13)	3 (38)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)
Білошкірі/європейського походження	6 (100)	4 (67)	12 (36)	6 (100)	7 (88)	5 (63)	4 (67)	5 (83)	4 (67)	7 (88)

20. Результати ефективності

Індивідуальні параметри PK GSK1265744 у плазмі крові після введення внутрішньовенної та пероральної доз наведені в таблиці нижче. Всмоктування GSK1265744 з місць ін'єкцій депо починалася протягом 4 годин, часу першого відбору проб, після введення LAP, оскільки у жодного суб'єкта не спостерігалось жодного лаг-часу. Профілі концентрації у плазмі крові у часі відповідали тривалому застосуванню, з низькими значеннями C_{max}, пролонгованими середніми значеннями t_{max} від 6 до 69 днів та вимірюваними концентраціями у деяких суб'єктів до ~1 року після прийому дози. Крім того, видима термінальна фаза t_{1/2}, яка відображає етап обмеження швидкості всмоктування з місця депонування, а не елімінації з плазми, є подовженою, з середніми геометричними значеннями в діапазоні від 25 до 54 днів. Розділене дозування LAP - 400 мг (200 мг × 2) в/в та в/м, а також 800 мг (400 мг × 2) в/в - досягало середнього геометричного значення C_{648h} (4 тижні) вище 4*P_{A-IC90}.

Резюме вибраних фармакокінетичних параметрів плазми GSK1265744 після IM та SC прийому одноразової дози

PK параметр	Лікування							
	IM					SC		
	100 мг	200 мг	400 мг	400мг (200x2)	800 мг (400x2)	100 мг	200 мг	400 мг (200x2)
n	6	6	14	8	6	6	6	6
AUC(0-648) (мкг. год/мл)	118 (74,9)	136 (26,0)	290 (46,2)	644 (61,7)	1497 (79,2)	90,7 (36,7)	265 (41,1)	368 (54,3)
AVC(0-1992) (пг. WmL)	320 (75,4)	502 (30,4)	9533 (54,3)	1798 (50,6)	3851 (50,8)	3294 (45,5)	8524 (35,8)	1292 (61,8)
AUC(0-t) (пг. WmL)	607 (43,3)	1068 (37,4)	1921 (60,9)	2445 (52,7)	5651 (17,5)	433 (102)	1005 (85,7)	2402 (16,1)
AUC(0-∞) (пг. WmL)	9205 (12,3)	1234 (34,6)	26526 (29,8)	2687 (53,0)	5872 (12,6)	6894 (24,0)	17065 (26)	2734 (22,3)
C _{max} (мкг/мл)	0,2 (58,6)	0,3 (28,9)	0,7 (55,2)	1,4 (53,4)	3,3 (75,1)	0,2 (62,1)	0,5 (48,6)	0,9 (83,4)
T _{max2} (день)	9,00 (4,0- 83,0)	44,50 (27,0- 170,1)	69,00 (2,0- 213,0)	13,00 (4,0-84,2)	7,58 (5,0- 147,0)	16,50 (4,0-55,0)	6,00 (3,0- 27,0)	27,00 (3,0-83,0)
C _{648h} (мкг/мл)	0,1 (82,7)	0,2 (37,0)	0,4 (54,6)	1,1 (49,3)	2,0 (76,9)	0,1 (60,8)	0,4 (69,1)	0,7 (96,6)
CL/F (л/год)	0,15 (12,3)	0,1 (34,6)	0,16 (29,8)	0,1 (53,0)	0,1 (12,5)	0,14 (24,0)	0,15 (2,6)	0,1 (22,3)
t _{1/2} (днів)	33,37 (66,8)	53,9 (32,2)	38,36 (57,3)	31,78 (61,8)	25,4 (51,7)	50,44 (76,9)	42,75 (53,1)	42,8 (52,0)

¹ середнє геометричне значення(CV%)

² медіана (діапазон)

³n=13; ⁴n=5; ⁵n=4; ⁶n=10; ⁷n=3; ⁸n=7

Результати оцінки пропорційності дози за моделлю Power показали, що експозиції GSK1265744 у плазмі крові після одноразової ін'єкції в/в зростали менше, ніж пропорційно дозі, в діапазоні доз

від 100 мг до 400 мг. Експозиції GSK1265744 у плазмі крові після розділених в/в ін'єкцій (400 мг та 800 мг в/в) зростали дещо більше, ніж пропорційно дозі, за винятком C648. Експозиції GSK1265744 у плазмі крові після ін'єкції SC зростали приблизно пропорційно дозі в діапазоні доз від 100 мг до 400 мг.

Резюме пропорційності дози одноразової дози препарату GSK1265744 PK з використанням ступеневої моделі

спосіб застосування	Параметр	Нахил	90% – довірчий інтервал
Одноразова ін'єкція IM	AUC(0-648)	0,696	[0.415,0. 978]
	AUC(0-∞)	0,814	[0.601,1. 03]
	C648	0,794	[0.482,1,11]
	Cmax	0,722	[0.437,1. 01]
Дві ін'єкції IM	AUC(0-648)	1,22	[0,347. 2,08]
	AUC(0-∞)	1,13	[0,588 1,67]
	C648	0,891	[0.105,1. 68]
	Cmax	1,26	[0,456 2,06]
SC	AUC(0-648)	1,01	[0.681,1. 34]
	AUC(0-∞)	0,987	[0.820,1. 15]
	C648	1,11	[0,627. 1,59]
	Cmax	1,02	[0.586, 1.44]

Результати оцінки пропорційності дози за допомогою варіційного аналізу ANOVA показали, що експозиції GSK1265744 у плазмі крові після одноразового в/в введення зростали менше, ніж пропорційно дозі, при збільшенні дози від 100 мг до 200 мг та від 100 мг до 400 мг. Експозиції GSK1265744 у плазмі крові зростали більш ніж пропорційно дозі при збільшенні дози від 100 мг до 800 мг, за винятком AUC(0-∞). Дві ін'єкції IM також призводили до більш ніж пропорційного до дози збільшення експозиції GSK1265744 у плазмі крові, за винятком AUC(0-∞). Експозиції GSK1265744 у плазмі крові після одноразової ін'єкції SC зростали більш ніж пропорційно дозі зі збільшенням дози від 100 мг до 200 мг. Експозиції GSK1265744 у плазмі крові після одноразової ін'єкції SC зростали приблизно пропорційно дозі зі збільшенням дози від 100 мг до 400 мг.

Резюме пропорційності дози одноразової дози GSK1265744 PK за допомогою ANOVA

Плазма	Середнє співвідношення GLS
--------	----------------------------

GSK1265744 PK		[90% CI]			
Параметр					
IM	IM200 проти IM100	IM400 проти IM100	IM800 проти IM100	IM400 (200x2) проти IM100	
AUC(0-∞)	1,34 [0,932, 1,93]	2,88 [2,07, 4,03]	6,39 [4,44, 9,19]	2,92 [2,07, 4,13]	
AUC(0-648)	1,16 [0,690, 1,93]	2,46 [1,59, 3,81]	12,7 [7,60, 21,3]	5,47 [3,38, 8,86]	
Cmax	1,25 [0,752, 2,06]	2,58 [1,69, 3,95]	12,5 [7,55, 20,7]	5,23 [3,27, 8,38]	
C648	1,51 [0,883, 2,57]	2,93 [1,86, 4,60]	12,7 [7,45, 21,7]	6,85 [4,16, 11,3]	
SC	SC200 проти SC100		SC400 проти SC100		
AUC(0-∞)	2,48 [1,96, 3,14]		3,97 [3,21, 4,91]		
AUC(0-648)	2,92 [1,90, 4,49]		4,05 [2,64, 6,23]		
Cmax	2,58 [1,41, 4,72]		4,08 [2,23, 7,46]		
C648	2,63 [1,33, 5,21]		4,64 [2,35, 9,19]		

Результати аналізу показали, що експозиції GSK1265744 у плазмі крові були подібними після внутрішньовенних ін'єкцій 400 мг у Когорті 3 та Когорті 8, де застосовувалися різні клінічні серії. Розділення 400 мг IM на 2 ін'єкції призводило до >2-кратного збільшення AUC(0-648h), Cmax та C648h GSK1265744 у плазмі, а також Cmax та C648h GSK1265744. Розщеплення дози не впливало на AUC(0-∞) GSK1265744.

Підсумок змін формуляції та розщеплення ін'єкцій за параметрами PK GSK1265744

PK параметри у плазмі	Співвідношення середніх значень узагальненим методом найменших квадратів (90 % CI)	
	IM 400мг Когорта 3 проти Когорти 8	IM 400мг (200x2) проти IM 400мг
AUC(0-∞)	1,10 [0,759, 1,58]	1,01 [0,730, 1,41]
AUC(0-648)	0,930 [0,599, 1,44]	2,22 [1,53, 3,23]
Cmax	1,11 [0,666, 1,86]	2,03 [1,37, 3,00]
C648	1,04 [0,626, 1,74]	2,34 [1,60, 3,42]

Концентрації GSK1265744 у тканинах були низькими. Припускаючи щільність 1 г/мл, середні концентрації в тканинах шийки матки та піхви були приблизно еквівалентні концентраціям in vitro PA-IC90 (0,166µг/мл) під час деяких візитів.

Зведені дані про концентрації в тканинах GSK1265744 за візитами¹

Тип тканини	Концентрація в тканині (мкг/г) (n=4/візит)			
	400 мг внутрішньовенно без розщеплення (когорта 8)		400 мг внутрішньовенно (2 рази по 200 мг внутрішньовенно, когорта 9)	
	Тиждень 2	Тиждень 8	Тиждень 4	Тиждень 12
Шейний	0., 81 (NQ- 0,17)	0,0% (0,06 - 0,19)	0.177 (0.07-0.50)	0.133 (NQ-0.21) ³
Вагінальний ²	0.121 (NQ-0.18)	0.184 (0.09 - 0.44)	0.155 (NQ-0.90)	0.181 (NQ - 0.35)
Ректальний ²	NQ (NQ - 0.10)	NQ (NQ - 0.05)	0.079 (NQ - 0.20)	0.063 (NQ - 0.08)

¹ медіана (діапазон)

²n=8 зразків

³n=3 зразки

NQ - нестабільна концентрація, виміряна як нижче LLO

Середнє співвідношення тканин шийки матки та піхви до плазми крові під час візитів коливалось від 0,16 до 0,28. Середнє співвідношення тканин прямої кишки до плазми становило $\leq 0,08$. Лінійна регресія показала хорошу кореляцію між концентраціями в тканинах шийки матки та плазмі крові.

Резюме співвідношення тканина: плазма GSK1265744 за типами тканин¹

	400 мг внутрішньовенно без розщеплення (когорта 8)	400мг 114 дроблення (2 рази по 200мг ІМ, Когорта 9)
Шейний ²	0.20 (0.0-0.40)	0.16(0.0-0.4)
Вагінальний ³	0,28 (0,0 -0,7)	0,19 (0,0-0,7)
Ректальний ³	0,00 (0,0-0,1)	0,08 (0,0-0,2)

¹ медіана (діапазон)

²n=8 нерозділених; n=7 розділених

³n=24

21. Результати безпеки

Побічні реакції та серйозні побічні явища (СПЯ) збирали від початку IP і до завершального візиту для спостереження за пацієнтом. Крім того, СПЯ, які були оцінені як пов'язані з участю в дослідженні, збиралися з моменту отримання згоди на участь у дослідженні до будь-якого подальшого контакту включно. Найчастіші ПР, про які повідомлялося в цьому дослідженні, наведені нижче.

Найчастіші (≥2 суб'єкти в кожній групі дослідження) побічні реакції - на фоні терапії	GSK1265744 LAP									
	IM					SC				
	100 мг	200 мг	400 мг	800 мг	400мг (200x2)	Pbo	100 мг	200 мг	400мг (200x2)	Pbo
Вибірка для оцінки безпеки, N	6	6	14	6	8	8	6	6	6	6
БУДЬ-ЯКЕ n (%)	5(83)	5 (83)	12 (86)	5(83)	6 (75)	5 (63)	5 (83)	6 (100)	6 (100)	5 (83)
Біль у місці введення	3(50)	5 (83)	9 (64)	5 (83)	5 (63)	2 (25)	3 (50)	6 (100)	5 (83)	2 (33)
вузол на місці введення	1(17)	0	3(21)	1 (17)	1 (13)	0	3(50)	5 (83)	6 (100)	0
Еритема у місці введення	2(33)	0	2(14)	1 (17)	0	0	2(33)	5 (83)	4 (67)	1 (17)
Головний біль	1(17)	2 (33)	4 (29)	1 (17)	4 (50)	3 (38)	3 (50)	5 (83)	0	1(17)
Кашель	2(33)	1 (17)	0	0	0	2(25)	0	0	1(17)	2 (33)
Біль у спині	0	0	3(21)	1 (17)	0	0	1(17)	0	0	0
Нудота	0	0	2(14)	0	2(25)	0	1(17)	0	0	0
Орофарингеальний біль	0	0	1(7)	1 (17)	0	1(13)	0	0	0	2(33)
Блювання	0	0	2(14)	0	1(13)	1 (13)	1 (17)	0	0	0
Чхання	0	0	1(7)	0	0	0	0	0	2(33)	1 (17)
Біль	0	0	2(14)	0	0	1(13)	0	0	0	0
Еритема	0	0	0	0	1(13)	0	0	2(33)	0	0
Ринорея	0	0	0	0	0	0	0	0	2(33)	1 (17)
Креатинфосфокіназа крові підвищена	2(33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

22. Висновок (заключення)

- GSK1265744 добре переносився у вигляді одноразової ін'єкції 100, 200 і 400 мг в/м або 100 і 200 мг SC, а також у вигляді роздільної ін'єкції 800 мг внутрішньом'язово і 400 мг SC. Не було

зарєєстровано летальних випадків, НЯ, пов'язаних із лікарським засобом або випадків дострокового завершення участі у дослідженні через НЯ. Найчастішими неін'єкційними ПР були головний біль, нудота та біль у спині. Градуйовані лабораторні відхилення були нечастими, при цьому не було виявлено жодних лабораторних тенденцій порівняно з плацебо. Клінічно значущих тенденцій у життєво важливих показниках або ЕКГ не спостерігалось. ПР, пов'язані з ін'єкціями IM та SC, були легкими, найчастіше виникав біль у місці ін'єкції, який супроводжувався еритемою та утворенням вузликів.

- Введення препарату GSK1265744 через LAP призводило до тривалих низьких концентрацій у плазмі крові у здорових суб'єктів протягом ~1 року у деяких суб'єктів.
- GSK1265744 видимий кінцевий період напіввиведення після застосування LAP становив від 25 до 54 днів, що відображає швидкість, яка обмежує всмоктування, а не кінцеву фазу елімінації $t_{1/2} \sim 40$ годин, яка спостерігається після перорального застосування.
- Розділені ін'єкції збільшували швидкість, але не ступінь всмоктування, і досягали середнього геометричного значення C_{648h} (4 тижні) вище 4*РА-IC90 (0,664μг/мл) в діапазоні концентрацій, які викликали протівірусну відповідь після перорального застосування у суб'єктів, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Це також дозволить застосувати стратегію завантаження дози при повторному введенні LAP.
- Концентрації в тканинах були низькими з середнім співвідношенням тканина: плазма в межах 16-28% у цервікально-вагінальній тканині та ≤8% у тканині прямої кишки після введення 400 мг GSK1265744 внутрішньом'язово. Оскільки ця доза досягала субтерапевтичних концентрацій у плазмі, виходячи з наявних пероральних даних, вищі дози LAP повинні забезпечувати вищі концентрації у тканинах, що може бути оцінено у профілактичних дослідженнях GSK1265744.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Карен Грейнджер (Karen Grainger)
Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання
ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 2
Study ID-201741

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓ yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Phase 1, single-center, randomized, open-label, crossover study to assess the relative bioavailability of Phase III tablet formulation candidates in healthy adult subjects, Study 201741
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [10March2015] – [05June2015]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	Planned: 36 Actual: 37
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the relative bioavailability of 4 new cabotegravir (CAB) 30 mg sodium salt tablet formulations (2 micronized and 2 unmicronized) compared to a tablet of the current sodium salt formulation in the fasted state.

Secondary:

- To evaluate the relative bioavailability of 4 new CAB 30 mg sodium salt tablet formulations (2 micronized and 2 unmicronized) compared to a tablet of the current sodium salt formulation in the fasted state.
- To assess the safety and tolerability of CAB administered as a single 30 mg dose of the Phase III tablet formulation candidates and the current sodium salt formulation in the fasted state.

11. Clinical trial design

This was a single-center, randomized, open-label, two cohort, three-way crossover study in healthy adult subjects to assess the oral bioavailability of 4 new CAB formulations relative to the reference CAB sodium salt tablet with an 800 mg core weight used in Phase 2b studies. Thirty-six subjects were to be randomized into one of the 6 sequences in each of the 2 cohorts; subjects in Cohort 1 (n=18) received the current reference formulation (800 mg core tablet weight), the 500 mg core tablet weight formulation with micronized active pharmaceutical ingredient (API) and unmicronized API, and subjects in Cohort 2 (n=18) received the current reference formulation, the 650 mg core tablet weight formulation with micronized API and unmicronized API.

Cohort	Subjects	30 day Screening period	Treatment periods					Follow-up
			Period 1	Wash-out At least 14 days	Period 2	Wash-out At least 14 days	Period 3	14 days after last dose
Cohort 1	N=18							
Cohort 2	N=18							

Cohort 1/Sequences 1-6
 Treatment A = CAB 30 mg current formulation, reference
 Treatment B = CAB 30 mg new formulation 500M, 500 mg core tablet weight, micronized drug substance
 Treatment C = CAB 30 mg new formulation 500U, 500 mg core tablet weight, unmicronized drug substance

Cohort 2/Sequences 7-12
 Treatment A = CAB 30 mg current formulation, reference
 Treatment D = CAB 30 mg new formulation 650M, 650 mg core tablet weight, micronized drug substance
 Treatment E = CAB 30 mg new formulation 650U, 650 mg core tablet weight, unmicronized drug substance

	<p>Subjects underwent a screening visit within 30 days of the first dose of study drug, 3 treatment periods, and a follow-up period. All treatments were administered as a single 30 mg dose of CAB under fasting conditions separated by a 14-day washout.</p> <p>Participation in this study was 12 weeks (e.g., 30-day screening period, 3-treatment periods, 14-day wash-out between each dose, 7 - 14 day follow up period).</p>
12. Main inclusion criteria	Healthy males and females aged between 18 to 65 years inclusive, with body weight ≥ 50 kg and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m ² (inclusive) were enrolled in this study.
13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<ul style="list-style-type: none"> • CAB 500M, micronized, film coated tablet, weight of 515 mg, tablet strength 30 mg, orally administered. • CAB 500U, unmicronized, film coated tablet, weight of 515 mg, tablet strength 30 mg, orally administered. • CAB 650M, micronized, film coated tablet, weight of 670 mg, tablet strength 30 mg, orally administered. • CAB 650U, unmicronized, film coated tablet, weight of 670 mg, tablet strength 30 mg, orally administered.
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	CAB sodium (Reference), film coated tablet, weight of 824 mg, tablet strength 30 mg, orally administered.
15. Concomitant therapy	Permitted medication: Acetaminophen, at doses of ≤ 2 grams/day was permitted for use any time during the study. Other concomitant medications were considered on a case by case basis by the investigator in consultation with the GSK Medical Monitor (if required).
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>Primary PK endpoint included Plasma CAB area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time (AUC[0-∞]), Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to last time of quantifiable concentration within a subject across all treatments (AUC [0-t]), maximum observed concentration (C_{max}) and</p>

	<p>concentration at 24 hours post-dose (C24).</p> <p>Secondary PK endpoint included Plasma CAB terminal phase half-life ($t_{1/2}$), lag time before observation of drug concentrations in sampled matrix (t_{lag}), time of occurrence of C_{max} (t_{max}), percentage of AUC(0-∞) obtained by extrapolation (%AUC_{ex}), area under the concentration-time curve from time zero to 72 hours post dose (AUC [0-72]), time of last measurable concentration (t_{last}) and apparent clearance following oral dosing (CL/F).</p>
17. Criteria for evaluation safety	<p>Safety and tolerability parameters included adverse events, concurrent medication, clinical laboratory screens, electrocardiogram (ECG) and vital signs assessments.</p>
18. Statistical methods	<p>No formal hypothesis was tested.</p> <p>Safety Analyses:</p> <p>Safety data was presented in tabular and/or graphical format and summarized descriptively according to GSK's Integrated Data Standards Library (IDSL) standards.</p> <p>Pharmacokinetic Analyses:</p> <p>Plasma CAB concentration-time data were analyzed by noncompartmental methods with WinNonlin (Phoenix) 6.3. Calculations were based on the actual sampling times recorded during the study. From the plasma concentration-time data, the following pharmacokinetic parameters were determined, as data permitted: area under the plasma concentration-time curve [AUC(0-∞), AUC(0-72) and AUC(0- t)], C_{max}, C₂₄, apparent t_{1/2}, t_{lag}, time to C_{max} (t_{max}), %AUC_{ex}, t_{last}, and CL/F.</p>
19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)	<p>A total of 37 subjects were enrolled in the study and 36 subjects completed all the treatment periods, with one subject withdrawn prematurely. The majority of subjects were African American/African Heritage (54%), not Hispanic/Latino (95%) and male (73%). The mean</p>

age was 32.4 years (SD: 9.62; range: 19 years to 57 years).

Demographics:

Subject Disposition and Demographics						
Number of Subjects	CAB 30 mg (800M)	CAB 30 mg (500M)	CAB 30 mg (500U)	CAB 30 mg (650M)	CAB 30 mg (650U)	Overall
Number of subjects planned [N]	36	18	18	18	18	36
Number of subjects randomized [N]	36	19	18	18	18	37
Number of subjects included in All subjects (safety) population [n (%)]	36 (100)	19 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	37 (100)
Number of subjects included in PK Concentration population [n (%)]	36 (100)	19 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	37 (100)
Number of subjects included in PK Parameter population [n (%)]	36 (100)	19 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	37 (100)
Number of subjects included in PK Summary population [n (%)]	36 (100)	18 (95)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	36 (97)
Number of subjects completed as planned [n (%)]	36 (100)	18 (95)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	36 (97)
Number of subjects withdrawn (any reason) [n (%)]	0	1 (5)	0	0	0	1 (3)
Reasons for subject withdrawal [n (%)]						
Other-Eligibility criteria not fulfilled	0	1 (5)	0	0	0	1 (3)

Subject Disposition and Demographics

Demographics	CAB 30 mg (800M) N=36	CAB 30 mg (500M) N=19	CAB 30 mg (500U) N=18	CAB 30 mg (650M) N=18	CAB 30 mg (650U) N=18	Overall N=37
Age in Years [Mean (SD)]	32.0 (9.43)	31.6 (10.09)	30.8 (9.65)	33.2 (9.32)	33.2 (9.32)	32.4 (9.62)
Sex [n (%)]						
Female	9 (25)	8 (42)	7 (39)	2 (11)	2 (11)	10 (27)
Male	27 (75)	11 (58)	11 (61)	16 (89)	16 (89)	27 (73)
BMI (kg/m ²) [Mean (SD)]	26.08 (3.279)	25.75 (2.785)	25.68 (2.851)	26.48 (3.697)	26.48 (3.697)	26.10 (3.236)
Height (cm) [Mean (SD)]	174.39 (8.816)	172.36 (9.361)	172.64 (9.550)	176.14 (7.896)	176.14 (7.896)	174.20 (8.771)
Weight (kg) [Mean (SD)]	79.46 (12.471)	76.66 (11.726)	76.74 (12.061)	82.18 (12.610)	82.18 (12.610)	79.35 (12.315)
Ethnicity [n (%)]						
Hispanic or Latino	2 (6)	1 (5)	1 (6)	1 (6)	1 (6)	2 (5)
Not Hispanic or Latino	34 (94)	18 (95)	17 (94)	17 (94)	17 (94)	35 (95)
Race [n (%)]						
African American/African Heritage	20 (56)	7 (37)	7 (39)	13 (72)	13 (72)	20 (54)
White – White/Caucasian/European Heritage	16 (44)	12 (63)	11 (61)	5 (28)	5 (28)	17 (46)

M=micronized, U=unmicronized

CAB 30 mg (800M) = CAB 30 mg current formulation, reference

CAB 30 mg (500M) = CAB 30 mg new formulation 3, 500 mg micronized

CAB 30 mg (500U) = CAB 30 mg new formulation 4, 500 mg unmicronized

CAB 30 mg (650M) = CAB 30 mg new formulation 5, 650 mg micronized

CAB 30 mg (650U) = CAB 30 mg new formulation 6, 650 mg unmicronized

20. Pharmacokinetic results

Summary of Selected Plasma CAB Pharmacokinetic Parameters Following Single Dose Administration

Treatment	AUC(0-∞) (hr·µg/mL)	AUC(0-4) (hr·µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C ₂₄ (µg/mL)	t _{max} ^a (hr)	t _{1/2} (hr)
A: Cohort1: CAB30mg (800M) (n=18)	131 (33) [112, 154]	124 (30) [107, 143]	3.35 (24) [2.98, 3.78]	1.51 (25) [1.34, 1.71]	2.01 (0.5 - 6.0)	38.1 (23) [34.9, 43.8]
B: Cohort1: CAB30mg (500M) (n=18)	135 (26) [119, 154]	128 (24) [114, 144]	3.43 (21) [3.10, 3.80]	1.58 (20) [1.43, 1.74]	3.00 (1.0 - 4.0)	38.4 (24) [34.3, 43.2]
C: Cohort1: CAB30mg (500U) (n=18)	106 (27) [92.7, 121]	101 (27) [88.5, 115]	2.65 (29) [2.30, 3.05]	1.24 (26) [1.10, 1.41]	2.00 (1.0 - 4.0)	36.8 (23) [32.9, 41.3]
A: Cohort2: CAB30mg (800M) (n=18)	142 (25) [126, 160]	135 (25) [120, 152]	3.48 (29) [3.01, 4.01]	1.65 (26) [1.45, 1.87]	2.01 (0.5 - 6.0)	38.6 (12) [35.4, 40.9]
D: Cohort2: CAB30mg (500M) (n=18)	129 (28) [113, 147]	123 (26) [108, 140]	3.15 (27) [2.76, 3.59]	1.49 (27) [1.31, 1.71]	2.01 (0.5 - 6.0)	37.4 (14) [35.0, 40.1]
E: Cohort2: CAB30mg (650U) (n=18)	106 (33) [90.4, 125]	101 (33) [86.1, 119]	2.60 (36) [2.19, 3.09]	1.12 (49) [0.89, 1.41]	2.00 (0.5 - 4.0)	38.0 (14) [35.4, 40.7]
A: Combined: CAB30mg (800M) (n=36)	137 (29) [124, 150]	129 (27) [118, 142]	3.41 (26) [3.13, 3.72]	1.58 (26) [1.45, 1.72]	2.01 (0.5 - 6.0)	38.9 (18) [36.6, 41.3]

a. geometric mean [%CVb] [95% CI]

b. median (range)

CAB 30 mg (800M) = CAB 30 mg current formulation, reference

CAB 30 mg (500M) = CAB 30 mg new formulation 3, 500 mg micronized

CAB 30 mg (500U) = CAB 30 mg new formulation 4, 500 mg unmicronized

CAB 30 mg (650M) = CAB 30 mg new formulation 5, 650 mg micronized

CAB 30 mg (650U) = CAB 30 mg new formulation 6, 650 mg unmicronized

Plasma CAB PK Treatment Comparison

Plasma PK Parameter	Ratio of GLS Means (90% CI)			
	CAB30mg (500M) vs. CAB30mg (800M) (N=18)	CAB30mg (500U) vs. CAB30mg (800M) (N=18)	CAB30mg (650M) vs. CAB30mg (800M) (N=18)	CAB30mg (650U) vs. CAB30mg (800M) (N=18)
AUC(0-∞) (hr*µg/mL)	1.03 [0.931, 1.15]	0.809 [0.729, 0.897]	0.908 [0.793, 1.040]	0.747 [0.653, 0.855]
AUC(0-t) (hr*µg/mL)	1.04 [0.934, 1.15]	0.814 [0.735, 0.903]	0.91 [0.796, 1.04]	0.749 [0.655, 0.856]
C _{max} (µg/mL)	1.03 [0.918, 1.15]	0.791 [0.708, 0.884]	0.905 [0.781, 1.05]	0.747 [0.644, 0.866]
C ₂₄ (µg/mL)	1.04 [0.937, 1.16]	0.823 [0.739, 0.917]	0.908 [0.762, 1.08]	0.68 [0.571, 0.809]
t _{1/2} (hr)	0.983 [0.931, 1.040]	0.942 [0.892, 0.995]	0.970 [0.938, 1.00]	0.984 [0.951, 1.02]

M=micronized, U=unmicronized

CAB 30 mg (800M) = CAB 30 mg current formulation, reference

CAB 30 mg (500M) = CAB 30 mg new formulation 3, 500 mg micronized

CAB 30 mg (500U) = CAB 30 mg new formulation 4, 500 mg unmicronized

CAB 30 mg (650M) = CAB 30 mg new formulation 5, 650 mg micronized

CAB 30 mg (650U) = CAB 30 mg new formulation 6, 650 mg unmicronized

The 500 mg micronized formulation was bioequivalent to the reference formulation. Exposures following the 650 mg micronized formulation were reduced 9% relative to the reference formulation. Exposures following the 500 mg and 650 mg unmicronized formulations were reduced 18 - 21% and 25 - 32%, respectively, relative to the reference formulation. The apparent terminal phase t_{1/2} was similar between treatments, suggesting that differences in exposure for the test formulations resulted from differences in absorption rather than in elimination. The micronized test formulation with a core weight of 500 mg was bioequivalent to the reference formulation.

In summary, both test formulations made with micronized drug substance met the preestablished acceptance criteria. Neither of the test formulations made with unmicronized drug substance met the acceptance criteria. Since a smaller tablet is desirable for ease of administration, the tablet

formulation with the core tablet weight of 500 mg, utilizing micronized GSK1265744B drug substance was selected for progression into phase 3 studies.

21. Safety results

There were no deaths, no serious adverse events (SAEs), and no significant adverse events (AEs) reported in the study. All AEs were mild in intensity (Grade 1). None of the AEs were related to the investigational product. No subjects were withdrawn due to an AE. An overview of AEs is presented in the table below.

Overall Summary of All Subjects with Adverse Events (Safety Population):

Preferred Term	A: CAB 30 mg (800M) N=36	B: CAB 30 mg (500M) N=19	C: CAB 30 mg (500U) N=18	D: CAB 30 mg (650M) N=18	E: CAB 30 mg (650U) N=18	Overall N=37
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE	4 (11)	3 (16)	3 (17)	1 (6)	0	9 (24)
Any AE related to investigational product	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	0	1 (5)	0	1 (6)	0	2 (5)
Otitis media	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
Viral infection	0	1 (5)	0	0	0	1 (3)
Headache	1 (3)	1 (5)	0	0	0	1 (3)
Paraesthesia	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
Tympanic membrane hyperaemia	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
Eyelid oedema	0	0	1 (6)	0	0	1 (3)
Vessel puncture site pain	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
Neutrophil count decreased	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
Decreased appetite	0	0	1 (6)	0	0	1 (3)
Dermatitis	0	0	1 (6)	0	0	1 (3)
Haematoma	0	1 (5)	0	0	0	1 (3)

M=micronized, U=unmicronized

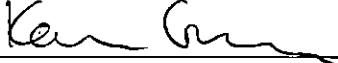
CAB 30 mg (800M) = CAB 30 mg current formulation, reference

CAB 30 mg (500M) = CAB 30 mg new formulation 3, 500 mg micronized

CAB 30 mg (500U) = CAB 30 mg new formulation 4, 500 mg unmicronized

CAB 30 mg (650M) = CAB 30 mg new formulation 5, 650 mg micronized

CAB 30 mg (650U) = CAB 30 mg new formulation 6, 650 mg unmicronized

	<p>No consistent, treatment-related or clinically significant changes in hematology, or clinical chemistry results were observed during this study. No clinical meaningful change over time was observed in vital signs. One subject had 2 episodes of bradycardia, which were not reported as AEs and was not considered clinically significant by the Investigator. There were no clinically significant ECG abnormalities observed in the study.</p>
22. Conclusion (summary)	<ul style="list-style-type: none"> • The test formulation with a core weight of 500 mg utilizing micronized drug substance was bioequivalent to the reference formulation and was selected for progression into Phase 3 studies. • CAB was well tolerated following single dose administration of all 4 new formulations and the reference formulation. • There were no deaths or SAEs. No subjects were withdrawn due to an AE. • All AEs were mild (Grade 1) in intensity. None of AEs were related to the investigational product.
Applicant (registration certificate holder)	<p style="text-align: center;"></p> <p>(signature)</p> <p>Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare</p>

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }

Звіт про клінічне випробування - 2
Дослідження ID-201741

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
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	Одноцентрове, рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження фази I для оцінки відносної біодоступності препаратів-кандидатів III фази у формі таблеток у здорових дорослих суб'єктів, дослідження 201741
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період клінічного випробування	з [10 березня 2015] – [05 червня 2015]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 36 Фактично: 37
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні: • Оцінити відносну біодоступність 4 нових форм таблеток каботегравіру (СAB) 30 мг натрієвої солі (2 мікронізовані та 2 немікронізовані) порівняно з таблеткою поточної форми натрієвої солі натцесерце.

Вторинні:

- Оцінити відносну біодоступність 4 нових форм таблеток натрієвої солі САВ 30 мг (2 мікронізовані та 2 немікронізовані) порівняно з таблеткою поточної форми натрієвої солі натщесерце.
- Оцінити безпеку та переносимість САВ, що вводиться у вигляді разової дози 30 мг кандидатів у фазі ІІІ та поточного препарату натрієвої солі натщесерце.

1.1. Дизайн клінічного випробування

Це було одноцентрове, рандомізоване, відкрите, двокогортне, тристороннє перехресне дослідження за участю здорових дорослих добровольців для оцінки пероральної біодоступності 4 нових препаратів САВ порівняно з референтною таблеткою натрієвої солі САВ з масою ядра 800 мг, що використовувалася в дослідженнях фази 2b. Тридцять шість суб'єктів були рандомізовані в одну з 6 послідовностей у кожній з 2 когорт; суб'єкти в когорті 1 (n=18) отримували поточний референтний препарат (маса ядра таблетки 800 мг), препарат з масою ядра таблетки 500 мг з мікронізованим активним фармацевтичним інгредієнтом (API) та немікронізованим API, а суб'єкти в когорті 2 (n=18) отримували поточний референтний препарат, препарат з масою ядра таблетки 650 мг з мікронізованим API і немікронізованим API.

Когорта	Учасники	30-денний період скринінгу	Періоди лікування					Подальше спостереження
Когорта 1	N =18		Період 1	Вимивання Щонайменше 14 днів	Період 2	Вимивання Щонайменше 14 днів	Період 3	14 днів після останньої дози
Когорта 2	N =18							

Когорта 1/Послідовності 1-6

Лікування А = САВ 30 мг, поточна формація, референтна

Лікування В = САВ 30 мг нова рецептура 500М, маса ядра таблетки 500 мг мікронізована лікарська речовина

Лікування С = САВ 30 мг нова рецептура 500U, маса ядра таблетки 500 мг немікронізована лікарська речовина

Когорта 2/Послідовності 7-12

Лікування А = САВ 30 мг, поточна формація, референтна

Лікування D = САВ 30 мг нова рецептура 650М, маса ядра таблетки 650 мг, мікронізована лікарська речовина

Лікування E = САВ 30 мг нова рецептура 650U, маса ядра таблетки, 500 мг немікронізована лікарська речовина

Суб'єкти проходили скринінговий візит протягом 30 днів після прийому першої дози досліджуваного препарату, 3 періодів лікування та періоду спостереження. Всі

	<p>препарати вводили у вигляді одноразової дози 30 мг САВ натщесерце з подальшим 14-денним вимиванням.</p> <p>Участь у цьому дослідженні тривала 12 тижнів (наприклад, 30-денний скринінговий період, 3 періоди лікування, 14-денне промивання між дозами, 7-14-денний період спостереження).</p>
12. Основні критерії включення	У дослідженні брали участь здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років включно, з масою тіла ≥ 50 кг та індексом маси тіла (ІМТ) у межах 18,5-31,0 кг/м ² (включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> • САВ 500М, мікронізована таблетка, вкрита плівковою оболонкою, вагою 515 мг, дозування 30 мг, для перорального застосування. • САВ 500U, немікронізована таблетка, вкрита плівковою оболонкою, вагою 515 мг, дозування 30 мг, для перорального застосування. • САВ 650М, мікронізована таблетка, вкрита плівковою оболонкою, вагою 670 мг, дозування 30 мг, для перорального застосування. • САВ 650U, немікронізована таблетка, вкрита плівковою оболонкою, вагою 670 мг, дозування 30 мг, для перорального застосування.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	САВ натрію (референт), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, вагою 824 мг, дозування 30 мг, для перорального застосування.
15. Супутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозі ≤ 2 г/добу було дозволено застосовувати в будь-який час протягом дослідження. Інші супутні лікарські засоби розглядалися в кожному конкретному випадку дослідником після консультації з GSK Medical Monitor (за необхідності).
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p>Первинна кінцева точка РК включала площу під кривою «концентрація-час» у плазмі крові від нуля (до дози), екстрапольовану до нескінченного часу ($AUC[0-\infty]$), площу під кривою "концентрація-час" від нуля (до дози) до останнього часу кількісно вимірюваної концентрації у суб'єкта при всіх видах лікування ($AUC [0-t]$), максимальну спостережувану концентрацію (C_{max}) та концентрацію через 24 години після прийому дози (C_{24}).</p> <p>Вторинна кінцева точка РК включала кінцевий період напіввиведення САВ з плазми ($t_{1/2}$), час затримки до спостереження концентрації препарату в зразку матриці (t_{lag}), час досягнення C_{max} (t_{max}), відсоток $AUC(0-\infty)$, отриманий шляхом екстраполяції ($\%AUC_{ex}$), площу під кривою "концентрація-час" від нуля до 72 годин після прийому дози ($AUC [0-72]$), час останньої вимірюваної концентрації (t_{last}) та уявний кліренс</p>

	після перорального прийому (CL/F).																																			
17. Критерії оцінки безпеки	Параметри безпеки та переносимості включали небажані явища, супутній прийом ліків, клінічні лабораторні аналізи, електрокардіограму (ЕКГ) та оцінку життєво важливих показників.																																			
18. Статистичні методи	<p>Не вивчалась жодна формальна гіпотеза.</p> <p>Аналіз безпеки:</p> <p>Дані з безпеки були представлені в табличному та/або графічному форматі та узагальнені в описовій формі відповідно до стандартів Інтегрованої бібліотеки стандартів даних GSK (IDSL).</p> <p>Фармакокінетичні аналізи:</p> <p>Концентраційно-часові дані САВ у плазмі крові аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin (Phoenix) 6.3. Розрахунки базувалися на фактичному часі вибірки, зафіксованому під час дослідження. На основі даних залежності «концентрація-час» у плазмі крові визначали такі фармакокінетичні параметри, наскільки це дозволяли дані: площа під кривою "концентрація-час" у плазмі крові [AUC(0-∞), AUC(0-72) та AUC(0- t)], C_{max}, C₂₄, уявний t_{1/2}, t_{lag}, час до C_{max} (t_{max}), %AUC_{ex}, t_{last} та CL/F.</p>																																			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Загалом у дослідженні взяли участь 37 осіб, 36 з яких завершили всі періоди лікування, а один учасник вийшов з дослідження достроково. Більшість респондентів були афроамериканського походження / африканського походження (54%), а не іспаномовними / латиноамериканцями (95%) і чоловіками (73%). Середній вік становив 32,4 року (SD: 9,62; діапазон: Від 19 до 57 років).</p> <p>Демографічні показники:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">Диспозиція суб'єктів та демографічні показники</th> </tr> <tr> <th>Кількість учасників</th> <th>САВ 30 мг (800M)</th> <th>САВ 30 мг (500M)</th> <th>САВ 30 мг (500U)</th> <th>САВ 30 мг (650M)</th> <th>САВ 30 мг (650U)</th> <th>Загалом</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість запланованих учасників [N]</td> <td>36</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Кількість рандомізованих учасників [N]</td> <td>36</td> <td>19</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>18</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>Кількість суб'єктів, включених до популяції «Всі суб'єкти»</td> <td>36 (100)</td> <td>19 (100)</td> <td>18 (100)</td> <td>18 (100)</td> <td>18 (100)</td> <td>37 (100)</td> </tr> </tbody> </table>	Диспозиція суб'єктів та демографічні показники							Кількість учасників	САВ 30 мг (800M)	САВ 30 мг (500M)	САВ 30 мг (500U)	САВ 30 мг (650M)	САВ 30 мг (650U)	Загалом	Кількість запланованих учасників [N]	36	18	18	18	18	36	Кількість рандомізованих учасників [N]	36	19	18	18	18	37	Кількість суб'єктів, включених до популяції «Всі суб'єкти»	36 (100)	19 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	37 (100)
Диспозиція суб'єктів та демографічні показники																																				
Кількість учасників	САВ 30 мг (800M)	САВ 30 мг (500M)	САВ 30 мг (500U)	САВ 30 мг (650M)	САВ 30 мг (650U)	Загалом																														
Кількість запланованих учасників [N]	36	18	18	18	18	36																														
Кількість рандомізованих учасників [N]	36	19	18	18	18	37																														
Кількість суб'єктів, включених до популяції «Всі суб'єкти»	36 (100)	19 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	37 (100)																														

(безпека)» [n (%)]						
Кількість осіб, включених до популяції концентрації РК [n (%)]	36 (100)	19 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	37 (100)
Кількість досліджуваних, включених до популяції РК Параметр [n (%)]	36 (100)	19 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	37 (100)
Кількість суб'єктів, включених до загальної популяції РК [n (%)]	36 (100)	18 (95)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	36 (97)
Кількість тем, завершених відповідно до плану [n (%)]	36 (100)	18 (95)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	36 (97)
Кількість досліджуваних, які відмовилися від участі (будь-яка причина) [n (%)]	0	1(5)	0	0	0	1 (3)
Причини відмови від участі у дослідженні [n (%)]						
Інше - не виконано критерії прийнятності	0	1 (5)	0	0	0	1 (3)

Диспозиція суб'єктів та демографічні показники

Демографічні дані	СAB 30 мг (800M) N =36	СAB 30 мг (500M) N =19	СAB 30 мг (500U) N =18	СAB 30 мг (650M) N =18	СAB 30 мг (650U) N =18	Загалом N =37
Вік у роках [Середнє значення (SD)]	32,0 (9,43)	31,6 (10,09)	30,8 (9,65)	33,2 (9,32)	33,2 (9,32)	32,4 (9,62)
Стать [n (%)]						
Жіноча	9 (25)	8 (42)	7 (39)	2 (11)	2 (11)	10 (27)
Чоловіча	27 (75)	11 (58)	11(61)	16(89)	16(89)	27 (73)
ВМІ (кг/м ²) [Середнє значення (SD)]	26,08 (3,279)	25,75 (2,785)	25,68 (2,851)	26,48 (3,697)	26,48 (3,697)	26,10 (3,236)
Зріст (см) [Середнє значення (SD)]	174,39 (8,816)	172,36 (9,361)	172,64 (9,550)	176,14 (7,896)	176,14 (7,896)	174,20 (8,771)
Маса тіла (кг) [Середнє значення (SD)]	79,46 (12,471)	76,66 (11,726)	76,74 (12,061)	82,18 (12,610)	82,18 (12,610)	79,35 (12,315)
Етнічна приналежність [n (%)]						
Латиноамериканці або латиноамериканці	2 (6)	1 (5)	1 (6)	1 (6)	1 (6)	2 (5)
Не іспаномовні чи латиноамериканці	34 (94)	18(95)	17(94)	17(94)	17(94)	35 (95)
Раса [n (%)]						
Афро-американського/африкан	20 (56)	7(37)	7(39)	13(72)	13(72)	20 (54)

ського походження						
Білошкірі - Білошкірі/європейського походження	16 (44)	12 (63)	11 (61)	5 (28)	5 (28)	17 (46)

M=мікронізований, U=немікронізований

САВ 30 мг (800M) = САВ 30 мг поточна рецептура, референс

САВ 30 мг (500M) = САВ 30 мг нова формула 3,500 мг мікронізована

САВ 30 мг (500 OD) = САВ 30 мг новий склад 4 500 мг немікронізований

САВ 30 мг (650M) = САВ 30 мг нова формула 5,650 мг мікронізована

САВ 30 мг (650 OD) = САВ 30 мг новий склад 6,650 мг немікронізований

20. Результати ефективності

Резюме окремих фармакокінетичних параметрів САВ у плазмі крові після прийому одноразової дози

Лікування	AUC(0-∞) (год*мкг/мл)	AUC(0-t) (год*мкг/мл)	C _{max} (мкг/мл)	C ₂₄ (мкг/мл)	t _{max} ^b (год)	t _{1/2} (год)
A: Когорта1: САВ30мг (800M) (n=18)	131 (33) [112 154]	124 (30) [107,143]	3,35 (24) [2,98 3,76]	1,51 (25) [1,34, 1,71]	2,01 (0,5 -6,0)	39,1 (23) [34,9, 43,8]
B: Когорта1: САВ30мг (500M) (n=18)	135 (26) [119 154]	128 (24) [114 144]	3,43 (21) [3,10 3,80]	1,58 (20) [1,43, 1,74]	3,00 (1,0-4,0)	38,4 (24) [34,3, 43,2]
C: Когорта1: САВ30mg (500U) (n=18)	106 (27) [92,7, 121]	101 (27) [88,5, 115]	2,65 (29) [2,30 3,05]	1,24 (26) [1,10, 1,41]	2,00 (1,0-4,0)	36,8 (23) [32,9, 41,3]
A: Cohort2: САВ30мг (800M) (n=18)	142 (25) [126 160]	135 (25)[120 152]	3,48 (29) [3,01, 4,01]	1,65 (26) [1,45, 1,87]	2,01 (0,5 - 6,0)	38,6 (12) [36,4, 40,9]
D: Cohort2: САВ30мг (650M) (n=18)	129 (26) [113 147]	123 (26) [108, 140]	3,15 (27) [2,76 3,59]	1,49 (27) [1,31, 1,71]	2,01 (0,5-6,0)	37,4 (14) [35,0, 40,1]
E: Cohort2: САВ30мг (650U) (n=18)	106 (33) [90,4, 125]	101 (33) [86,1, 119]	2,60 (36) [2,19 3,09]	1,12 (49) [0,89, 1,41]	2,00 (0,5-4,0)	38,0 {14) [35,4, 40,7]
A: Комбінований: САВ30мг (800M) (n=36)	137 (29) [124 150]	129 (27) [118 142]	3,41 (26) [3,13 3,72]	1,58 (26) [1,45 1,72]	2,01 (0,5-6,0)	38,9(38, 9)[36,6, 41,3]

a. середнє геометричне (%CV_b) [95% CI]

b. Медіана (діапазон)

СAB 30 мг (800M) = СAB 30 мг поточна рецептура, референс

СAB 30 мг (500M) = СAB 30 мг нова формула 3,500 мг мікронізована

СAB 30 мг (500 U) = СAB 30 мг новий склад 4, 500 мг немікронізований

СAB 30 мг (650M) = СAB 30 мг нова формула 5,650 мг мікронізована

СAB 30 мг (650 U) = СAB 30 мг новий склад 6,650 мг немікронізований

Порівняння лікування плазмою СAB РК

Плазма РК Параметр	Співвідношення середніх значень узагальненим методом найменших квадратів (90 % CI)			
	СAB30мг (500M) проти СAB30мг (800M) (N=18)	СAB30мг (500U) проти СAB30мг (800M) (N=18)	СAB30мг (650M) проти СAB30мг (800M) (N=18)	СAB30мг (650U) проти СAB30мг (800M) (N=18)
AUC(0-∞) (год*мкг/мл)	1,03 [0,931,1, 15]	0,809 [0,729,0, 897]	0,908 [0,793,1, 040]	0,747 [0,653,0, 855]
AUC(0-t) (год*мкг/мл)	1,04 [0,934,1, 15]	0,814 [0,735,0, 903]	0,91 [0,796,1, 04]	0,749 [0,655,0, 856]
Сmax (мкг/мл)	1,03 [0,918,1, 15]	0,791 [0,708 0,884]	0,905 [0,781,1, 05]	0,747 [0,644,0, 866]
С24 (мкг/мл)	1,04 [0,937,1, 6]	0,823 [0,739,0, 917]	0,908 [0,762,1, 08]	0,68 [0,571,0, 809]
t1/2 (год)	0,983 [0,931,1, 040]	0,942 [0,892,0, 995]	0,970 [0,938,1, 00]	0,984 [0,951,1, 02]

M=мікронізований, U=немікронізований

СAB 30 мг (800M) = СAB 30 мг поточна рецептура, референс

СAB 30 мг (500M) = СAB 30 мг нова формула 3,500 мг мікронізована

СAB 30 мг (500 U) = СAB 30 мг новий склад 4, 500 мг немікронізований

СAB 30 мг (650M) = СAB 30 мг нова формула 5,650 мг мікронізована

СAB 30 мг (650 U) = СAB 30 мг новий склад 6,650 мг немікронізований

Мікронізований препарат 500 мг був біоеквівалентним референтному препарату. Експозиція після застосування мікронізованої форми 650 мг була знижена на 9% порівняно з референтною формою. Експозиції після застосування немікронізованих препаратів 500 мг та 650 мг були знижені на 18-21% та 25-32%, відповідно, порівняно з референтним препаратом. Очевидна термінальна фаза t1/2 була подібною між препаратами, що свідчить про те, що відмінності в експозиції для досліджуваних препаратів зумовлені відмінностями в всмоктуванні, а не в елімінації. Мікронізований

тестовий препарат з масою ядра 500 мг був біоеквівалентним референтному препарату.

Таким чином, обидва тестових препарати, виготовлені з мікронізованою лікарською речовиною, відповідали попередньо встановленим критеріям прийнятності. Жоден з тестових препаратів, виготовлених з немікронізованою лікарською речовиною, не відповідав критеріям прийнятності. Оскільки для зручності застосування бажано мати меншу таблетку, для переходу до фази 3 дослідження було обрано препарат з масою ядра 500 мг, що містить мікронізовану субстанцію GSK1265744B.

21. Результати безпеки

У дослідженні не було зареєстровано жодного випадку смерті, жодного серйозного побічного явища (СПЯ) та жодної значної побічної реакції (ПР). Усі ПР були слабкими за інтенсивністю (клас I). Жодна з ПР не була пов'язана з досліджуваним продуктом. Жодного досліджуваного не було вилучено через ПР. Огляд ПР представлено в таблиці нижче.

Загальний підсумок щодо всіх суб'єктів з побічними явищами (безпечна популяція):

Бажаний термін	A: CAB 30 мг (800M) N =36	B: CAB 30 мг (500M) N =19	C: CAB 30 мг (500U) N =18	D: CAB 30 мг (650M) N =18	E: CAB 30 мг (650U) N =18	Загалом N =37
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Будь-яка ПР	4 (11)	3 (16)	3 (17)	1 (6)	0	9 (24)
Будь-яка ПР, пов'язана з досліджуваним продуктом	0	0	0	0	0	0
Інфекція верхніх дихальних шляхів	0	1 (5)	0	1 (6)	0	2 (5)
Середній отит	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
Вірусна інфекція	0	1 (5)	0	0	0	1 (3)
Головний біль	1 (3)	1 (5)	0	0	0	1 (3)
Парестезія	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
Гіперемія барабанної перетинки	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
Набряк повік	0	0	1 (6)	0	0	1 (3)
Біль у місці пункції судин	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
Зменшення кількості нейтрофілів	1 (3)	0	0	0	0	1 (3)
Зниження апетиту	0	0	1 (6)	0	0	1 (3)
Дерматит	0	0	1 (6)	0	0	1 (3)
Гематома	0	1 (5)	0	0	0	1 (3)

M=мікронізований, U=немікронізований

	<p>SAB 30 мг (800M) = SAB 30 мг поточна рецептура, референс SAB 30 мг (500M) = SAB 30 мг нова формула 3,500 мг мікронізована SAB 30 мг (500 U) = SAB 30 мг новий склад 4, 500 мг немікронізований SAB 30 мг (650M) = SAB 30 мг нова формула 5,650 мг мікронізована SAB 30 мг (650 U) = SAB 30 мг новий склад 6,650 мг немікронізований</p> <p>Під час цього дослідження не спостерігалось стійких, пов'язаних з лікуванням або клінічно значущих змін у гематологічних або клініко-хімічних показниках. Клінічно значущих змін у життєво важливих показниках з плином часу не спостерігалось. В одного суб'єкта було 2 епізоди брадикардії, які не були зареєстровані як ПР і не вважалися дослідником клінічно значущими. У дослідженні не спостерігалось клінічно значущих відхилень на ЕКГ.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Тестовий препарат з масою ядра 500 мг з використанням мікронізованої лікарської речовини виявився біоеквівалентним референтному препарату і був відібраний для переходу до фази 3 досліджень. • SAB добре переносився після одноразового прийому всіх 4 нових препаратів та референтного препарату. • Жодних смертельних випадків або випадків ПР виявлено не було. Жодного досліджуваного не було вилучено через ПР. • Усі ПР були легкими (1 клас) за інтенсивністю. Жодна з ПР не була пов'язана з досліджуваним продуктом.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p>Карен Грейнджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 3
Study ID- LAI116585

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓ yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Single-Center, Randomized, Open-Label, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of New Formulations of GSK1265744 in Healthy Adult Subjects, Study LAI116585.
6. Phase of clinical trial	Phase 1
7. Period of clinical trial	from [29August2012] – [05November2012]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 18 actual: 18
10. Main purpose and secondary objectives of CT	<p>Primary:</p> <p>To evaluate the relative bioavailability of 2 new GSK1265744 30 mg free acid capsule formulations compared to a tablet of the current sodium salt formulation in the fasted state.</p>

Secondary:

To assess the safety and tolerability of GSK1265744 administered as a single 30 mg dose of the current sodium salt formulation in the fasted state and 2 new free acid formulations.

11. Clinical trial design

This was a single-center, randomized, open-label, balanced, 3 way crossover study in healthy adult subjects to assess the relative bioavailability of 2 new free acid oral formulations of GSK1265744 30 mg compared to the current GSK1265744 30 mg sodium salt formulation. Subjects had a screening visit within 30 days prior to the first dose of study drug, 3 treatment periods containing a single dose of study drug, followed by 24hr of serial PK collection. Subjects checked out of the unit on Day 2 after the 24-hour assessments have been collected and would return to the study unit for the Day 3 (48hr), Day 4 (72hr), Day 6 (120hr), and Day 8 (168hr) pharmacokinetic (PK) collections. Study periods were separated by a washout of at least 14 days between doses.

12. Main inclusion criteria

Male or female subjects between 18 and 64 years of age inclusive, at the time of signing the informed consent, body weight ≥ 50 kg for men and ≥ 45 kg for women and body mass index (BMI) within the range 18.5-31.0 kg/m² (inclusive) were included in the study.

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength

Treatment	Drug	Dose/Form/Route	Frequency/Duration	Batch Number
A	GSK1265744B sodium (Na) salt as current Formulation	30 mg/Tablet/Oral	Once	122364904
B	GSK1265744 free acid nanomilled formulation	30 mg/Capsule/Oral	Once	122366919
C	GSK1265744 free acid micronized formulation	30 mg/Capsule/Oral	Once	122366522

14. Reference product, dose, mode of administration and strength	NA
15. Concomitant therapy	Permitted medication: Acetaminophen at doses of ≤ 2 grams/day was permitted. Other concomitant medication may be considered on a case by case basis by the GSK Medical Monitor.
16. Criteria for evaluation efficacy/PK	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma GSK1265744 AUC(0-∞), AUC(0-t), and Cmax. <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma GSK1265744 C24, t$\frac{1}{2}$, tlag, tmax, %AUCex, and CL/F.
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events, concurrent medication, clinical laboratory screens, ECG, and vital signs assessments.
18. Statistical methods	<p>This study was designed to estimate the bioavailability of 2 new free acid formulations of GSK1265744 30 mg relative to current GSK1265744 30 mg sodium salt formulation. No formal hypothesis was tested. For each primary PK endpoint, point estimates and corresponding 90% confidence intervals were constructed for the ratio of the geometric mean of the test treatment to the geometric mean of the reference treatment, $\mu(\text{test})/\mu(\text{reference})$.</p> <p>Plasma GSK1265744 concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods with WinNonlin Professional 5.2 or higher. Calculations were based on the actual sampling times recorded during the study. From the plasma concentration-time data, the following PK parameters were determined, as data permit: maximum observed plasma concentration (Cmax), time to Cmax (tmax), area under the plasma concentration-time curve [AUC(0-t) and AUC(0-∞)], and apparent terminal phase half-life (t1/2), also apparent clearance (CL/F) PK data was presented in graphical and/or tabular form and were summarized descriptively.</p>

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Demographics:

Number of Subjects	Overall
Number of subjects planned, N:	18
Number of subjects randomized, N:	18
Number of subjects included in All subjects (safety) population, n (%):	18 (100)
Number of subjects included in PK population, n (%):	18 (100)
Number of subjects completed as planned, n (%):	18 (100)
Number of subjects withdrawn (any reason), n (%):	0
Number of subjects withdrawn for SAE, n (%):	0
Number of subjects withdrawn for AE, n (%):	0
Demographics	Overall
Age in Years, Mean (SD)	36.7 (12.52)
Sex, n (%)	
Female:	8 (44)
Male:	10 (56)
BMI (kg/m ²), Mean (SD)	25.16 (2.387)
Height (cm), Mean (SD)	167.83 (7.189)
Weight (kg), Mean (SD)	71.06 (9.835)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino:	3 (17)
Not Hispanic or Latino:	15 (83)
Race, n (%)	
African American/African Heritage	6 (33)
American Indian or Alaskan Native	1 (6)
White – White/Caucasian/European Heritage	11 (61)

SAE=Serious Adverse Event, SD = Standard Deviation

20. Pharmacokinetic results

The results of the statistical comparison of plasma PK parameters of all analytes are presented in the tables below:

Summary of Selected Plasma GSK1265744 Pharmacokinetic Parameters Following Single Dose Administration¹

Treatment	AUC(0-∞) (µg.h/mL)	AUC(0-t) (µg.h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ² (h)	C ₂₄ (µg/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/hr)
Na Salt (n=18)	174 [153, 196] (25)	163 [145, 183] (24)	4.24 [3.86, 4.67] (19)	2.00 (1.0-4.0)	1.98 [1.78, 2.21] (22)	39.9 [36.1, 44.2] (21)	0.17 [0.15, 0.20] (25)
FA nanomilled (n=18)	152 [137, 170] (22)	142 [129, 157] (20)	3.43 [3.08, 3.81] (21)	3.00 (1.0-6.0)	1.72 [1.56, 1.90] (20)	41.4 [37.9, 45.2] (18)	0.20 [0.18, 0.22] (22)
FA Micronized (n=18)	89.4 [77.5, 103] (29)	82.9 [72.7, 94.7] (27)	1.96 [1.71, 2.24] (28)	3.00 (2.0-4.0)	0.99 [0.87, 1.13] (27)	42.8 [38.2, 48.0] (23)	0.34 [0.29, 0.39] (29)

¹ geometric mean [95% CI] (CV%)

² median (range)

Plasma GSK1265744 PK Treatment Comparison

Plasma PK Parameter	Ratio of GLS Means (90% CI)	
	FA nanomilled vs Na Salt	FA Micronized vs Na Salt
AUC(0-∞)	0.877 [0.778, 0.989]	0.515 [0.457, 0.581]
AUC(0-t)	0.872 [0.774, 0.983]	0.509 [0.451, 0.573]
C ₂₄	0.867 [0.771, 0.975]	0.498 [0.443, 0.560]
C _{max}	0.807 [0.719, 0.906]	0.461 [0.410, 0.517]
t _{1/2}	1.04 [0.997, 1.08]	1.07 [1.03, 1.12]
CL/F	1.14 [1.01, 1.29]	1.94 [1.72, 2.19]

21. Safety results

Overall the study medications were generally well tolerated in healthy subjects in this study. Four subjects reported adverse events (AEs) and all AEs were mild (Grade 1) in intensity. There were no drug related adverse events reported. No other clinically significant changes in clinical laboratory values, or vital signs were observed during the study. Four subjects had electrocardiogram (ECG) values with abnormalities of potential clinical concern, however none of the 12-lead ECG

abnormalities were noted by the investigator to be of clinical significance.

Summary of All Adverse Events by Treatment (Safety Population)

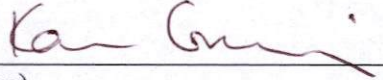
Preferred Term	Number (%) of Subjects
	Overall (N=18)
Any event	4 (22)
Upper respiratory tract infection	1 (6)
Vaginitis bacterial	1 (6)
Vulvovaginitis trichomonal	1 (6)
Contusion	1 (6)
Headache	1 (6)
Oropharyngeal pain	1 (6)
Alopecia	1 (6)

22. Conclusion (summary)

- Plasma GSK1265744 AUC and Cmax following the free acid nanomilled formulation administration were approximately 12% and 19% lower than those following the administration of current sodium salt tablet formulation.
- Plasma GSK1265744 AUC and Cmax following the free acid micronized formulation administration were approximately 48% and 54% lower than those following the administration of current sodium salt tablet formulation.
- GSK1265744 was well tolerated following single dose administration for all 3 formulations

Applicant (registration certificate holder)

(signature)


Karen Grainger
VP, Head of Regulatory Affairs
ViiV Healthcare

Звіт про клінічне випробування - 3
Код дослідження - LA116585

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПРЕТЮД, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг
2. Заявник	ВііВ Хелскер ЮК Лімітед
3. Виробник	Виробництво нерозфасованого продукту, контроль якості готового продукту Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, що веде діяльність як Глаксо Веллком Оперейшнс / Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Прайорі Стріт, Веа, SG12 0DJ / Priory Street, Ware, SG12 0DJ Велика Британія Первинне та вторинне пакування, контроль якості готового продукту, випуск серії Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос / Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos Іспанія
4. Проведені дослідження:	✓ так ні, якщо ні, обґрунтуйте
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	Одноцентрове, рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження для оцінки відносної біодоступності нових форм препарату GSK1265744 у здорових дорослих суб'єктів, дослідження LA116585.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	з [29 серпня 2012] – [05 листопада 2012]
8. Країни, в яких проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	18 фактична кількість суб'єктів дослідження: 18
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні: Оцінити відносну біодоступність 2 нових форм капсул GSK1265744 по 30 мг вільної кислоти порівняно з таблеткою поточної форми натрієвої солі натщесерце. Вторинні: Оцінити безпеку та переносимість препарату GSK1265744, що вводився у вигляді

	одноразової дози 30 мг поточного препарату натрієвої солі натщесерце та 2 нових препаратів вільної кислоти.				
11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове, рандомізоване, відкрите, збалансоване, 3-стороннє перехресне дослідження за участю здорових дорослих добровольців для оцінки відносної біодоступності 2 нових пероральних форм вільної кислоти GSK1265744 30 мг у порівнянні з поточною формою натрієвої солі GSK1265744 30 мг. Суб'єкти проходили скринінговий візит протягом 30 днів до прийому першої дози досліджуваного препарату, 3 періоди лікування, що містили одну дозу досліджуваного препарату, після чого проводився 24-годинний серійний збір РК. Суб'єкти виписуються з відділення на 2-й день після збору 24-годинних оцінок і повертаються до відділення для збору фармакокінетичних показників на 3-й день (48 годин), 4-й день (72 години), 6-й день (120 годин) і 8-й день (168 годин). Періоди дослідження були розділені перервою між дозами щонайменше 14 днів.				
12. Основні критерії включення	У дослідження включалися суб'єкти чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 64 років включно на момент підписання інформованої згоди, з масою тіла ≥ 50 кг для чоловіків і ≥ 45 кг для жінок та індексом маси тіла (ІМТ) в діапазоні 18,5-31,0 кг/м ² (включно).				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікування	Лікарський засіб	Доза/форма/спосіб застосування	Частота/Тривалість	Номер серії
	A	GSK1265744B натрієва сіль (Na) як поточна рецептура	30 мг/таблетки/ перорально	1 раз	122364904
	8	GSK1265744 нанорозмірний препарат вільної кислоти	30 мг/капсули/ перорально	1 раз	122366919
	C	GSK1265744 мікронізований препарат вільної кислоти	30 мг/капсули/ перорально	1 раз	122366522
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/Д				
15. Сулутня терапія	Дозволені препарати: Ацетамінофен у дозах ≤ 2 грамів на добу був дозволений. Інші				

	супутні препарати можуть розглядатися в індивідуальному порядку Медичним монітором GSK.							
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювалася в цьому дослідженні.</p> <p>Первинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> Плазма GSK1265744 AUC(0-∞), AUC(0-t) і C_{max}. <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> Плазма GSK1265744 C₂₄, t_{1/2}, t_{lag}, t_{max}, %AUC_{ex} і CL/F. 							
17. Критерії оцінки безпеки	Параметри безпеки та переносимості, включаючи побічні явища, супутній прийом ліків, клінічні лабораторні скринінги, ЕКГ та оцінку життєво важливих показників.							
18. Статистичні методи	<p>Це дослідження було розроблено для оцінки біодоступності 2 нових препаратів вільної кислоти GSK1265744 30 мг порівняно з існуючим препаратом натрієвої солі GSK1265744 30 мг. Не вивчалась жодна формальна гіпотеза. Для кожної первинної кінцевої точки РК були побудовані точкові оцінки та відповідні 90% довірчі інтервали для відношення середнього геометричного значення досліджуваного лікування до середнього геометричного значення референтного лікування, $\mu(\text{досліджуване})/\mu(\text{референтне})$.</p> <p>Дані про концентрацію-час плазми GSK1265744 аналізували некомпартментними методами за допомогою програми WinNonlin Professional 5.2 або новішої версії. Розрахунки базувалися на фактичному часі вибірки, зафіксованому під час дослідження. На основі даних концентрація-час у плазмі крові визначали такі параметри РК, наскільки це дозволяли дані: максимальна спостережувана концентрація у плазмі крові (C_{max}), час до C_{max} (t_{max}), площа під кривою концентрація-час у плазмі крові [AUC(0-t) та AUC(0-∞)] та уявний період напіввиведення з термінальної фази (t_{1/2}), а також уявний кліренс (CL/F) Дані РК були представлені у графічній та/або табличній формі та узагальнені в описовій формі.</p>							
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Демографічні дані.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Кількість учасників</th> <th>Загалом</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість запланованих учасників, N:</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Кількість рандомізованих учасників, N:</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table>		Кількість учасників	Загалом	Кількість запланованих учасників, N:	18	Кількість рандомізованих учасників, N:	18
Кількість учасників	Загалом							
Кількість запланованих учасників, N:	18							
Кількість рандомізованих учасників, N:	18							

	Кількість суб'єктів, включених до популяції, Всі суб'єкти (безпека) [n (%)]:	18 (100)																
	Кількість досліджуваних, включених до популяції РК, n (%):	18 (100)																
	Кількість учасників, які завершили заплановане лікування, n (%):	18 (100)																
	Кількість учасників, які достроково припинили участь у дослідженні (з будь-якої причини), n (%):	0																
	Кількість досліджуваних, вилучених для проведення SAE n (%):	0																
	Кількість досліджуваних, вилучених для проведення АЕ n (%):	0																
	Демографічні дані	Загалом																
	Вік (років), Середнє значення (SD)	36,7 (12,52)																
	Стать, n (%)																	
	Жіноча:	8 (44)																
	Чоловіча:	10 (56)																
	BMI (кг/м²), Середнє значення (SD)	25,16 (2,387)																
	Зріст (см) [Середнє значення (SD)]	167,83 (7,189)																
	Маса тіла (кг), Середнє значення (SD)	71,06 (9,835)																
	Етнічна приналежність, n (%)																	
	Іспанського чи латиноамериканського походження:	3 (17)																
	Не іспанського чи латиноамериканського походження:	15 (83)																
	Раса, n (%)																	
	Афро-американського/африканського походження	6 (33)																
	Американські індіанці або представники корінного населення Аляски	1 (6)																
	Білошкірі/європейського походження	11 (61)																
	SAE= серйозна побічна реакція, SD= побічна реакція																	
20. Результати ефективності	<p>Результати статистичного порівняння параметрів РК плазми для всіх аналізів представлені в таблицях нижче:</p> <p>Резюме окремих фармакокінетичних параметрів САВ у плазмі крові після прийому одноразової дози</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Лікування</th> <th>AUC(0-∞) (мкг.</th> <th>AUC(0-t) (мкг.</th> <th>C_{max} (мкг/мл)</th> <th>t_{max}² (год)</th> <th>C₂₄ (мкг/мл)</th> <th>t_{1/2} (год)</th> <th>CL/F (л/год)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>я</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Лікування	AUC(0-∞) (мкг.	AUC(0-t) (мкг.	C _{max} (мкг/мл)	t _{max} ² (год)	C ₂₄ (мкг/мл)	t _{1/2} (год)	CL/F (л/год)	я							
Лікування	AUC(0-∞) (мкг.	AUC(0-t) (мкг.	C _{max} (мкг/мл)	t _{max} ² (год)	C ₂₄ (мкг/мл)	t _{1/2} (год)	CL/F (л/год)											
я																		

	год/мл)	год/мл)					
Натрієва сіль (n=18)	174 [153 196] (25)	163 [145 183] (24)	4,24 [3,86, 4,67] (19)	2,00 (1,0-4,0)	1,98 [1,78, 2,21] (22)	39,9 [36,1, 44,2] (21)	0,17 [0,15, 0,20] (25)
ФА наномелений (n=18)	152 [137 170] (22)	142 [129 157] (20)	3,43 [3,08, 3,81] (21)	3,00 (1,0-6,0)	1,72 [1,56, 1,90] (20)	41,4 [37,9, 45,2] (18)	0,20 [0,18, 0,22] (22)
ФА Мікронізований (n=18)	89,4 [77,5, 103] (29)	82,9 [72,7, 94,7] (27)	1,96 [1,71, 2,24] (28)	3,00 (2,0-4,0)	0,99 [0,87,1, 1,13] (27)	42,8 [38,2, 48,0] (23)	0,34 [0,29, 0,39] (29)

¹ Середнє геометричне [95% CI (CV%)

² медіана (діапазон)

Порівняння лікування плазмою GSK1265744 PK

PK параметри у плазмі	Співвідношення середніх значень узагальненим методом найменших квадратів (90 % CI)	
	Наномелений FA проти натрієвої солі	Мікронізована FA проти натрієвої солі
AUC(0-∞)	0,877 [0,778,0, 989]	0,515 [0,457,0, 581]
AUC(0-t)	0,872 [0,774,0, 983]	0,509 [0,451, 0,573]
C24	0,867 [0,771,0, 975]	0,498 [0,443, 0,560]
Cmax	0,807 [0,719,0, 906]	0,461 [0,410,0, 517]
t1/2	1,04 [0,997,1, 08]	1,07 [1,03,1, 12]
CL/F	1,14 [1,01,1, 29]	1,94 [1,72,2, 19]

21. Результати безпеки

Загалом досліджувані препарати добре переносилися здоровими учасниками цього дослідження. Чотири суб'єкти повідомили про побічні реакції (ПР), і всі ПР були легкого ступеня (ступінь I) за інтенсивністю. Про побічні реакції, пов'язані з прийомом препарату, не повідомлялося. Жодних інших клінічно значущих змін у клінічних лабораторних показниках або показниках життєдіяльності під час дослідження не спостерігалось. У чотирьох досліджуваних показники електрокардіограми (ЕКГ) мали відхилення від норми, які могли б викликати клінічне занепокоєння, проте жодне з відхилень у 12 відведеннях ЕКГ не було

	<p>відзначено дослідником як таке, що має клінічне значення. Зведення всіх побічних реакцій за видами лікування (безпечна популяція)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Бажаний термін</th> <th>Кількість (%) суб'єктів дослідження</th> </tr> <tr> <th>Загалом (N=18)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Будь-яка ПР</td> <td>4 (22)</td> </tr> <tr> <td>Інфекція верхніх дихальних шляхів</td> <td>1 (6)</td> </tr> <tr> <td>Бактеріальний вагініт</td> <td>1 (6)</td> </tr> <tr> <td>Трихомонадний вульвовагініт</td> <td>1 (6)</td> </tr> <tr> <td>Контузія</td> <td>1 (6)</td> </tr> <tr> <td>Головний біль</td> <td>1 (6)</td> </tr> <tr> <td>Орофарингеальний біль</td> <td>1 (6)</td> </tr> <tr> <td>Алопеція</td> <td>1 (6)</td> </tr> </tbody> </table>	Бажаний термін	Кількість (%) суб'єктів дослідження	Загалом (N=18)	Будь-яка ПР	4 (22)	Інфекція верхніх дихальних шляхів	1 (6)	Бактеріальний вагініт	1 (6)	Трихомонадний вульвовагініт	1 (6)	Контузія	1 (6)	Головний біль	1 (6)	Орофарингеальний біль	1 (6)	Алопеція	1 (6)
Бажаний термін	Кількість (%) суб'єктів дослідження																			
	Загалом (N=18)																			
Будь-яка ПР	4 (22)																			
Інфекція верхніх дихальних шляхів	1 (6)																			
Бактеріальний вагініт	1 (6)																			
Трихомонадний вульвовагініт	1 (6)																			
Контузія	1 (6)																			
Головний біль	1 (6)																			
Орофарингеальний біль	1 (6)																			
Алопеція	1 (6)																			
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • AUC та C_{max} GSK1265744 у плазмі крові після застосування нанорозчинної форми вільної кислоти були приблизно на 12% та 19% нижчими, ніж після застосування поточної таблетованої форми натрієвої солі. • AUC та C_{max} GSK1265744 у плазмі крові після застосування мікронізованої форми вільної кислоти були приблизно на 48% та 54% нижчими, ніж після застосування поточної форми натрієвої солі у вигляді таблеток. • GSK1265744 добре переносився після введення одноразової дози для всіх 3 препаратів 																			
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)</p> <p>Карен Грейджер (Karen Grainger) Віце-президент, Керівник відділу нормативно-правового регулювання ВііВ Хелскер (ViiV Healthcare)</p>																			

{Порядок доповнено новим додатком 30 згідно з Наказом МОЗ України № 1528 від 27.06.2019 }

Переклад виконав:

Менеджер з регуляторних питань та реєстрації
ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна
Мариняко Людмила



Clinical Trial Report - 4
Study ID- LAI116815

1. Name of medicinal product (registration certificate №, if available)	APRETUDE, film-coated tablets, 30 mg
2. Applicant	ViiV Healthcare UK Limited
3. Manufacturer	<p>Manufacturing of Tablet, quality control Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations) Priory Street, Ware, SG12 0DJ United Kingdom</p> <p>Primary and secondary packaging, Quality control and Batch release Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain</p>
4. Studies conducted:	✓ yes no if no, please justify
1) type of medicinal product, which has been or will be registered	Medical product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Title of clinical trial, code number of clinical trial	A Single-Center, Randomized, Open-Label, Study to Assess the Relative Bioavailability of New Formulations of GSK1265744 LAP in Healthy Adult Subjects, Study LAI116815.
6. Phase of clinical trial	Phase I
7. Period of clinical trial	from [14January2013] – [21April2014]
8. Countries, where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of trial subjects	planned: 45 actual: 43

<p>10. Main purpose and secondary objectives of CT</p>	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the relative bioavailability (RBA) of two new formulations of GSK1265744 400 mg long acting (LA) parenteral given intramuscularly (IM) compared to the current formulation (200 nm particle size) <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of oral GSK1265744 in healthy subjects. • To assess the safety and tolerability of 3 formulations of GSK1265744 LA administered as a single 400 mg dose IM. • To investigate the potential of GSK1265744 to inhibit or induce cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes using midazolam as a probe substrate following repeat dose oral administration of GSK1265744. • To evaluate the RBA of the GSK1265744 400 mg LA (200 nm particle size) in current formulation active pharmaceutical ingredient (API) from Route D to Route C previously with the historical data.
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>This was a single-center, randomized, open-label, 3 parallel treatment study in healthy adult subjects to assess the RBA of 2 new formulations of GSK1265744 (744) long acting (LA) 400 mg IM compared to the current 744 LA 400 mg nanomilled formulation. The current formulation, Treatment A, was a 200 nm nanomilled formulation, Treatment B (test formulation) was prepared by nanomilling and had an approximate median particle size of 1 µm, and Treatment C (test formulation) was prepared with a dry milling and homogenization process and had a median particle size of approximately 5 µm.</p>

	<p>On Day -28, subjects started a 14-day oral lead-in period at a dose of 30 mg daily. The objective of the oral lead-in period was to minimize the chance of an unexpected drug hypersensitivity reaction occurring during 744 LA dosing. After a 14-day washout period, subjects were randomized to receive 1 of the 3 744 400 mg intramuscular (IM) formulations. Subjects remained in the research unit for at least 4 hours after the dose of study drug for PK sampling and safety assessments. Subjects returned to the research unit for PK sampling and for study assessments as described in the Time and Events table.</p> <p>A 3-cohort parallel treatment study design was chosen for this study due to the long half-life of 744 LA. Samples for determination of 744 concentrations were collected for 12 weeks post-injection which made a cross-over study design less viable. Subjects had safety laboratory assessments for 52 weeks post 744 LA IM injection.</p> <p>During the oral lead-in period, a sub-study to examine the potential of 744 to inhibit or induce cytochrome P450 (CYP) 3A activity using midazolam as a probe was conducted (Group 1). Subjects received a single oral dose of 3 mg midazolam on the morning of Day -29, followed by 24 hours of serial PK collection. Subjects were then dosed with oral 744 30 mg once daily (QD) for 14 days and returned to the research unit on Day -16. On Day -15, subjects were given a single dose of 30 mg 744 followed by 24 hours of serial PK. On Day -14, subjects were co-administered midazolam + 744 followed by 24 hours of serial PK. All subjects underwent a 14-day washout period prior to IM dosing.</p>
12. Main inclusion criteria	Male or female healthy subjects aged between 18 and 65 years of age inclusive, with body mass index (BMI) within the range 18.5 to 31.0 kg/m ² (inclusive) were included in this study.

13. Investigational medicinal product, mode of administration and strength	<p>Treatment Administration:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Study Treatment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Product name:</td> <td>Oral GSK1265744</td> <td>GSK1265744 injectable suspension Treatment A</td> <td>GSK1265744 injectable suspension Treatment B</td> <td>GSK1265744 injectable suspension Treatment C</td> <td>midazolam</td> </tr> <tr> <td>Dosage form:</td> <td>Tablet</td> <td colspan="3">Injection</td> <td>Syrup</td> </tr> <tr> <td>Unit dose strength(s)/Dose level(s):</td> <td>30mg</td> <td colspan="3">400mg GSK1265744 Each vial contains 1.5 ml suspension of 200 mg/ml GSK1265744</td> <td>3mg</td> </tr> <tr> <td>Route/ Administration/ Duration:</td> <td>Administer orally, once daily</td> <td>Intramuscular Injection</td> <td>Intramuscular Injection</td> <td>Intramuscular Injection</td> <td>Oral/single dose Administer by oral syringe.</td> </tr> <tr> <td>Dosing instructions:</td> <td>Taken orally, once a day in the morning with or without a meal.</td> <td colspan="3">Vortex suspension vial for 20 seconds to re-suspend sediments. Allow bubbles to subside, then use a syringe to withdraw the required volume of suspension for IM injection.</td> <td>The syringe will be rinsed twice with 5mL to ensure the entire dose is administered + an additional 230mL of water. The total water amount should be 240mL with or without GSK1265744.</td> </tr> <tr> <td>Physical description:</td> <td>White to almost white oval tablet</td> <td>White to slightly colored suspension</td> <td>White to slightly colored suspension</td> <td>White to slightly colored suspension</td> <td>syrup</td> </tr> <tr> <td>Manufacturer/ source of procurement:</td> <td colspan="4">GlaxoSmithKline</td> <td>Commercially available</td> </tr> <tr> <td>Method for individualizing dosage:</td> <td>One 30mg tablet taken once a day.</td> <td colspan="3">Refer to the Study Reference Manual for instructions for individualizing doses.</td> <td>Clinical site to purchase commercial product</td> </tr> <tr> <td>Batch Number</td> <td>Lot No: 122369990 Batch No: N/A Input Batch No:122369164</td> <td>122368821</td> <td>122369072</td> <td>122369871</td> <td>NDC: 00054-3566-99 Lot No: 260886A</td> </tr> </tbody> </table>	Study Treatment						Product name:	Oral GSK1265744	GSK1265744 injectable suspension Treatment A	GSK1265744 injectable suspension Treatment B	GSK1265744 injectable suspension Treatment C	midazolam	Dosage form:	Tablet	Injection			Syrup	Unit dose strength(s)/Dose level(s):	30mg	400mg GSK1265744 Each vial contains 1.5 ml suspension of 200 mg/ml GSK1265744			3mg	Route/ Administration/ Duration:	Administer orally, once daily	Intramuscular Injection	Intramuscular Injection	Intramuscular Injection	Oral/single dose Administer by oral syringe.	Dosing instructions:	Taken orally, once a day in the morning with or without a meal.	Vortex suspension vial for 20 seconds to re-suspend sediments. Allow bubbles to subside, then use a syringe to withdraw the required volume of suspension for IM injection.			The syringe will be rinsed twice with 5mL to ensure the entire dose is administered + an additional 230mL of water. The total water amount should be 240mL with or without GSK1265744.	Physical description:	White to almost white oval tablet	White to slightly colored suspension	White to slightly colored suspension	White to slightly colored suspension	syrup	Manufacturer/ source of procurement:	GlaxoSmithKline				Commercially available	Method for individualizing dosage:	One 30mg tablet taken once a day.	Refer to the Study Reference Manual for instructions for individualizing doses.			Clinical site to purchase commercial product	Batch Number	Lot No: 122369990 Batch No: N/A Input Batch No:122369164	122368821	122369072	122369871	NDC: 00054-3566-99 Lot No: 260886A
Study Treatment																																																													
Product name:	Oral GSK1265744	GSK1265744 injectable suspension Treatment A	GSK1265744 injectable suspension Treatment B	GSK1265744 injectable suspension Treatment C	midazolam																																																								
Dosage form:	Tablet	Injection			Syrup																																																								
Unit dose strength(s)/Dose level(s):	30mg	400mg GSK1265744 Each vial contains 1.5 ml suspension of 200 mg/ml GSK1265744			3mg																																																								
Route/ Administration/ Duration:	Administer orally, once daily	Intramuscular Injection	Intramuscular Injection	Intramuscular Injection	Oral/single dose Administer by oral syringe.																																																								
Dosing instructions:	Taken orally, once a day in the morning with or without a meal.	Vortex suspension vial for 20 seconds to re-suspend sediments. Allow bubbles to subside, then use a syringe to withdraw the required volume of suspension for IM injection.			The syringe will be rinsed twice with 5mL to ensure the entire dose is administered + an additional 230mL of water. The total water amount should be 240mL with or without GSK1265744.																																																								
Physical description:	White to almost white oval tablet	White to slightly colored suspension	White to slightly colored suspension	White to slightly colored suspension	syrup																																																								
Manufacturer/ source of procurement:	GlaxoSmithKline				Commercially available																																																								
Method for individualizing dosage:	One 30mg tablet taken once a day.	Refer to the Study Reference Manual for instructions for individualizing doses.			Clinical site to purchase commercial product																																																								
Batch Number	Lot No: 122369990 Batch No: N/A Input Batch No:122369164	122368821	122369072	122369871	NDC: 00054-3566-99 Lot No: 260886A																																																								
14. Reference product, dose, mode of administration and strength	NA																																																												
15. Concomitant therapy	Permitted medication: Paracetamol, at doses of ≤ 2 grams/day was permitted for																																																												

	<p>use any time during the study. Other concomitant medication could be considered on a case-by-case basis by the investigator in consultation with the GSK Medical Monitor.</p> <p>Permitted Medications post 744 LA Dose</p> <p>Concomitant medications (prescription and non-prescription) were administered only as medically necessary during the study (except for prohibited medications described in Protocol Section 9.4). All concomitant medications, blood products, and vaccines taken during the study were recorded in the electronic case report form (eCRF) with dates of administration.</p>
<p>16. Criteria for evaluation efficacy/PK</p>	<p>Efficacy not evaluated in this study.</p> <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma GSK1265744 area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to week 12 within a subject across all treatments (AUC[0-wk12]), concentration observed at week 12 (Cwk12) and maximum observed concentration (Cmax). <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma GSK1265744 area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time (AUC[0-∞]), area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to week 4 within a subject across all treatments (AUC[0-wk4]), concentration observed at week 4 (Cwk4), area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to week 8 within a subject across all treatments (AUC[0-wk8]), concentration observed at week 8 (Cwk8), terminal phase half-life ($t_{1/2}$), time of occurrence of Cmax (tmax), and apparent clearance (CL/F) following the LA dosing.

	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma GSK1265744 AUC(0-wk12), AUC(0-wk4), C_{wk12} and C_{max} following LA administration of 400 mg IM (unsplit) in Cohorts 3 and 8 of LAII14433 for historical control Route C material. • Plasma GSK1265744 area under the concentration-time curve over the dosing interval (AUC[0-tau]), C_{max}, t_{1/2}, t_{max}, and CL/F following oral administration of GSK1265744 in the midazolam subgroup. • Plasma AUC(0-∞), C_{max}, area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to last time of quantifiable concentration within a subject across all treatments (AUC[0-t]), t_{1/2}, lag time before observation of drug concentrations in sampled matrix (t_{lag}), t_{max}, percentage of AUC(0-∞) obtained by extrapolation (%AUC_{ex}), and CL/F of midazolam following oral administration of midazolam alone and in combination with oral GSK1265744.
17. Criteria for evaluation safety	Safety and tolerability parameters, including adverse events (AEs), concurrent medication, clinical laboratory screens, electrocardiogram (ECG), and vital signs assessments.
18. Statistical methods	<p>The sample size of 45 to obtain a minimum of 36 evaluable subjects was chosen based on subject variability of 744 to address the objectives of the study. Based on integrase GSK364735 first time in human study, within-subject variability CV% for midazolam AUC(0-∞) was 15%. With this assumption, 12 subjects provided more than 80% power to reject the two one-sided tests and conclude that 744 had no effect on midazolam AUC(0-∞) or AUC(0-t).</p> <p>Unless stated otherwise, descriptive summaries included n, mean, standard deviation (SD), coefficient of variation (%CV), median, minimum, and maximum, geometric mean with associated 95% confidence interval (CI), and the between-subject CV (%CV_b) for continuous variables, whereas n and percent were used as summary statistics for categorical variables. Safety data</p>

was presented in tabular and/or graphical format and summarized descriptively according to GSK's Integrated Data Standards Library (IDSL) standards. From the plasma concentration-time data, the following PK parameters were determined, as data permit: C_{max}, t_{max}, AUC(0-t) and AUC(0-∞), and t_{1/2}, also CL/F. Pharmacokinetic data was presented in graphical and/or tabular form and summarized descriptively. For each primary PK endpoint, point estimates and corresponding 90% CIs were constructed for the ratio of the geometric mean of the test treatment to the geometric mean of the reference treatment, $\mu(\text{test})/\mu(\text{reference})$.

19. Demographic indices of studied population (sex, age, race, etc.)

Demography							
Number of Subjects	MDZ (N=12)	744 Oral (N=43)	744 Oral + MDZ (N=12)	NM 200 nm (N=13)	NM 1 µm (N=12)	DM 5 µm (N=13)	Overall (N=43)
Demographics	MDZ (N=12)	744 Oral (N=43)	744 Oral + MDZ (N=12)	NM 200 nm (N=13)	NM 1 µm (N=12)	DM 5 µm (N=13)	Overall (N=43)
Age in Years, Mean (SD)	35.3 (13.72)	34.8 (13.16)	35.3 (13.72)	36.6 (12.87)	37.3 (14.76)	32.0 (12.83)	34.8 (13.16)
Sex, n (%)							
Female:	4 (33)	8 (19)	4 (33)	4 (31)	0	3 (23)	8 (19)
Male:	8 (67)	35 (81)	8 (67)	9 (69)	12 (100)	10 (77)	35 (81)
BMI (kg/m ²), Mean (SD)	24.72 (2.508)	25.44 (3.271)	24.72 (2.508)	26.62 (2.862)	24.99 (2.717)	25.23 (3.660)	25.44 (3.271)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino:	0	2 (5)	0	0	0	2 (15)	2 (5)
Not Hispanic or Latino:	12 (100)	41 (95)	12 (100)	13 (100)	12 (100)	11 (85)	41 (95)
Race, n (%)							
African American/African Heritage	2 (17)	10 (23)	2 (17)	3 (23)	1 (8)	4 (31)	10 (23)
White – White/Caucasian/European Heritage	10 (83)	33 (77)	10 (83)	10 (77)	11 (92)	9 (69)	33 (77)

Treatment: 744 Oral=GSK1265744B 30 mg PO 14-Day Lead-in RD; 744 Oral+MDZ=GSK1265744B 30 mg PO+Midazolam 3 mg; MDZ=Midazolam; NM 200 nm=GSK1265744A 400 mg Nanomilled 200 nm LA using new route of API (Route D); NM 1 µm=GSK1265744A 400 mg Nanomilled 1 µm LA using new route of API (Route D); DM 5 µm=GSK1265744A 400 mg Dry milling and homogenization 5 µm LA using new route of API (Route D).

20. Pharmacokinetic results

PK parameters following oral and IM administration of each 744 LA formulation is summarized below:

Summary of Plasma 744 Pharmacokinetic Parameters Following Oral Dose Administration

Treatment	n	C _{max} ^a (µg/mL)	AUC(0-∞) ^a (µg.h/mL)	CL/F ^a (L/hr)	t _{max} ^b (hr)
744 PO	12	7.01 (23)	120 (25)	0.25 (25)	2.00 (1.00-4.00)

a. geometric mean (CV%)

b. median (range)

Summary of Plasma 744 Pharmacokinetic Parameters Following IM Dose Administration

PK Parameters	Treatment – Current Study, LAI16815			Study LAI114433
	Cohorts 3 & 8			
	NM 200 nm (n=13)	NM 1 µm (n=12)	DM 5 µm (n=13)	NM 200 nm (n=14)
AUC(0-∞) ^a (µg.h/mL)	2664 ^a (20)	2717 ^c (28)	2313 ^e (18)	NR
AUC(0-wk4) ^a (µg.h/mL)	427 (118)	537 (132)	331 (121)	290 (46)
AUC(0-wk8) ^a (µg.h/mL)	905 (94)	1058 ^d (107)	634 (103)	ND
AUC(0-wk12) ^a (µg.h/mL)	1266 (71)	1435 ^d (85)	893 (85)	953 ^f (54)
C _{max} ^a (µg/mL)	0.91 (101)	1.27 (131)	0.70 (121)	0.70 (55)
C _{wk4} ^a (µg/mL)	0.77 (108)	0.80 (100)	0.50 (110)	0.48 (55)
C _{wk8} ^a (µg/mL)	0.56 (51)	0.58 ^d (72)	0.38 (68)	ND
C _{wk12} ^a (µg/mL)	0.32 (71)	0.32 ^d (81)	0.31 (49)	0.49 ^f (61)
CL/F ^a (L/hr)	0.15 ^e (20)	0.15 ^e (28)	0.17 ^e (18)	NR
t _{1/2} ^a (hr)	371 ^c (40)	421 ^c (26)	615 ^e (29)	NR
t _{max} ^b (day)	28.00 (4.00-84.1)	10.00 (2.0-56.9)	21.00 (4.0-84.0)	69.00 (2.0-213)

- a. geometric mean (CV%)
- b. median (range)
- c. n=5
- d. n=11
- e. n=4
- f. n=13

NR: Not Reported, data available within Clinical Pharmacology Study Report of LA114433 (GlaxoSmithKline Document Number 2013N159605_00); ND: Not Determined; NM 200 nm: Nanomilled 200 nm using new route of API (Route D); NM 1 µm: Nanomilled 1 µm using new route of API (Route D); DM 5 µm: Dry milling and homogenization 5 µm using new route of API (Route D); NM 200 nm formulation used in Study 114433 was made from Route C API and had slightly higher level of mannitol.

A summary of plasma midazolam PK parameters following administration alone and after co-administration with oral 744 are presented below. The PK of midazolam after repeat oral doses of 744 revealed no significant change in AUC[0-τ], Cmax, t½, tmax, and CL/F relative to the PK parameters generated when midazolam was dosed alone.

Summary of Plasma Midazolam Pharmacokinetic Parameters Following Dose Administration								
Treatment	n	AUC(0-∞) ^a (ng.h/mL)	AUC(0-t) ^a (ng.h/mL)	Cmax ^a (ng/mL)	CL/F ^a (L/hr)	t1/2 ^a (hr)	tlag ^b (hr)	tmax ^b (hr)
Midazolam	12	27.5 (53)	25.8 (53)	12.3 (40)	109 (53)	3.99 (37)	0.00 (0.0-0.0)	0.50 (0.3-0.5)
Midazolam + 744	12	29.7 (54)	28.3 (54)	13.4 (36)	101 (54)	3.95 (47)	0.00 (0.0-0.0)	0.50 (0.3-1.0)

- a. geometric mean (CV%)
- b. median (range)

744 LA PK parameters were analyzed using a mixed effects model with fixed effect terms for the treatment. Point estimates and corresponding 90% CIs were constructed for the ratio of the geometric mean of the test treatment (NM 1 µm, DM 5 µm) to the geometric mean of the reference treatment (NM 200 nm), $\mu(\text{test})/\mu(\text{reference})$. The results of the statistical comparisons are shown below.

Summary of 744 LA PK Treatment Comparisons

PK Parameters	GLS Mean Ratio [90% CI]		
	NM 1 μ m vs NM 200nm	DM 5 μ m vs NM 200nm	NM 200 nm Current Study vs. NM 200 nm Study 114433 Cohorts 3&8
AUC(0- ∞)	1.02 [0.791, 1.32]	0.868 [0.653, 1.14]	ND
AUC(0-wk4)	1.26 [0.710, 2.23]	0.775 [0.442, 1.36]	1.47 [0.849, 2.56]
AUC(0-wk8)	1.17 [0.653, 2.09]	0.701 [0.401, 1.22]	ND
AUC(0-wk12)	1.13 [0.721, 1.78]	0.706 [0.458, 1.09]	1.33 [0.861, 2.05]
C _{max}	1.39 [0.789, 2.43]	0.761 [0.439, 1.32]	1.31 [0.764, 2.26]
C _{wk4}	1.03 [0.609, 1.75]	0.653 [0.389, 1.10]	1.62 [0.972, 2.69]
C _{wk8}	1.04 [0.696, 1.55]	0.680 [0.463, 0.998]	ND
C _{wk12}	1.01 [0.670, 1.52]	0.970 [0.654, 1.44]	0.647 [0.437, 0.959]
CL/F	0.980 [0.758, 1.27]	1.15 [0.877, 1.51]	ND
t _{1/2}	1.13 [0.793, 1.62]	1.66 [1.13, 2.42]	ND

NM 200 nm: Nanomilled 200 nm using new route of API (Route D); NM 1 μ m: Nanomilled 1 μ m using new route of API (Route D); DM 5 μ m: Dry milling and homogenization 5 μ m using new route of API (Route D); NM 200 nm formulation used in Study 114433 was made from Route C API and had slightly higher level of mannitol
 ND: Not Determined

Pharmacokinetic parameters of midazolam were separately analyzed using a mixed effects model with fixed effect terms for treatment of midazolam alone

and with 744. Subject was treated as a random effect in the model. The results of the statistical comparisons are presented below.

Summary of Midazolam PK Treatment Comparisons	
PK Parameter	GLS Mean Ratio [90% CI] MDZ + 744 vs MDZ
AUC(0-∞)	1.08 [0.962, 1.22]
AUC(0-t)	1.10 [0.954, 1.26]
C _{max}	1.09 [0.944, 1.26]
CL/F	0.924 [0.822, 1.04]
t _{1/2}	0.991 [0.893, 1.10]

MDZ=Midazolam; MDZ +744 =GSK1265744B 30 mg PO+ Midazolam 3 mg

21. Safety results

Subjects in all the treatment arms reported AEs. The System Organ Class (SOC) 'General Disorders and Administration Site Conditions' accounted for the majority of events in the following treatment groups: NM 200 nm (11 subjects [85%]), NM 1 μm (11 subjects [92%]) and DM 5 μm (10 subjects [77%]), reflecting the occurrence of injection site reactions (ISR).

Summary of All AEs by Cohort (SOC)						
SOC	MDZ (N=12)	744 Oral (N=43)	744 Oral + MDZ (N=12)	NM 200 nm (N=13)	NM 1 μ m (N=12)	DM 5 μ m (N=13)
Any event, n (%)	2 (17)	20 (47)	5 (42)	11 (85)	12 (100)	11 (85)
General disorders and administration site conditions	0	0	0	11 (85)	11 (92)	10 (77)
Infections and infestations	0	5 (12)	1 (8)	3 (23)	6 (50)	4 (31)
Nervous system disorders	2 (17)	5 (12)	3 (25)	2 (15)	4 (33)	3 (23)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (2)	0	1 (8)	4 (33)	5 (38)
Investigations	0	4 (9)	0	1 (8)	2 (17)	3 (23)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (2)	0	2 (15)	5 (42)	1 (8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	3 (7)	2 (17)	1 (8)	1 (8)	1 (8)
Gastrointestinal disorders	0	3 (7)	0	2 (15)	1 (8)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (2)	0	0	2 (17)	1 (8)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (2)	0	0	0	1 (8)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	1 (8)	0	1 (8)
Psychiatric disorders	0	1 (2)	0	0	1 (8)	0
Ear and labyrinth disorders	0	0	0	0	0	1 (8)
Eye disorders	0	1 (2)	0	0	0	0
Immune system disorders	0	0	0	1 (8)	0	0
Renal and urinary disorders	0	0	0	1 (8)	0	0

Treatment: 744 Oral=GSK1265744B 30 mg PO 14-Day Lead-in RD; 744 Oral+MDZ=GSK1265744B 30 mg PO+Midazolam 3 mg; MDZ=Midazolam; NM 200 nm=GSK1265744A 400 mg Nanomilled 200 nm LA using new route of API (Route D); NM 1 μ m=GSK1265744A 400 mg Nanomilled 1 μ m LA using new route of API (Route D); DM 5 μ m=GSK1265744A 400 mg Dry milling and homogenization 5 μ m LA using new route of API (Route D).

Injection Site Reactions (ISR): The most commonly reported ISR after IM administration of NM 200 nm, NM 1 μ m, and DM 5 μ m LA was pain, at 77%, 83%, and 69% incidence respectively, followed by less frequently observed nodules, induration, erythema, paresthesia, tightness, and warmth.

The median duration of the 3 most commonly reported ISR events for NM 200

nm, NM 1 μ m, and DM 5 μ m are presented. The median duration for pain and induration were generally shorter, lasting ≤ 1 days compared to nodules (granulomas and cysts). Subjects in the NM 200 nm group experienced shorter pain duration than subjects in NM 1 μ m and DM 5 μ m. Nodules resolved within 55 days in the 200 nm and 1 μ m arms, while 1 subject in the 5 μ m arm had a detectable nodule up to 181 days.

Summary of All ISR by IM Treatment			
ISR Event	NM 200 nm (N=13)	NM 1 μ m (N=12)	DM 5 μ m (N=13)
Any subject with any ISR event, n(%)	11 (85)	11 (92)	10 (77)
Injection site pain	10 (77)	10 (83)	9 (69)
Injection site nodule	4 (31)	5 (42)	2 (15)
Injection site induration	2 (15)	3 (25)	4 (31)
Injection site erythema	0	2 (17)	0
Injection site paraesthesia	0	1 (8)	0
Injection site reaction (tightness)	0	1 (8)	0
Injection site warmth	0	1 (8)	0

Treatment: NM 200 nm=GSK1265744A 400 mg nanomilled 200 nm LA using new route of API (Route D);
 NM 1 μ m=GSK1265744A 400 mg nanomilled 1 μ m LA using new route of API (Route D),
 DM 5 μ m=GSK1265744A 400 mg dry milling and homogenization 5 μ m LA using new route of API (Route D).

Summary of Duration (Days) for Top 3 744 LA ISR Events by Treatment			
ISR Event	NM 200 nm (N=13)	NM 1 μ m (N=12)	DM 5 μ m (N=13)
Pain, median (min-max)	3.0 (1-5)	5.0 (1-10)	6.0 (2-11)
Nodule (granulomas and cysts), median (min-max)	13.5 (3-55)	13.0 (5-55)	96.0 (11-181)
Induration, median (min-max)	11.0 (9-13)	3.0 (3-13)	7.0 (4-13)

Treatment: NM 200 nm=GSK1265744A 400 mg nanomilled 200 nm LA using new route of API (Route D);
 NM 1 μ m=GSK1265744A 400 mg nanomilled 1 μ m LA using new route of API (Route D),
 DM 5 μ m=GSK1265744A 400 mg dry milling and homogenization 5 μ m LA using new route of API (Route D).

ISRs were common but all mild in intensity, with the exception of a single Grade 2 or moderate ISR of pain reported by a subject in the NM 1 μ m

treatment arm. No Grade 3/4 ISR AEs were reported.

Summary of incidence, severity of ISRs across treatments by event			
Overall Injections	NM 200 nm	NM 1 µm	DM 5 µm
Subjects with injections (N)	13	12	13
Total injections (n)	13	12	13
Total ISR events (n)	16	25	16
Overall ISR			
Grade 1, n (%)	16 (100)	24 (96)	16 (100)
Grade 2, n (%)	0	1 (4)	0
Erythema			
Grade 1, n (%)	0	2 (8)	0
Grade 2, n (%)	0	0	0
Induration			
Grade 1, n (%)	2 (13)	3 (12)	4 (25)
Grade 2, n (%)	0	0	0
Nodule (granulomas and cysts)			
Grade 1, n (%)	4 (25)	5 (20)	2 (13)
Grade 2, n (%)	0	0	0
Pain			
Grade 1, n (%)	10 (63)	11 (44)	10 (63)
Grade 2, n (%)	0	1 (4)	0
Paraesthesia			
Grade 1, n (%)	0	1 (4)	0
Grade 2, n (%)	0	0	0
Warmth at injection site			
Grade 1, n (%)	0	1 (4)	0
Grade 2, n (%)	0	0	0
Other ^a			
Grade 1, n (%)	0	1 (4)	0
Grade 2, n (%)	0	0	0

Note: Based on the AE Data and summarized at the Event Level.

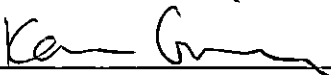
a. AEs for Injection Site Reaction (Tightness) is categorized into ISR 'Other' category.

Treatment: NM 200 nm=GSK1265744A 400 mg Nanomilled 200 nm LA using new route of API (Route D);

NM 1 µm=GSK1265744A 400 mg Nanomilled 1 µm LA using new route of API (Route D),

DM 5 µm=GSK1265744A 400 mg Dry milling and homogenization 5 µm LA using new route of API (Route D).

	<p>Non-ISR Adverse Events:</p> <p>The most frequently reported drug-related non-ISR AEs were nausea (n=3) and headache (n=2) reported during the oral lead-in period. Five subjects developed Grade 3/4 non-ISR AEs, of which 3 subjects had increased creatine phosphokinase (CPK) in NM 1 µm and 744 Oral treatment groups, 1 subject had joint dislocation in NM 1 µm treatment group, and 1 subject had an increased total bilirubin in DM 5 µm treatment group. None of the Grade 3 and 4 non-ISR events were considered to be related to study drug.</p> <p>Two subjects were withdrawn from the study and did not receive 744 LA due to an AE during the oral lead-in period. One subject experienced Grade 1 leukopenia and the other had Grade 1 increases in AST, ALT, and GGT. Both AEs were considered by the investigator to be related to study drug.</p> <p>One subject in NM 200 nm treatment group experienced a serious adverse event (SAE) of convulsion/seizure (preferred term/verbatim text) which was not considered to be related to study drug by the investigator due to prior subject history and lack of detectable GSK1265744 at the time of the episode. No deaths were reported during the study in any treatment group.</p>
22. Conclusion (summary)	<ul style="list-style-type: none"> • This study did not identify any significant new safety issues associated with 744. Specifically there were no deaths, drug-related SAEs, or drug-related Grade 3/4 AEs. No clinically significant trends in post-dose laboratory abnormalities, vital signs or ECG values were noted. • ISRs accounted for the majority of drug-related AEs, all of which were of mild to moderate intensity. • 744 did not affect (induce or inhibit) the activity of CYP3A as evidenced by unchanged midazolam PK with co-administration.

	<ul style="list-style-type: none">• 744 AUC(0-Wk12) was similar between the 1 μm and 200 nm formulations. The 5 μm formulation resulted in reduced (~29%) exposure over 12-weeks relative to the 200 nm formulation. All treatments achieved a similar mean concentration 12 weeks after dosing.• The 200 nm nanomilled formulation was selected for the future clinical development of 744 LA.
Applicant (registration certificate holder)	 (signature) Karen Grainger VP, Head of Regulatory Affairs ViiV Healthcare

{Procedure amended by new annex 30 according to MoH Ukraine Order № 1528 of 27.06.2019 }