

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):	Екзотерін
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	за повним досьє (автономним досьє) (відома діюча речовина)
2) проведені дослідження	<p><u>Х так</u> ні якщо ні, обґрунтувати:</p> <p>Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості тербінафіну добре відомі. Оскільки тербінафін є добре охарактеризованим і добре відомим, нові доклінічні дослідження проводились тільки для того, щоб описати токсикологічний профіль лаку для нігтів, що містить тербінафін, для місцевого застосування. Отже, відповідно до Настанови СНМР щодо вимог до доклінічної документації про реєстрацію лікарського засобу за повним досьє змішаного типу (СРМР/SWP/799/95) Заявник провів обмежену кількість доклінічних досліджень. Крім того, надано науковий огляд опублікованої доклінічної інформації.</p> <p>Огляд доклінічних даних відображає резюме наявних наразі наукових знань про фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні характеристики тербінафіну. Документація про проведення нових доклінічних досліджень, розроблена Заявником, в основному зосереджується на місцевій переносимості та токсичності після місцевого застосування лаку для нігтів, що містить тербінафін, а також на ступені місцевого проникнення тербінафіну через ніготь.</p>
2. Фармакологія:	

1) первинна фармакодинаміка	Дослідження вторинної фармакодинаміки продемонстрували <i>in vitro</i> протигрибкову активність 1%, 4% та 8% лаку для нігтів, що містить тербінафін, проти видів і штамів грибів, які зазвичай асоціюються з оніхомікозом. Крім того, третє дослідження <i>in vitro</i> показало, що тербінафін, що міститься у лаку для нігтів, здатний проникати крізь мембрани нігтів і зберігати свою протигрибкову активність. Огляд результатів досліджень <i>in vitro</i> , проведених Заявником для оцінки місцевої протигрибкової активності лаку для нігтів, що містить тербінафін, показаний у Таблиці 2.6.2-2		
Дослідження вторинної фармакодинаміки продемонстрували <i>in vitro</i> протигрибкову активність 8% лаку для нігтів, що містить тербінафін, проти видів і штамів грибів, які зазвичай асоціюються з оніхомікозом. Крім того, третє дослідження <i>in vitro</i> показало, що тербінафін, що міститься здатний проникати крізь мембрани нігтів і зберігати свою протигрибкову активність. Огляд досліджень <i>in vitro</i> , проведених Заявником для оцінки місцевої протигрибкової активності що містить тербінафін, показаний у Таблиці 2.6.2-2 Первинна фармакодинаміка - In Vitro			
Таблиця 2.6.2-2 Первинна фармакодинаміка - In Vitro			
Дослідження <i>in vitro</i> були визнані Policiem S.A. достатніми для оцінки місцевої протигрибкової активності лаку для нігтів, що містить тербінафін.			
Тест-система	Вид (штам) грибів	Концентрація лаку для нігтів, що містить тербінафін (серія №)	Результати
Булйонне розведення дріжджів / міцеліальних грибів	<i>Candida parapsilosis</i> (DSMZ 11224), <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> (DSMZ 4167), <i>Trichophyton rubrum</i> (DSMZ 9122)	1% (P3058/1), 4% (P3058/4), 8% (P3058/8)	Подібний протигрибковий ефект спостерігався стосовно <i>C. parapsilosis</i> при всіх 3 концентраціях тербінафіну. стосовно <i>T. rubrum</i> при всіх концентраціях тербінафіну були нижчими або дорівнювали найнижчій досліджуваній концентрації. Дозозалежний протигрибковий ефект спостерігався стосовно <i>brevicaulis</i> при всіх 3 концентраціях тербінафіну.
Профілактична активність: Бичачі нігті, на які наносили лак для нігтів, що містить тербінафін (70 мкм), перенесені на інюкульований грибами планшет з SDA та через 1 тиждень на нові планшети (не інфіковані грибами) з SDA Терапевтична активність: Інфіковані грибами бичачі нігті (120 мкм) (вкриті міцелієм), на які наносили лак для нігтів, що містить тербінафін, а потім перенесені на нові планшети (не	<i>T. mentagrophytes</i> (2 штам), <i>Microsporium canis</i> , <i>T. rubrum</i>	1%, 4%, 8% (не зареєстровано)	Потужну профілактичну активність (кільце інгібування >40 мм) спостерігали при всіх концентраціях тербінафіну для всіх, крім 1 штаму <i>T. mentagrophytes</i> , який був менш чутливим (кільце <37 мм, ймовірно, через артефакт моделі). Повний лікувальний ефект для нігтів, що містить тербінафін, спостерігається в нігтях, інфікованих одним із штамів грибів.

	інфіковані грибами) з SDA			
	Бичачі нігті, на які наносили лак для нігтів, що містить тербінафін, перенесені на інокульований грибами планшет з SDA та хлорамфеніколом	<i>C. parapsilosis</i> (DSM 11224), <i>S. brevicaulis</i> (DSM 9122). <i>T. mentagrophytes</i> (DSM 4870). <i>T. rubrum</i> (DSM 4167)	0,5%, 1%, 2% (34343, 34347, 34426)	Виявлено, що протигрибкові ефекти вказують на дозозалежність при всіх 3 концентраціях тербінафіну. <i>T. mentagrophytes</i> та <i>T. rubrum</i> більш чутливими до лаку для нігтів, що містить тербінафін, ніж інші 2 види грибів.
<p>DSMZ= Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH; МИК=мінімальна концентрація; SDA= агар Сабуро з декстрозою,</p> <p>Заплановані дослідження <i>in vitro</i> з 1%, 4% та 8% лаком для нігтів, що містить тербінафін, були проведені проти штамів грибів, які зазвичай спричиняють оніхомікоз, з метою (i) визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МИК) лаку для нігтів, що містить тербінафін, на предмет наявності <i>C. parapsilosis</i>, <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> та <i>T. rubrum</i> (дослідження 4971) (ii) оцінки терапевтичної та профілактичної активності на моделі оніхомікозу нігтів (містить: <i>Tricophyton mentagrophytes</i>, <i>Tricophyton mentagrophytes</i>, <i>Tricophyton rubrum</i> та <i>Microsporum canis</i>) (дослідження 5035). Крім того, аналітичне дослідження проникнення 0,5%, 1% та 2% розчину, що містить тербінафін, через ніготь через зріз бичачого нігтя (товщина 55 мкм) також проводилось <i>in vitro</i> із застосуванням 4 видів грибів (<i>T. mentagrophytes</i>, <i>T. rubrum</i>, <i>C. parapsilosis</i> та <i>S. brevicaulis</i>) (дослідження 5121). Три дослідження <i>in vitro</i> більш докладно описані відповідно до протоколу дослідження, і результати досліджень показані у розділі 2.6.2.2.1 (детальну інформацію про дослідження 4971 див. у розділі 2.6.1.2.1.1; детальну інформацію про дослідження 5035 див. у розділі 2.6.1.2.1.2, а детальну інформацію про дослідження 5121 див. у розділі 2.6.1.2.1.3).</p>				
2) вторинна фармакодинаміка	Немає даних.			
3) фармакологія безпеки	Жодні спеціальні дослідження не проводились. Кілька випадків мінімальної централобулярної гіпертрофії гепатоцитів у доклінічних дослідженнях токсичності за повторних введень, проведених Заявником при повторному місцевому застосуванні тербінафіну, були визнані нетоксичними внаслідок спостереження за щурами, але не за свинями.			
4) фармакодинамічні взаємодії	Жодні дослідження не проводились.			
3. Фармакокінетика:				
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Для кількісного визначення тербінафіну були використані валідовані аналітичні та біоаналітичні методи (Таблиця 2.3-4). Методи були надійні, відтворювані, точні та правильні. Методи вказані у розділі 2.6.3.2.			
	Таблиця 2.3-4 Валідовані аналітичні та біоаналітичні методи, що використовувались для кількісного визначення тербінафіну гідрохлориду			
	Номер дослідження	Види	Матриця	Метод
85470	Дані відсутні	Етанол 96%, очищена вода, HPCN	ВЕРХ-УФ	

	85480	Мінісвиня	Плазма	ВЕРХ- MS/MS																		
	90110	Мінісвиня	Дерма, епідерміс	ВЕРХ- MS/MS																		
<p>НРСН= гідроксипропілу хітозан; ВЕРХ= високоефективна рідинна хроматографія; MS/MS- рідинна хроматографія - тандемна мас-спектрометрія; NA=не застосовано.</p> <p>Валідований метод з використанням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з ультрафіолетовим (УФ) детектором використовувався для кількісного визначення тербінафіну гідрохлориду у концентраціях від 4% до 18% (мас./мас.) у суміші, що містить етанол 96%, воду та НРСН (дослідження 85470). Додаткову інформацію див. у розділі 2.6.3.2.1. Огляд параметрів валідації методів аналізу наведено у Таблиці 2.6.3-6 Додатку.</p> <p>Концентрації тербінафіну в плазмі міні-свиней були визначені кількісно після твердофазної екстракції валідованим біоаналітичним методом за допомогою методом рідинної хроматографії з тандемним мас-спектрометричним детектором (ВЕРХ-MS/MS) (дослідження 85480). Цей метод придатний для визначення концентрації тербінафіну в плазмі від 4,823 до 4,823 мкг/мл. Резюме параметрів валідації методу наведено у таблиці 2.3.4-7. Огляд характеристик під час аналізу зразків плазми, отриманих в рамках доклінічних досліджень, наведений у таблиці 2.6.3-3.</p> <p>Рівні тербінафіну в тканинах шкіри та епідермісу міні-свиней кількісно визначались після рідинно-рідинної екстракції валідованим біоаналітичним методом, а також методом ВЕРХ-MS/MS (дослідження 90110). Параметри валідації методу підсумовані в Таблиці 2.6.3-8 Додатку. Огляд характеристик аналізу під час застосування валідованих біоаналітичних методів до рутинного аналізу зразків дерми та епідермісу, отриманих в рамках доклінічних досліджень, наведений у таблиці 2.6.3-4.</p>																						
2) всмоктування	<p>Два дослідження <i>in vivo</i> (дослідження 85030 та дослідження 87300) та два дослідження <i>in vitro</i> (дослідження 85030 та дослідження 87300) проводились для оцінки абсорбції тербінафіну після місцевого застосування в 2 дослідженнях дермальної токсичності за повторних введень на мінісвинях та проникнення тербінафіну в мембрани нігтя з моделі копит великої рогатої худоби (Таблиця 2.6.3-1).</p> <p>Таблиця 2.6.3- 1 Тести на абсорбцію та проникнення з використанням тербінафіну</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Номер дослідження</th> <th>Тест-система</th> <th>Спосіб застосування</th> <th>Місцезнаходження</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>85030</td> <td rowspan="2">Мінісвиня, 4 тижня Мінісвиня, 39 тижнів</td> <td>Місцево</td> <td>4.2.3.2</td> </tr> <tr> <td>87300</td> <td>Місцево</td> <td>4.2.3.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">13115 PM Ped-002</td> <td>Мембрана копита великої рогатої худоби</td> <td><i>In vitro</i></td> <td>4.2.2.2</td> </tr> <tr> <td>Мембрана копита великої рогатої худоби</td> <td><i>In vitro</i></td> <td>4.2.2.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Після одноразового нанесення на шкіру (дослідження токсичності) лаку для нігтів, що містить тербінафін, в концентрації 5%, 10% або 15% (на 1 день 4-тижневого та 39-тижневого дослідження шкірної токсичності), концентрації тербінафіну в плазмі були переважно нижче нижньої межі кількісного визначення (BL0Q) (4,823 мкг/мл) (дослідження 87300 та дослідження 85030).</p> <p>На 28-й день повторних щоденних дермальних доз середні значення площі під кривою «концентрація-час» від моменту 0 (попередня доза) до часу останнього аналізованого зразка (AUC(0-tlast)) варіювали від 30,9 до 105,5 мкг*год/мл, а середні значення максимальної концентрації (C_{max}) варіювали від 8,2 до 19,0 мкг/мл, при цьому, обидва</p>				Номер дослідження	Тест-система	Спосіб застосування	Місцезнаходження	85030	Мінісвиня, 4 тижня Мінісвиня, 39 тижнів	Місцево	4.2.3.2	87300	Місцево	4.2.3.2	13115 PM Ped-002	Мембрана копита великої рогатої худоби	<i>In vitro</i>	4.2.2.2	Мембрана копита великої рогатої худоби	<i>In vitro</i>	4.2.2.2
Номер дослідження	Тест-система	Спосіб застосування	Місцезнаходження																			
85030	Мінісвиня, 4 тижня Мінісвиня, 39 тижнів	Місцево	4.2.3.2																			
87300		Місцево	4.2.3.2																			
13115 PM Ped-002	Мембрана копита великої рогатої худоби	<i>In vitro</i>	4.2.2.2																			
	Мембрана копита великої рогатої худоби	<i>In vitro</i>	4.2.2.2																			

	<p>параметри не залежали від дози (дослідження 85030, детальнішу інформацію щодо досліджень див. у розділі 2.6.3.3.1). З порівняння відповідних середніх значень AUC(0-tlast) видно, що самки більше піддаються впливу тербінафіну, ніж самці. Резюме фармакокінетичних даних дослідження 85030 у вигляді таблиці представлено у таблиці 2.6.4-4.</p> <p>Через 39 тижнів після повторного нанесення на шкіру лаку для нігтів, що містить тербінафін в концентрації 5%, 10% або 15%, була підтверджена низька системна експозиція тербінафіну у міні-свиней (рівні в плазмі коливалися від 4,826 до 30,99 мкг/мл) (дослідження 87300, див. розділ 2.6.3.3.2). Крім того, у цьому дослідженні тербінафін був виявлений у зразках епідермісу в середніх концентраціях у тканинах від 314 до 891 мкг/г та у дермі із середніми концентраціями від 8,28 до 42,6 мкг/г. Резюме фармакокінетичних даних дослідження 87300 у вигляді таблиці представлено у таблиці 2.6.4-5. Дослідження на проникнення лаку для нігтів, що містить тербінафін, у нігті, який наносився на мембрани копита великої рогатої худоби, виявили високі рівні насичення тербінафіну в мембранах нігтів (дослідження 13115 та дослідження PM Ped-002). Резюме фармакокінетичних даних обох досліджень на проникнення in vitro представлено у таблиці 2.6.4-3.</p>					
3) розподіл	Заявник не проводив жодних доклінічних досліджень щодо розподілу. Через те, що системна експозиція тербінафіну була низькою після місцевого застосування лаку для нігтів, що містить тербінафін, ніж після перорального прийому, розподіл, метаболізм та виведення добре відомі та саморегулюються, коли тербінафін проникає у кров.					
4) метаболізм	Заявник не проводив жодних доклінічних досліджень з вивчення метаболізму.					
5) виведення	Заявник не проводив жодних доклінічних досліджень з вивчення виведення.					
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Заявник не проводив жодних доклінічних досліджень фармакокінетичної міжлікарської взаємодії. Оpubліковані ФК міжлікарські взаємодії тербінафіну охарактеризовані належним чином.					
7) інші фармакокінетичні дослідження	Немає даних.					
4. Токсикологія:						
Огляд проведених доклінічних токсикологічних досліджень наведено в Таблиці 2.6.5-1.						
Таблиця 2.6.5-1 Програма токсикологічних досліджень тербінафіну						
Тип дослідження Привалість	Шлях введення	Доза тербінафіну	Тест-система	GLP	Номер дослідження	Результати
<i>Токсичність у разі повторних введень</i>						
4 тижні	Дермально	10% (10%, 30%, 100% [нерозведений]) 15%	Щури	Так	B04882	Не спостерігалось жодних змін, пов'язаних зі смертністю або токсикологічною дією ^a , хоча ризик розвитку місцевих шкірних реакцій збільшувався залежно від дози. Самки піддавались впливу більше, ніж самці. При застосуванні будь-якої дози не спостерігалось жодних змін, пов'язаних зі смертністю або токсикологічною дією (включаючи ферменти печінки), хоча ризик

4 тижні	Дермально	(10%, 30%, 100% [нерозведений])	Щури	Так	B83182	розвитку місцевих шкірних реакцій збільшувався залежно від дози. Самки піддавались впливу більше, ніж самці; Добре переноситься та не спричиняє токсикологічно значущих змін при будь-якій застосованій дозі. NOAEL: 26,4 мг/кг/добу Добре переноситься та не спричиняє токсикологічних значущих змін при будь-якій застосованій дозі NOAEL: 26,4 мг/кг/добу
4 тижні	Дермально	5,10,15% (8,7, 17,4, 26,4 мг/кг/добу)	Мінісвині	Так	85030	
39 тижнів	Дермально	5,10,15% (8,7,17,4, 26,4 мг/кг/добу)	Мінісвині	Так	87300	

Місцева переносимість

10 хвилин	<i>In vitro</i>	10%	Рогівка великої рогатої худоби	Так	41100993	Спостерігається тяжке подразнення очей
5 та 16 годин	<i>In vitro</i>	2%	Модель штучної шкіри людини	Ні	06-51	Незначний спостережуваний цитотоксичний ефект свідчить про незначний подразнюючий ефект <i>in vivo</i>
4 години	Місцевий напівоклюсійний	10%	Кролики	Так	B04858	Значних або незворотних уражень шкіри кроликів не спостерігалось.
Тип дослідження	Шлях введення	Доза гербінафіну	Тест-система	GLP	Номер дослідження	Результати

Інша токсичність

Антигенність	<i>In vitro</i>	2%	Дендритні клітини людини	Ні	06-47	Посилення імунної клітинної відповіді не спостерігалось.
48 годин			Морська свинка			
Антигенність	в/м ін'єкція з подальшим нанесенням епідермального пластира	10%	Трансформовані кератиноцити людини (клітини NaCaT)	Так	B18832	Контактної сенсibiliзації не виявлено
24 години:			Миші	Так	06-50	Спостерігається незначний цитотоксичний ефект, який може свідчити про незначний подразнюючий ефект <i>in vivo</i> .
Цитотоксичність не вказана	<i>In vitro</i> <i>In vitro</i>	2%	Лінія клітин BALB/c 3T3 c31			

Фототоксичність						Фототоксичних ефектів не спостерігається
1 година		10%		Так	1408800	
50±2 хвилини (Опромінення)						

GLP= Належна лабораторна практика, NOAEL= Рівень експозиції, за якого не спостерігається жодний несприятливий ефект

а) Спостерігалася мінімальна центролобулярна гіпертрофія гепатоцитів у печінці 2 самців (в групі 30% дози) та у 2 самок та самок (в групі 100% дози). Однак ці випадки вважалися мінімальними адаптаційними змінами в печінці, які не були значущими з точки зору токсикології

Лак для нігтів, що містить тербінафін, для місцевого застосування не представляє значних токсикологічних ризиків. Ознак системної токсичності до 39 тижнів не виявлено. Не виявлено подразнення або контактної сенсibiliзації до лаку для нігтів, що містить тербінафін, як запропоновано.

1) токсичність у разі одноразового введення	Немає даних
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Було проведено два 28-денних дослідження шкірної напівоклюзійної токсичності на щурах з низьким рівнем токсичності (дослідження В04882, розділ 2.6.5.3.1 та дослідження В83182, розділ 2.6.5.3.2). В обох дослідженнях щурам Wistar обох статей наносили лак для нігтів, що містить тербінафін, для місцевого застосування, що містить 10% (дослідження В04882) або 15% (дослідження В83182) тербінафін, в 3 рівнях доз (100% [нерозведений], 30%, 10% і розчинник в якості плацебо) напівоклюзійно; тривалість лікування становила 6 годин 28 днів поспіль. В результаті цих досліджень не було виявлено ані випадків смерті, ані клінічних ознак токсичності, ані пов'язаного із лікуванням впливу на масу тіла. В обох дослідженнях спостерігалися місцеві ознаки подразнення (еритема, струпи, лусочки) в місці застосування препарату. Ці місцеві ознаки залежали від дози за частотою, ступенем тяжкості та тривалістю, при цьому самки піддавались впливу більше, ніж самці. Такий ефект зберігався до 28-го дня переважно у групі самок, які отримували високі дози. У дослідженні В04882 акантоз шкіри, на яку був нанесений препарат, відзначався в усіх групах лікування, у тому числі тварин контрольної групи, які отримували спиртовий розчинник НРСН в якості плацебо. У цьому дослідженні у деяких щурів, які отримували середні та високі дози, спостерігалася мінімальна гіпертрофія центрлобулярних гепатоцитів, що вважалось мінімальною адаптивною реакцією та не була значущою з точки зору токсикології. Такий ефект не спостерігався у дослідженні В83182. У цьому дослідженні гістологічний аналіз шкіри, на яку був нанесений препарат, виявив ерозії виразки разом із утворенням струпа у деяких самок у всіх групах дозування, але лише в 1 самця, який отримував високі дози. Гіперплазія епітелію та запальні клітинні інфільтрати також спостерігалися у самок усіх груп, а також у самців, які отримували середні та високі дози. Ці ураження були найбільш тяжкими у групах, які отримували високі дози. Зафіксовано поодинокі випадки фіброзу та вогнищового паракератозу.</p> <p>В дослідженнях за повторних введень на мінісвинях було встановлено, що лак для нігтів, що містить тербінафін, має низьку токсичність (дослідження 85030, розділ 2.6.5.3.3; дослідження 87300, розділ 2.6.5.3.4). В обох дослідженнях вивчалась токсичність лаку для нігтів, що містить 0,5%, 10% та 15% тербінафін, при нанесенні на 10% площі поверхні тіла. Щоденне нанесення на шкіру тривало 28 днів з наступним 2-тижневим періодом відновлення у дослідженні 85030 та 39 тижнів з наступним 8-тижневим періодом відновлення (дослідження 87300). В обох дослідженнях не було</p>

	<p>виявлено токсикологічної значущості, а також не було виявлено органів-мішеней ані за клінічною патологією, ані за допомогою гістопатологічного дослідження. Враховуючи ці результати, в кожному дослідженні було зроблено висновок про те, що рівень експозиції, за якої не спостерігається жодний несприятливий ефект (NOAEL), повинен перевищувати 26,4 мг/кг/добу, який становив найвищий рівень дози, що вивчався у кожному дослідженні.</p> <p>Вичерпні результати всіх чотирьох досліджень підсумовані у модулі 2.6.6, таблиці 2.6.6-8.</p>
3) генотоксичність: in vitro	Заявник не проводив досліджень генотоксичності.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Немає даних.
4) канцерогенність:	Заявник не проводив жодних досліджень канцерогенності шкіри з використанням лаку для нігтів, що містить тербінафін. Розгляд базувався на відсутності генотоксичності тербінафіну та відсутності будь-яких проліферативних змін на шкірі після тривалого місцевого застосування тербінафіну. Крім того, канцерогенний профіль тербінафіну охарактеризований належним чином.
довгострокові дослідження	Немає даних.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Немає даних.
додаткові дослідження	Немає даних.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Заявник не проводив жодних досліджень репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства лаку для нігтів, що містить тербінафін.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Немає даних.
ембріотоксичність	Немає даних.

пренатальна і постнатальна токсичність	Немає даних.			
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Немає даних.			
б) місцева переносимість	Місцева переносимість лаку для нігтів, що містить тербінафін, вивчалась <i>in vitro</i> (дослідження 4110093 та дослідження 06-51) згідно з настановами відповідної Організації економічного співробітництва та розвитку (OECD), та <i>in vivo</i> на новозеландських білих кроликах (дослідження B04858). Результати щодо місцевої переносимості коротко підсумовані в таблиці 2.6.6-17.			
Таблиця 2.6.6-17 Місцева переносимість				
Випробовуваний зразок: лак для нігтів, що містить тербінафін				
Види/штам	Шлях введення	Дози	Стать та кількість на групу	Важливі результати
Рогівка великої рогатої худоби	<i>In vitro</i>	Місцеве нанесення 0,75 мл 10% лаку для нігтів, що містить тербінафін (містить 70% етанолу), лабораторного препарату (10% тербінафіну, 44% етанолу, 46% води) або контрольного розчинника (70% етанолу, 30% води)	3 рогики на групу лікування	Лак для нігтів, що містить 10% тербінафін, спричиняє значно вищий IVIS поріг з контролем розчинника проти 29,8). Лабораторний препарат, що містить тербінафін, викликає реакцію, що перевищує IVIS лаку для нігтів, що містить тербінафін (269,5 проти 183,5). Вважалось, що лак для нігтів, що містить 10% тербінафіну, спричиняє тяжке подразнення очей.
Модель штучної шкіри людини*	<i>In vitro</i>	30 мкл (у 2 повторах) 2% лаку для нігтів, що містить тербінафін, протягом 5 та 6 годин		Незначне подразнення через 6 годин після застосування (63,5% життєздатності клітин порівняно з позитивним контролем (57,3% життєздатності клітин); насправді ET50 становив 398,8 хвилини. Таким чином, лак для нігтів, що містить 2% тербінафіну, показав незначний цитотоксичний потенціал моделі штучної шкіри людини <i>in vitro</i> , що свідчить про наявність незначного подразнюючого ефекту.
Новозеландські білі кролики, SPF	Місцеве напівоклозивне застосування	0,5 мл 10% лаку для нігтів, що містить тербінафін, протягом 4 годин	3 тварини (1 самець і 2 самки)	Дуже легка форма еритеми через 1 годину після застосування, яка зникла через 24 години. Ефекту фарбування не спостерігано.

				<p>або корозійного ефекту на шкіру, на яку наносили препарат, не відмічалось. Значного чи незворотного ураження шкіри не спостерігалось. Вважається, що лак для нігтів, що містить тербінафін, не викликає подразнення шкіри у кроликів.</p>	
<p>ET₅₀= час, необхідний для індукування 50% зниження виживання клітин після застосування досліджуваного препарату; IVIS= показник подразнення шкіри <i>in vitro</i>; SPF = вільні від специфічних патогенів,</p> <p>а) Реконструйована модель штучної шкіри людини що містить нормальні епідермальні кератиноцити людини, які ростуть як інтегрована 3-вимірна модель культури клітин.</p> <p>Ймовірність подразнення очей при застосуванні лаку для нігтів, що містить 10% тербінафін, вивчалась на окремих рогах великої рогатої худоби протягом 10 хв, а потім спостереження велось протягом 120 хв. Лак для нігтів, що містить 10% тербінафін, отримав високий показник подразнення шкіри <i>in vitro</i>, а також викликав коагуляцію білків стромы, яка була зумовлена вмістом у комерційному препараті тербінафіну в концентрації 10%. Таким чином, за результатами випробування можна зробити висновок, що лак для нігтів, що містить 10% тербінафін, спричиняє тяжке подразнення очей. Більш детальну інформацію див. у розділі 2.6.5.7.1 (дослідження 41100993).</p> <p>Лак для нігтів, що містить 2% тербінафін, оцінювали <i>in vitro</i> на моделі штучної шкіри людини, яка використовує трансформовані кератиноцити людини (клітини HaCaT), вирощені як інтегрована тривимірна модель культури клітин. Кератиноцити є переважаючими клітинами в епідермісі. Результати показали незначний цитотоксичний вплив на кератиноцити людини, що може свідчити про наявність незначного подразнюючого впливу <i>in vivo</i> (дослідження 06-50, розділ 2.6.5.8.2.1).</p> <p>Ймовірність подразнення шкіри при застосуванні лаку для нігтів, що містить тербінафін, вивчалась на новозеландських білих кроликах. Нанесення на шкіру спричинило незначну еритему через одну годину після нанесення, яка зникла через 24 години. Ефекту фарбування або корозійного ефекту на шкіру, на яку наносили препарат, не відмічалось. Значного чи незворотного ураження шкіри не спостерігалось. Таким чином, вважається, що лак для нігтів, що містить 10% тербінафін, не викликає подразнення шкіри у кроликів. Результати первинного тесту на подразнення шкіри у кроликів представлено у розділі 2.6.5.7.2 (дослідження B04858).</p>					
<p>7) додаткові дослідження токсичності:</p>	<p>Додаткові дослідження токсичності були проведені для оцінки фітотоксичної та цитотоксичної активності лаку для нігтів, що містить тербінафін. Також вивчалась можливість контактної сенсibilізації, а також ймовірність або утворення антитіл.</p> <p>Можливий ефект контактної сенсibilізації до лаку для нігтів, що містить 10% тербінафін, вивчався за допомогою тестів максимізації на самках морських свинок Данкін-Хартлі (дослідження B18832, розділ 2.6.5.8.1.2) відповідно до настанови OECD. Контактної сенсibilізації до лаку для нігтів, що містить 10% тербінафін, не виявлено. Додатковий тест <i>in vitro</i> з ізольованими незрілими дендритними клітинами людини, які є антигенпрезентуючими клітинами слизової оболонки шкіри, отриманими з моноцитів, показав, що лак для нігтів, що містить тербінафін, не має жодного потенціалу для стимуляції імунної клітинної відповіді у цій моделі (дослідження 06-47, розділ 2.6.5.8.1.1). Цитотоксичності або апоптозу виявлено не було. Результати цього тесту також показали, що лак для нігтів, що містить 2% тербінафін, також не може спричинити апоптоз або цитотоксичність у цій клітинній моделі. Важливі результати, а також шлях введення, тривалість дозування і стать, кіл-ть на групу в обох дослідженнях (дослідження 06-47 та дослідження B18832) наведені у таблиці 2.6.6-18 нижче.</p>				

антигенність (утворення антитіл)	Немає даних.						
імунотоксичність	Немає даних.						
дослідження механізмів дії	Немає даних.						
лікарська залежність	Немає даних.						
токсичність метаболітів	Немає даних.						
токсичність домішок							
інше	<p>Перелік інших досліджень токсичності наведено в Таблиці 2.6.6-18, тоді як тести на антигенність та цитотоксичність вже зазначені вище. Фототоксичний вплив лаку для нігтів, що містить 10% тербінафін, вивчався при кількох дозах (див. таблицю 2.6.6-18) у клітинах BALB/c 3T3, виділених з м'язової тканини ембріона миші в присутності або відсутності штучного сонячного світла (довжина хвилі >320 нм) (дослідження 1408800, розділ 2.6.5.8.3.1). Тест проводять відповідно до настанови № 432 OECD. Ознак цитотоксичності не виявлено, що свідчить про те, що лак для нігтів, що містить тербінафін, не спричиняє фототоксичних ефектів.</p> <p>Таблиця 2.6.6-18 Інші дослідження токсичності</p>						
	Види/ штам	Шлях введення	Тривалість дозування	Дози	Стать та кіль-ть на групу	Важливі результати	Номер досліджен
Антигенність							
	Дендритні клітини людини	<i>In vitro</i>	48 годин	0,4 мг/мл та 0,08 мг/мл лаку для нігтів, що містить 2% тербінафін		Не спостерігаєть ся експресії маркерів CD80 і CD86 або цитотоксично го ефекту або апоптозу дендритних клітин, на які наносили лак для нігтів, що містить 2% тербінафін. Отже, лак для нігтів, що містить 2% тербінафін, не проявляв стимулюючи й ефект на імунову клітинну відповідь.	06-47
	Морські свинки Данкін- Хартлі	Внутрішньошкір на ін'єкція з подальшим нанесенням	Внутрішньошкір но: 24 год.	Внутрішньошкі рна індукція: 0,1 мл/місце 25% розведення	15 самок (10 дослідних, 5 контрольні)	Смертельних випадків або ознак системної	B18832

	епідермального пластира	Нашкірно: 48 год.	лаку для нігтів, що містить 10% тербінафін <i>Нашкірна Індукція:</i> 0,3 мл/пластир лаку для нігтів, що містить 10% тербінафін в те саме місце Перспектива нашкірного нанесення: 0,2 мл/пластир 15% розведення лаку для нігтів, що містить 10% тербінафін		токсичності не спостерігалось. Після пробного нанесення 10% лаку для нігтів, що містить 15% тербінафін, шкірних реакцій не спостерігалось. Контактноі сенсibilізації лаку для нігтів, що містить 10% тербінафін, не виявлено, а отже, не позначається або не класифікується як сенсibilізатор шкіри.
--	-------------------------	-------------------	---	--	---

Цитотоксичність

Види/штам	Шлях введення	Тривалість дозування	Дози	Стать та кількість на групу	Важливі результати	Номер дослідження
Трансформовані кератиноцити людини (клітини HaCaT)	<i>In vitro</i>	Не заявлено	0,7 мг/мл, 2,1 мг/мл, 6,2 мг/мл та 18,5 мг/мл лаку для нігтів, що містить 2% тербінафін	3 повторення для кожного розведення 2%	Незначний цитотоксичний ефект спостерігається <i>in vitro</i> після впливу лаку для нігтів, що містить 2% тербінафін, на кератиноцити людини (IC ₅₀ =0,78 мг/мл), що свідчить про наявність незначного подразнюючого впливу <i>in vivo</i> .	06-50

Фототоксичність

Клітини миші лінії BALB/c 3T3 c31	<i>In vitro</i>	1 година Опромінення протягом 50±2 хв при кімнатній температурі	100 мкл/луоку Визначення діапазону: 1,95, 3,91, 7,81, 15,63, 31,25, 62,50, 125,0, 250,0 мкг/мл Основний експеримент: 3,91, 7,81, 15,63, 31,25, 62,50, 125,0, 250,0,	6 лунок на розведення	Цитотоксичні ефекти не спостерігалися після впливу на клітини лаку для нігтів, що містить 10% тербінафін, ані за наявності, ані за відсутності	1408800
-----------------------------------	-----------------	--	---	-----------------------	--	---------

				500,0 мкг/мл Опромінення: 1,5-1,9 Вт/см ² (5 Дж/см ²)		впливу штучного сонячного світла в обох експериментах. Отже, лак для нігтів, що містить 10% тербінафіл, не чинить фототоксично го впливу на клітини BALB/c 3Т3.
--	--	--	--	---	--	--

IC₅₀ = інгібуюча концентрація 50.

**5. Висновки
щодо
доклінічного
вивчення**

Всі проведені доклінічні дослідження наведені в Таблиці 2.6.1- 2 (див. нижче). Ці дослідження розглядаються в Модулі 2.6 разом з опублікованими даними фармакологічних та токсикологічних доклінічних досліджень.

Таблиця 2.6.1- 2 Список доклінічних досліджень, узагальнених у модулі 2.6

Номер дослідження	Тип дослідження	GLP	Місцезнаходження
4971	Первинна ФД. <i>In vitro</i>	Так	Модуль 2.6.1/2.6.2 (Фармакологія)
5035	Первинна ФД. <i>In vitro</i>	Ні	
5121	Первинна ФД. <i>In vitro</i>	Ні	
85470	Аналітичні методи	Так	Модуль 2.6.3/2.6.4 (Фармакокінетика)
85480	Аналітичні методи	Так	
90110	Аналітичні методи	Так	
13115	Абсорбція. <i>In vitro</i>	No	
PM Ped-002	Абсорбція. <i>In vitro</i>	No	
85030 *	Токсичність за повторних введень. <i>In vivo</i> (мінісвиня)	Так Так	
87300*	Токсичність за повторних введень. <i>In vivo</i> (мінісвиня)	Так	
B04882	Токсичність за повторних введень. <i>In vivo</i> (щур)	Так	Модуль 2.6.5/2.6.6 (Токсикологія)
B83182	Токсичність за повторних введень. <i>In vivo</i> (щур)	Так	
85030	Токсичність за повторних введень. <i>In vivo</i> (мінісвиня)	Так	
87300	Місцева переносимість. <i>In vitro</i> Місцева переносимість. <i>In vivo</i> (кролик)	Так	
41100993	Місцева переносимість. <i>In vitro</i> Місцева переносимість. <i>In vitro</i> Інше (Фототоксичність). <i>In vitro</i>	Так	
	Місцева переносимість. <i>In vivo</i> (морська свинка)	Так	
	Місцева переносимість. <i>In vitro</i>	Так	

B04858	Інше (цитотоксичність). <i>In vitro</i>	Так	
B18832		Так	
06-47		Ні	
06-51		Ні	
1408800		Так	
06-50		Так	

GLP= Належна лабораторна практика; ФД= фармакодинаміка;

а) Дані про фармакокінетику були отримані під час цього токсикологічного дослідження.

Противірибкова активність лаку для нігтів, що містить тербінафін, проти 3 клінічно значущих штамів грибів (дерматофіту, *T. rubrum*, дріжджових грибів, *C. parapsilosis* та плісеневих грибів, *S. brevicaulis*), протестована *in vitro*, показала, що лак для нігтів, що містить тербінафін, має високу противірибкову активність. Противірибкова активність подібна до опублікованої *in vitro* активності тербінафіну, при противірибковій активності, що виходить за межі дерматофітів, хоча зі значно більшою активністю проти дерматофітів досліджуваних грибів. Доклінічні дані підтверджують клінічне застосування лаку для нігтів, що містить тербінафін, при оніхомікозі серед дорослих та молодих пацієнтів (Розділ 2.5.1.2).


Місцеве застосування тербінафіну показало належне проникнення тербінафіну в тканини і, що важливо, дуже низькі системні концентрації (8,2-19,0 мкг/мл) порівняно зі значеннями максимальних концентрацій у плазмі (> 3 мкг/мл), які спостерігались у різних видів тварин після перорального застосування тербінафіну.

Дослідження проникнення в мембрані копит великої рогатої худоби показали, що лак для нігтів, що містить тербінафін, сприяє проникненню тербінафіну в кератин та забезпечує його дифузію через весь кератиновий матеріал. З клінічної точки зору це означає, що тербінафін може проникати в ніготь і досягати нігтьової пластини (і пов'язаного з ним мікроциркуляторного русла) в якому, ймовірно, присутні дерматофіти. Крім того, важливо, що клінічні дослідження лаку для нігтів, що містить тербінафін, для місцевого застосування виявили дуже низьку системну експозицію тербінафіну при середній максимальній концентрації в плазмі крові, що на > 3 порядки менша, ніж після перорального прийому (Розділ 2.7.2.3.1).

Дослідження напівоклюзивної токсичності на щурах не виявили спричиненого лікарським засобом системного ефекту 10% або 15% лаку для нігтів, що містить тербінафін. Ознаки подразнення були очевидними в місці нанесення та були більш вираженими при застосуванні дози 15% тербінафіну.

У 4-тижневих і 39-тижневих дослідженнях шкірної токсичності на міні-свинях лак для нігтів, що містить тербінафін, добре переносився і вважалося, що рівні NOAEL були вищі за найвищий рівень дози, що використовувався у цих дослідженнях (26.4 мг/кг/добу щодо 15% лаку для нігтів, що містить тербінафін), тоді як високий рівень дози був максимально можливою дозою на підставі площі поверхні тіла мінісвині. В рамках цих досліджень на мінісвинях також отримано токсикокінетичні дані. Концентрації тербінафіну в плазмі крові після 4-тижневого та 39-тижневого щоденного застосування лаку для нігтів, що містить тербінафін (5%, 10% і 15% тербінафіну), на шкірі свідчили про низьку системну експозицію тербінафіну без виявленої дозозалежності AUC(O-tlast) і C_{max}.

Навіть якщо дослідження тербінафіну *in vitro* на рогиці великої рогатої худоби показали тяжке подразнення очей, дослідження лаку для нігтів, що містить тербінафін, на шкірі кроликів, морських свинок та мінісвиней не показали жодної або показали мінімальне подразнення. Крім того, найвища концентрація лаку для нігтів, що містить тербінафін (10%), не призводила до сенсibiliзації шкіри або

	<p>фототоксичних реакцій, що є додатковою характерною ознакою для препаратів для місцевого застосування.</p> <p>Дані, отримані в рамках програми доклінічних досліджень, разом з існуючим належним чином задокументованим, доклінічним фармакологічним і токсикологічним профілем тербінафіну значною мірою сприяють цільовому використанню лаку для нігтів, що містить тербінафін.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <hr/> <p>(підпис) <u>Беспалько О.І.</u> <u>Спеціаліст з реєстрації лікарських засобів</u></p> <p>(П. І. Б.)</p>

Додаток 30
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 клінічне випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Екзотерін
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	<p><i>(дозвіл на випуск серій)</i> Салютас Фарма ГмбХ / Salutas Pharma GmbH Адреса місця провадження діяльності: Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Саксонія-Анхальт, Німеччина / Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179, Barleben, Sachsen-Anhalt, Germany</p> <p><i>(виробництво за повним циклом)</i> Альфасігма С.п.А. / Alfasigma S.p.A. Адреса місця провадження діяльності: Віа Енріко Фермі, 1, Аланно (ПЕ), 65020, Італія / Via Enrico Fermi, 1, Alanno (PE), 65020, Italy</p>
4. Проведені дослідження:	Х так ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	за повним досьє (автономним досьє) (відома діюча речовина)

5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження для оцінки кумулятивного подразнення шкіри, спричиненого розчином для нігтів Р-3058 (Тербінафіну гідрохлорид), протягом 21 дня застосування пластиру на шкірі у здорових добровольців Код дослідження: РС001
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	з 13 вересня 2011 р. по 19 грудня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: мін. 50 фактична: 51
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було оцінити ймовірність кумулятивного подразнення, спричиненого розчином для нігтів Р-3058 [тербінафіну гідрохлорид, 5% та 10%], у порівнянні з розчином для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо, позитивним контролем (0,1% лаурилсульфат натрію, ЛСН) та негативним контролем (0,9% водний розчин натрію хлориду, NaCl), використовуючи дизайн 21-денного дослідження щодо кумулятивного подразнення, за умови цілодобового носіння пластиру. Вторинними цілями було оцінити безпеку розчину для нігтів Р-3058 (тербінафіну гідрохлорид, 5% та 10%) у порівнянні з розчином для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо, позитивним контролем (0,1% лаурилсульфат натрію, ЛСН) та негативним контролем (0,9% водний розчин натрію хлориду, NaCl) шляхом контролю побічних реакцій під час 22-денного дослідження. Дані лабораторних досліджень через 21 день лікування порівнювали з даними, отриманими на початку дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було сліпим (пацієнт та оцінювач), мало внутрішньогруповий дизайн, при якому пацієнти наносили всі досліджувані вироби на рандомізовані ділянки шкіри. Досліджувані вироби включали розчин для нігтів Р-3058 (5% тербінафіну гідрохлорид), розчин для нігтів Р-3058 (10% тербінафіну гідрохлорид), розчин для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо, позитивний контроль (0,1% лаурилсульфат натрію, ЛСН) та негативний контроль (0,9% водний розчин натрію хлориду, NaCl). Дослідження включало повторні та

	<p>безперервні аплікації всіх досліджуваних матеріалів протягом 21 дня. Оцінки проводились приблизно через 24 години після кожної аплікації та перед наступною аплікацією. Загальна тривалість дослідження становила приблизно 22 дні. Лікування для трьох груп відрізнялося лише природою пластиру, який кріпиться на відповідні ділянки шкіри: Група 1 отримувала пластир Webril, вкритий гіпоалергенною напівоклюзійною стрічкою; Група 2 використовувала гіпоалергенну напівоклюзійну стрічку; у Групі 3 матеріали були нанесені безпосередньо на шкіру, покриті марлею, закріпленої з двох сторін лише паперовою хірургічною стрічкою.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти, які надали письмову інформовану згоду та дозвіл на розкриття конфіденційної інформації про стан здоров'я, повинні відповідати наступним критеріям.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Чоловіки або жінки віком від 18 до 65 років. 2. Задовільний загальний стан здоров'я, оцінений на підставі даних анамнезу захворювання та результатами короткого фізичного огляду шкіри. 3. Бажання та можливість застосовувати ефективні засоби контрацепції під час дослідження, якщо це жінка репродуктивного віку. Ефективні методи контрацепції включають утримання від статевого акту, внутрішньоматкову спіраль (ВМС) або подвійний бар'єрний метод, оральні або ін'єкційні контрацептиви (слід використовувати системні контрацептиви щонайменше 3 місяці). 4. Повна проінформованість про ризики участі у дослідженні та готовність надати письмову згоду на участь у дослідженні. 5. Готовність дотримуватися правил дослідження, які включали: уникати перебування на сонці (наприклад, не купатися, не приймати сонячні ванни та не відвідувати солярій), не виконувати вправи, які можуть викликати надмірне потовиділення, утримуватися від використання лосьйонів, кремів або масел в області спини. 6. Готовність не змінювати торгову марку засобів особистої гігієни, таких як мило, засоби для миття тіла, пральний порошок, спрей та міст для тіла тощо, під час участі в дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>P-3058 (5% та 10% тербінафіну гідрохлорид), розчин для нігтів. В Групах 1 та 2 препарат P-3058 наносили піпеткою безпосередньо на пластир розміром 2x2 см і відразу ж кріпили на шкіру. Патч-система виготовлена з Webril® і закріплена оклюзійною гіпоалергенною стрічкою (Група 1) або напівоклюзійною гіпоалергенною стрічкою (Група 2). В Групі 3 всі досліджувані вироби наносились безпосередньо на шкіру, покриту марлею, що закріплена паперовою хірургічною стрічкою.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Розчин для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо (0% тербінафіну гідрохлорид); позитивний контроль (0,1% ЛСН); негативний контроль: 0,9% NaCl. В Групах 1 і 2 розчинник в якості плацебо, позитивний контроль та негативний контроль наносили за допомогою піпетки безпосередньо на пластир розміром 2x2 см і відразу ж кріпили на шкіру. Патч-система виготовлена з Webril® і закріплена оклюзійною гіпоалергенною стрічкою (Група 1) або напівоклюзійною гіпоалергенною стрічкою (Група 2). В Групі 3 всі досліджувані вироби наносились безпосередньо на шкіру, покриту марлею, що закріплена паперовою хірургічною стрічкою.</p>
15. Супутня терапія	<p>За винятком стандартного застосування протизапальних (дозволено застосування 81 мг аспірину), імуносупресивних або антигістамінних препаратів (дозволено</p>

	<p>застосування кортикостероїдів при захворюваннях порожнини носа, очних крапель), окрім ін'єкційних препаратів від алергії.</p> <p>Ефективні методи контрацепції включали утримання від статевого акту, внутрішньоматкову спіраль (ВМС) або подвійний бар'єрний метод, оральні або ін'єкційні контрацептиви (слід використовувати системні контрацептиви щонайменше 3 місяці).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Усіх пацієнтів оцінювали за шкалою оцінки ступеня тяжкості подразнення шкіри. Через певні проміжки часу (приблизно кожні 24 години) експерт, якій оцінював стан шкіри, реєстрував шкірні реакції кожного учасника після кожного нанесення пластиру. Експерт, якій оцінював стан шкіри, призначав лікування сліпим методом.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Всіх рандомізованих пацієнтів, яким була зроблена одна аплікація щонайменше одного досліджуваного виробу, оцінювали на предмет безпеки. Кінцеві точки безпеки включали всі небажані явища (НЯ), серйозні НЯ (СНЯ), НЯ, що призвели до припинення участі у дослідженні, та результати лабораторних досліджень.</p>
18. Статистичні методи	<p>Вихідні дані включали фактичні індивідуальні результати патч-тесту, зареєстровані лікарем, якій оцінював стан шкіри, після візуальної оцінки аплікаційних зон. Бали являли собою комбінацію чисел та літер; однак літери були переведені у числа і використовувались як доповнення до чисел. При аналізі балів за шкалою оцінки ступеня тяжкості кумулятивного подразнення використовували комбіновані бали за шкалою "Дермальне подразнення" та "Інша реакція". Для статистичного аналізу було обрано верхню межу 3 для комбінації чисел та літер, оскільки метою цього тесту було порівняння відносно «м'яких» методів лікування. Усі значення >3 були переведені у максимальні значення, що дорівнювали 3 балам. Переведені бали за шкалою оцінки ступеня тяжкості кумулятивного подразнення були узагальнені описово за досліджуваним виробом та візитом. Бали за шкалою оцінки ступеня тяжкості кумулятивного подразнення, отримані протягом 21 дня, являли собою суму трансформованих балів за шкалою оцінки подразнення за 21 день на пацієнта та досліджуваного виробу, і були узагальнені описово для кожного досліджуваного виробу. Кількість та відсоткова частка пластирів за кожною шкалою оцінки ступеня тяжкості подразнення були представлені для кожного досліджуваного виробу та візиту.</p> <p>Для кожної групи 5 балів для оцінки досліджуваних виробів були ранжовані для кожного пацієнта, а потім проаналізовані за критерієм Фрідмана. Тест на найменшу суттєву різницю Фішера (LSD) проводили, якщо суттєва різниця ($p < 0,05$) спостерігалась при застосуванні кожного досліджуваного виробу при оцінці за критерієм Фрідмана. Для перевірки гіпотез використовували рівень значущості 0,05. Статистичні порівняння між групами не проводились.</p> <p>Сукупні бали для кожного методу лікування всіх пацієнтів (N) та для базової кількості пацієнтів $N = 10$ були отримані за критерієм Бергера і Боумена:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальна оцінка (T.S.) = сума балів за шкалою оцінки щоденного нанесення пластирів (верхня межа 3) для всіх пацієнтів за 21 день. • Для нормалізації до 10 пацієнтів (основна кількість: 10), загальний бал для 10 пацієнтів $(T.S\ 10) = (10) \times (\text{Загальний бал}) \div (\text{кількість пацієнтів})$. <p>Щодо кожного досліджуваного виробу в кожній групі були проведені такі аналізи:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальна кількість спостережень із комбінованим балом за шкалою оцінки ступеня тяжкості подразнення, що становить 3 або більше, була надана для кожного досліджуваного виробу. • Кількість пластирів, які були вилучені через надмірне подразнення.


	<p>• Кількість днів до моменту виникнення значного подразнення, щоб виключити повторне застосування пластиру на тому самому місці. Всі рандомізовані пацієнти були включені в аналіз безпеки. Кодування небажаних явищ здійснювалось відповідно до Медичного словника регуляторної діяльності MedDRA (версії 14.1). НЯ вказані за класом систем органів (SOC) та переважним терміном (PT).</p>																																																																	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідження було рандомізовано 65 пацієнтів. З цих 65 пацієнтів 51 пацієнт завершив 21-денний курс лікування. Демографічні характеристики підсумовані у Таблиці 3.1. Таблиця 3.1 Демографічні характеристики (популяція для оцінки безпеки)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Група 1 N=43</th> <th>Група 2 N=11</th> <th>Група 3 N=11</th> <th>Всі пацієнти N=65</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Стать, n (%)</td> <td>12 (27,9%)</td> <td>7 (63,9%)</td> <td>4 (36,4%)</td> <td>23 (35,4%)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіча</td> <td>31 (72,1%)</td> <td>4 (36,4%)</td> <td>7 (63,6%)</td> <td>42 (64,6%)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Вік, роки</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>43</td> <td>11</td> <td>11</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (SD)</td> <td>49,5 (12,1)</td> <td>43,6 (14,5)</td> <td>41,7 (8,9)</td> <td>47,2 (12,3)</td> </tr> <tr> <td>Етнічна приналежність, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>неіспаномовні або латиноамериканці</td> <td>42 (97,7%)</td> <td>10 (90,9%)</td> <td>10 (90,9%)</td> <td>62 (95,4%)</td> </tr> <tr> <td>іспаномовні або латиноамериканці</td> <td>1 (2,3%)</td> <td>1 (9,1%)</td> <td>1 (9,1%)</td> <td>3 (4,6%)</td> </tr> <tr> <td>Раса, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Пацієнти негроїдної раси або афро-американці</td> <td>16 (37,2%)</td> <td>6 (54,5%)</td> <td>7 (63,6%)</td> <td>29 (44,6%)</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти європеоїдної раси</td> <td>27 (62,8%)</td> <td>5 (45,5%)</td> <td>4 (36,4%)</td> <td>36 (55,4%)</td> </tr> </tbody> </table>		Група 1 N=43	Група 2 N=11	Група 3 N=11	Всі пацієнти N=65	Стать, n (%)	12 (27,9%)	7 (63,9%)	4 (36,4%)	23 (35,4%)	Чоловіча	31 (72,1%)	4 (36,4%)	7 (63,6%)	42 (64,6%)	Жіноча					Вік, роки					N	43	11	11	65	Середнє значення (SD)	49,5 (12,1)	43,6 (14,5)	41,7 (8,9)	47,2 (12,3)	Етнічна приналежність, n (%)					неіспаномовні або латиноамериканці	42 (97,7%)	10 (90,9%)	10 (90,9%)	62 (95,4%)	іспаномовні або латиноамериканці	1 (2,3%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	3 (4,6%)	Раса, n (%)					Пацієнти негроїдної раси або афро-американці	16 (37,2%)	6 (54,5%)	7 (63,6%)	29 (44,6%)	Пацієнти європеоїдної раси	27 (62,8%)	5 (45,5%)	4 (36,4%)	36 (55,4%)
	Група 1 N=43	Група 2 N=11	Група 3 N=11	Всі пацієнти N=65																																																														
Стать, n (%)	12 (27,9%)	7 (63,9%)	4 (36,4%)	23 (35,4%)																																																														
Чоловіча	31 (72,1%)	4 (36,4%)	7 (63,6%)	42 (64,6%)																																																														
Жіноча																																																																		
Вік, роки																																																																		
N	43	11	11	65																																																														
Середнє значення (SD)	49,5 (12,1)	43,6 (14,5)	41,7 (8,9)	47,2 (12,3)																																																														
Етнічна приналежність, n (%)																																																																		
неіспаномовні або латиноамериканці	42 (97,7%)	10 (90,9%)	10 (90,9%)	62 (95,4%)																																																														
іспаномовні або латиноамериканці	1 (2,3%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	3 (4,6%)																																																														
Раса, n (%)																																																																		
Пацієнти негроїдної раси або афро-американці	16 (37,2%)	6 (54,5%)	7 (63,6%)	29 (44,6%)																																																														
Пацієнти європеоїдної раси	27 (62,8%)	5 (45,5%)	4 (36,4%)	36 (55,4%)																																																														
20. Результати ефективності (1)	<p>В Таблиці 3.2 підсумовані результати оцінки кумулятивного подразнення за весь період тестування, а також протягом 1, 2 та 3 тижнів. Негативний контроль, 0,9% NaCl, спричиняв найменше подразнення в усіх 3 групах у всі моменти часу. Через 21 день подразнення, спричинене P-3058 5% або 10% тербінафіном в Групі 1, було порівняним зі стандартним легким подразником, 0,1% ЛСН, і значно сильніше, ніж у групі розчинника в якості плацебо. В Групі 2 позитивний контроль не був статистично більшим за негативний контроль, хоча бал за шкалою оцінки ступеня тяжкості кумулятивного подразнення був вдвічі більшим. Концентрація розчинника в якості плацебо та обох розчинів P-3058 спричиняла значно більше</p>																																																																	

подразнення, ніж негативний контроль, але не відрізнялася одна від одної. Істотних відмінностей між методами лікування в Групі 3 не відмічалось.

Таблиця 3.2 Порівняння балів за шкалою оцінки кумулятивного подразнення шкіри

Лікування						Р-значення ¹	
	0,9% водний розчин NaCl	Розчиник в якості плацебо	5% тербінафіду гідрохлорид	10% тербінафіду гідрохлорид	0,1% SLS		
Група 1: Оклізійні пластирі							
Бал за шкалою оцінки	День 7 ⁴	0,0±0,0 (36)	0,2±0,67 (36)	2,4±1,02 (36)	2,5±0,97 (36)	2,2±1,01 (37)	
кумулятивного	День 14	0,1±0,4 (8)	0,9±1,24 (36)	2,3±0,72 (35)	2,7±0,86 (36)	2,74±0,85 (5)	
подразнення ²	День 21	0,0±0,0 (34)	0,5±1,09 (33)	2,8±0,75 (32)	2,5±1,09 (33)	2,84±0,75 (35)	
Середнє±SD (n) ³	Загалом	0,0±0,0 (31)	8,1±12,9 (41)	37,6±17,9 (41)	37,0±18,2 (41)	4 (33)	<0,0001
	Р-значення ¹	0,0177		<0,0001	<0,0001	61 (41)	<0,0001
Група 2: Напівоклізійні пластирі							
Бал за шкалою оцінки	День 7	0,1±0,3 (0)	0,0±0,0 (11)	0,0±0,0 (11)	0,2±0,40 (11)	0,1±0,30 (11)	
кумулятивного	День 14	0,2±0,4 (11)	0,5±0,53 (10)	1,0±1,15 (10)	1,3±1,25 (10)	0,54±0,5 (3)	
подразнення ²	День 21	2 (10)	2,5±0,85 (10)	2,5±1,08 (10)	2,54±1,08 (10)	2,2±1,14 (10)	
Середнє±SD (n) ³	Загалом	1,0±1,4 (1)	15,2±8,3 (11)	17,8±11,2 (11)	18,7±11,0 (11)	10,8±7,2 (1)	0,0042
	Р-значення ¹	5,5±9,4 (2)	0,0213	0,0040	0,0021	0,1960	
Група 3: Відкриті пластирі							
Бал за шкалою оцінки	День 7	0,00±0,00 (0)	0,00±0,00 (0)	0,00±0,00 (10)	0,00±0,00 (10)	0,00±0,00 (0)	
кумулятивного	День 14	0,00±0,00 (10)	0,00±0,00 (10)	0,00±0,00 (9)	0,00±0,33 (9)	0,00±0,00 (10)	
подразнення ²	День 21	00 (9)	0 (9)	0,6±0,92 (8)	1,1±1,13 (8)	0 (9)	
Середнє±SD (n) ³	Загалом	0,5±0,7 (6)	0,5±1,07 (8)	2,1±2,84 (11)	3,6±4,52 (11)	0,94±1,1 (3)	0,6390
	Р-значення ¹	1,5±3,1 (4)	1,6±3,88 (11)			3,94±5,9 (4)	

	(11)	(11)																									
	<p>Джерело: Таблиця 14.2.1.1, Перелік 16.2.6.1</p> <p>¹Р-значення, отримане за критерієм Фрідмана; щодо $p \leq 0,05$, Р-значення для попарного порівняння при застосуванні розчинника в якості плацебо (для Групи 1) чи негативного контролю (для Групи 2) було отримано в ANOVA, де метод лікування використовувався як фіксований ефект у тесті на найменшу суттєву різницю Фішера.</p> <p>²Комбіновані бали за шкалою "Дермальне подразнення" та "Інша реакція" за кожен день; сукупний бал за загальною шкалою; див. розділ 9.5.1.2</p> <p>³n = кількість оцінюваних аплікаційних зон</p> <p>⁴День 7 = через 24 години після 7-го нанесення. День 14 = через 24 години після 14-го нанесення, тощо</p>																										
21. Результати безпеки	<p>Серйозних або тяжких НЯ не відмічалось. Тільки 3 НЯ вважалися пов'язаними з застосуванням досліджуваного препарату.</p> <p>В Таблиці 3.3 підсумована частота розвитку НЯ.</p> <p style="text-align: center;">Таблиця 3.3 Частота розвитку небажаних явищ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Група 1 N=43</th> <th>Група 2 N=11</th> <th>Група 3 N=11</th> <th>Всього N=65</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Пацієнти з щонайменше одним НЯ n (%)¹</td> <td>18 (41,9%)</td> <td>2 (18,2%)</td> <td>4 (36,4%)</td> <td>24 (36,9%)</td> </tr> <tr> <td> Серйозні n (%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Тяжкі n (%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані із застосуванням досліджуваного виробу n (%)</td> <td>3 (7,0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3 (4,6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Джерело: Таблиця 14.3.1.1., перелік 16.2.7.1</p> <p>¹ Якщо пацієнт відмічає одну й ту саму реакцію більше, ніж один раз, або більше, ніж одну реакцію, в таблицю внесений лише випадок з найвищим ступенем категорійної релевантності</p>			Група 1 N=43	Група 2 N=11	Група 3 N=11	Всього N=65	Пацієнти з щонайменше одним НЯ n (%) ¹	18 (41,9%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)	24 (36,9%)	Серйозні n (%)	0	0	0	0	Тяжкі n (%)	0	0	0	0	Пов'язані із застосуванням досліджуваного виробу n (%)	3 (7,0%)	0	0	3 (4,6%)
	Група 1 N=43	Група 2 N=11	Група 3 N=11	Всього N=65																							
Пацієнти з щонайменше одним НЯ n (%) ¹	18 (41,9%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)	24 (36,9%)																							
Серйозні n (%)	0	0	0	0																							
Тяжкі n (%)	0	0	0	0																							
Пов'язані із застосуванням досліджуваного виробу n (%)	3 (7,0%)	0	0	3 (4,6%)																							
22. Висновок (заключення)	<p>Результати підтверджують висновок про те, що досліджувані матеріали Р-3058, 5% та 10% тербінафін, спричиняли подразнення легкого та помірного ступеня, тоді як розчинник в якості плацебо спричиняв подразнення легкого ступеня при нанесенні на шкіру в 21-денному тесті на кумулятивне подразнення. Крім того, під час 21-денного дослідження жодних проблем безпеки виявлено не було.</p> <p>Спостереження та результати, отримані в Групі 1, в якій восьми пацієнтам наносили оклюзійний пластир, підтверджують ці висновки, оскільки подразнення спостерігалось при застосуванні всіх матеріалів, окрім негативного контролю. При застосуванні розчинника в якості плацебо відмічалось значно сильніше подразнення, ніж при застосуванні негативного контролю, хоча і менш виражене ніж при застосуванні позитивного контролю чи матеріалів Р-3058, що свідчить про те, що розчинник в якості плацебо (переважно етанол) може частково сприяти розвитку подразнення, що спостерігалось при застосуванні матеріалів Р-3058.</p> <p>Подразнення, що призвело до припинення використання більшості пластирів, свідчить про те, що оклюзійний пластир може бути не найбільш підходящою патч-системою для проведення майбутніх тестів на сенсibiliзацію при застосуванні цих матеріалів. На відміну від цього, відкрита патч-система нанесення безпосередньо на шкіру, а також марлеві пов'язки, що використовувались в Групі 3, можуть не</p>																										

	<p>чинити достатній вплив, щоб спричинити розвиток відповідних реакцій для належної їх інтерпретації (позитивний контроль був по суті негативним з дуже низькими показниками навіть у 21-й день). При застосуванні досліджуваних матеріалів відмічалось незначне подразнення - в Групі 2 – майже на жодній ділянці шкіри не відмічалось ознак подразнення до 10 днів, і більшість пацієнтів (8 або 9 з 11) завершили 21-денний період лікування, тобто, не відмічали подразнення, яке б вимагало припинення лікування.</p> <p>Хоча кількість випробовуваних була невеликою в обох Групах 2 і 3, спостереження та результати, отримані в Групі 2, свідчать про те, що метод нанесення напівокклюзійного пластиру надає дійсні результати при розвитку певних реакцій протягом 21 дня для належної інтерпретації.</p> <p>На закінчення можна сказати, що результати підтверджують необхідність проведення подальших тестів розчинів для нігтів, що містять 5% та 10% тербінафін (Р-3058). Результати також свідчать про використання системи напівокклюзійних пластирів, що містять ці матеріали.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційно го посвідчення)</p>	<div style="text-align: center;">  <p>МІНІСТЕРСТВО ЗОРОУКРАЇНИ ДЕПАРТАМЕНТ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ</p> </div> <p>(підпис) Беспалько О.І. Спеціаліст з реєстрації лікарських засобів</p> <p>(П. І. Б.)</p>

Додаток 30
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)

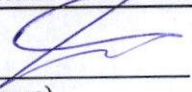
ЗВІТ
про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Екзотерін
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	<i>(дозвіл на випуск серій)</i> Салютас Фарма ГмбХ / Salutas Pharma GmbH Адреса місця провадження діяльності: Отто-вон-Гюріке-Аллее 1, 39179, Барлебен, Саксонія-Анхальт, Німеччина / Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179, Barleben, Sachsen-Anhalt, Germany <i>(виробництво за повним циклом)</i> Альфасігма С.п.А. / Alfasigma S.p.A. Адреса місця провадження діяльності: Віа Енріко Фермі, 1, Аланно (РЕ), 65020, Італія / Via Enrico Fermi, 1, Alanno (PE), 65020, Italy
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	за повним досьє (автономним досьє) (відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження для оцінки ймовірності розвитку контактної сенсibiliзації, спричиненої розчином для нігтів, що містить тербінафіну гідрохлорид (Р-3058), у людей Код дослідження: РС002

6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	з 09 квітня 2012 р. по 26 червня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: мін. 200 фактична: 207
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Для оцінки індукції контактної сенсibiliзації розчином для нігтів Р-3058, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид, у порівнянні з розчином для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо, а також негативним контролем (0,9% водним розчином натрію хлориду, NaCl) за допомогою 9 послідовних безперервних аплікацій на ділянку спини протягом 3-тижневого періоду аплікації, 10-17-денного періоду відпочинку та 48-годинної фази провокації. Оцінки проводились протягом наступних 72 годин.</p> <p>Вторинна мета включала оцінку безпеки застосування розчину для нігтів, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид, Р-3058 шляхом контролю небажаних явищ протягом усього періоду дослідження та порівняння рівнів ферментів печінки (АЛТ/АСТ) та гематологічних параметрів на початку та в кінці дослідження.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було сліпим, рандомізованим дослідженням, що мало внутрішньогруповий дизайн. Кожен пацієнт отримував усі досліджувані препарати одночасно. Кваліфікований експерт, який оцінював стан шкіри, використовував досліджувані матеріали сліпим методом. Досліджувані препарати включали Р-3058 (розчин для нігтів, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид), розчин для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо, та негативний контроль (0,9% водний розчин натрію хлориду, NaCl). Дослідження включало повторні та безперервні аплікації всіх досліджуваних препаратів протягом близько 48 годин у будні та приблизно 72 годин у вихідні протягом 3 тижнів, загалом, 9 аплікацій або провокацій.</p> <p>Кваліфікований експерт оцінював ділянки верхньої частини спини сліпим методом після кожного зняття пластиру. Пацієнти мали період відпочинку 10-17 днів, після чого проводили провокаційні аплікації кожного досліджуваного препарату на ділянки нижньої частини спини, на які препарат не наносили, протягом приблизно 48 годин. Оцінку провокаційних ділянок проводили щонайменше через 30 хвилин і не більше, ніж через 45 хвилин, через 24 ± 1, 48 ± 2 та 72 ± 2 годин після зняття пластиру. Загальна тривалість дослідження після скринінгу становила приблизно 6 тижнів для кожного пацієнта.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти були включені в дослідження, якщо вони відповідали всім наведеним нижче критеріям:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Чоловіки або жінки віком від 18 до 65 років. 2. Задовільний загальний стан здоров'я, оцінений на підставі даних анамнезу захворювання та результатів короткого фізичного огляду шкіри. 3. Бажання та можливість застосовувати ефективні засоби контрацепції під час дослідження, якщо це жінка репродуктивного віку. Ефективні методи контрацепції включають утримання від статевого акту, внутрішньоматкову спіраль (ВМС) або

	<p>подвійний бар'єрний метод, оральні або ін'єкційні контрацептиви (слід використовувати системні контрацептиви щонайменше 3 місяці).</p> <p>4. Повна проінформованість про ризики участі у дослідженні та готовність надати письмову згоду на участь у дослідженні.</p> <p>5. Готовність дотримуватися правил дослідження, які включали: уникати перебування на сонці (наприклад, не купатися, не приймати сонячні ванни та не відвідувати солярій), не виконувати вправи, які можуть викликати надмірне потовиділення, утримуватися від використання лосьйонів, кремів або масел в області спини.</p> <p>6. Готовність не змінювати торгову марку засобів особистої гігієни, таких як мило, засоби для миття тіла, пральний порошок, спрей та міст для тіла тощо, під час участі в дослідженні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Розчин для нігтів P-3058 (10% тербінафіну гідрохлорид).</p> <p>Доза: 0,2 мл розчину P-3058 наносили за допомогою піпетки безпосередньо на пластир розміром 2x2 см і відразу ж кріпили на шкіру. Патч-система виготовлена з Webril® і закріплена на шкірі напівоклюзійною гіпоалергенною стрічкою.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Розчин для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо (0% тербінафіну гідрохлорид); негативний контроль: 0,9% водний розчин натрію хлориду, NaCl.</p> <p>Доза: 0,2 мл розчину для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо, або негативного контролю наносили за допомогою піпетки безпосередньо на пластир розміром 2x2 см і відразу ж кріпили на шкіру. Патч-система виготовлена з Webril® і закріплена на шкірі напівоклюзійною гіпоалергенною стрічкою.</p>
15. Супутня терапія	<p>За винятком стандартного застосування протизапальних (дозволено застосування 81 мг аспірину), імуносупресивних або антигістамінних препаратів (дозволено застосування кортикостероїдів при захворюваннях порожнини носа, очних крапель), окрім ін'єкційних препаратів від алергії.</p> <p>Ефективні методи контрацепції включали утримання від статевого акту, внутрішньоматкову спіраль (ВМС) або подвійний бар'єрний метод, оральні або ін'єкційні контрацептиви (слід використовувати системні контрацептиви щонайменше 3 місяці).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Всі ділянки шкіри оцінювали за шкалою оцінки ступеня тяжкості подразнення шкіри. Через визначені проміжки часу (щонайменше через 30 хвилин після зняття пластиру у фазі аплікації; щонайменше через 30 хвилин та не більше, ніж через 45 хвилин, через 24 ± 1, 48 ± 2 і 72 ± 2 годин після зняття пластиру у фазі провокації) реєстрували реакцію шкіри кожного учасника після кожного нанесення пластиру. Експерт, якій оцінював стан шкіри, призначав лікування та оцінював будь-які попередні бали сліпим методом. Усі реакції шкіри вивчали та оцінювали під світлом лампочки розжарювання синього кольору потужністю 100 Вт.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Всіх рандомізованих пацієнтів, яким була зроблена одна аплікація щонайменше одного досліджуваного виробу, оцінювали на предмет безпеки. Кінцеві точки безпеки включали всі небажані явища, серйозні небажані явища, небажані явища, що призвели до припинення участі у дослідженні, та результати лабораторних досліджень.</p>
18. Статистичні методи	<p>Вихідні дані включали індивідуальні результати патч-тесту, зареєстровані після візуальної оцінки аплікаційних зон як у фазі аплікації, так і у фазі провокації. Бали являли собою комбінацію чисел та літер, переведених у числа для статистичного аналізу. Описова статистика була застосована для комбінованих балів після кожної</p>

	<p>з 9 нанесень у фазі аплікації та в кожен момент часу після завершення фази провокації. Після 3-тижневого періоду аплікації бали, отримані при застосуванні препарату P-3058 (розчин для нігтів, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид), порівнювались із балами, отриманими при застосуванні негативного контролю, та із балами, отриманими при застосуванні розчинника в якості плацебо; бали, отримані при застосуванні розчинника в якості плацебо, порівнювались із балами, отриманими при застосуванні негативного контролю. Після періоду провокації як через 48 ± 2, так і через 72 ± 2 години після видалення пластиру бали, отримані при застосуванні препарату P-3058 (розчину для нігтів, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид), порівнювались із балами, отриманими при застосуванні негативного контролю та розчинника в якості плацебо. Також було проведено порівняння розчинника в якості плацебо з негативним контролем. Ймовірність сенсibilізації при застосуванні кожного досліджуваного матеріалу оцінювали шляхом порівняння балів, отриманих у період провокації (48 ± 2, 72 ± 2 години) із балами, отриманими у період аплікації. Було проведено зіставлення кількості підтверджених випадків сенсibilізації на ділянках шкіри у всіх групах пацієнтів. Для перевірки гіпотез використовували рівень значущості 0,05.</p> <p>Всі рандомізовані пацієнти були включені в аналіз безпеки. Кодування небажаних явищ здійснювалось відповідно до Медичного словника регуляторної діяльності MedDRA (версії 15.0). НЯ вказані за класом систем органів (SOC) та переважним терміном (PT).</p>																												
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>З 225 пацієнтів, рандомізованих у дослідження, 212 завершили фазу аплікації, а 207 завершили як фазу аплікації, так і фазу провокації. Для цих пацієнтів усі аплікації завершені по відношенню до кожного досліджуваного препарату, тобто 212 - у фазі аплікації (9 аплікацій) і 207 - у фазі провокації (1 аплікація) при застосуванні P-3058 (розчину для нігтів, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид), розчинника в якості плацебо та негативного контролю. Демографічні характеристики підсумовані у Таблиці 3.1.</p> <p>Таблиця 3.1 Демографічні характеристики (популяція для оцінки безпеки)</p> <table border="1" data-bbox="663 1200 1230 1852"> <thead> <tr> <th></th> <th>Всі пацієнти N=225</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Стать, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Чоловіча</td> <td>87 (38,7)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td>138 (61,3)</td> </tr> <tr> <td>Вік, роки</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (SD)</td> <td>46,0 (12,04)</td> </tr> <tr> <td>Етнічна приналежність, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>неіспаномовні або латиноамериканці</td> <td>8 (3,6)</td> </tr> <tr> <td>іспаномовні або латиноамериканці</td> <td>217 (96,4)</td> </tr> <tr> <td>Раса, n (%)¹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Американські індіанці / корінні жителі Аляски</td> <td>4 (1,8)</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти монголоїдної раси</td> <td>5 (2,2)</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти негроїдної раси або афро-американці</td> <td>84 (37,3)</td> </tr> <tr> <td>Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> </tbody> </table>		Всі пацієнти N=225	Стать, n (%)		Чоловіча	87 (38,7)	Жіноча	138 (61,3)	Вік, роки		Середнє значення (SD)	46,0 (12,04)	Етнічна приналежність, n (%)		неіспаномовні або латиноамериканці	8 (3,6)	іспаномовні або латиноамериканці	217 (96,4)	Раса, n (%) ¹		Американські індіанці / корінні жителі Аляски	4 (1,8)	Пацієнти монголоїдної раси	5 (2,2)	Пацієнти негроїдної раси або афро-американці	84 (37,3)	Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану	0 (0,0)
	Всі пацієнти N=225																												
Стать, n (%)																													
Чоловіча	87 (38,7)																												
Жіноча	138 (61,3)																												
Вік, роки																													
Середнє значення (SD)	46,0 (12,04)																												
Етнічна приналежність, n (%)																													
неіспаномовні або латиноамериканці	8 (3,6)																												
іспаномовні або латиноамериканці	217 (96,4)																												
Раса, n (%) ¹																													
Американські індіанці / корінні жителі Аляски	4 (1,8)																												
Пацієнти монголоїдної раси	5 (2,2)																												
Пацієнти негроїдної раси або афро-американці	84 (37,3)																												
Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану	0 (0,0)																												

	Пацієнти європеїдної раси 134 (59,6) ¹ 2 пацієнта були більше ніж 1 раси										
20. Результати ефективності	Контактну сенсibilізацію визначали за оцінками дослідника ступеня тяжкості сенсibilізації та шляхом порівняння балів для оцінки аплікацій у фазі провокації за 48- та 72-годинний період з остаточними балами фази аплікації (22-й день) для кожного пацієнта. Результати оцінки дослідником ступеня тяжкості сенсibilізації при проведенні кожного методу лікування показали, що у жодного пацієнта при застосуванні будь-якого досліджуваного препарату випадки сенсibilізації не відмічались. Показники подразнення через 48 і 72 години після нанесення у фазі провокації також не свідчили про розвиток сенсibilізації. У одного пацієнта (01-189) зафіксовані високі показники при застосуванні Р-3058 (розчину для нігтів, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид) і тільки розчинника в якості плацебо під час фази аплікації, що свідчить про можливу попередню чутливість до інгредієнта розчинника в якості плацебо.										
21. Результати безпеки	У таблиці 3.2 підсумована частота розвитку НЯ. СНЯ (пацієнт 01-216) – повідомлення про біль у спині несерцевого походження, сильний і не пов'язаний із лікуванням в рамках дослідження. Таблиця 3.3 Частота розвитку небажаних явищ										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Всього N=225</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Пацієнти з щонайменше одним НЯ n (%)¹</td> <td>62 (27,6)</td> </tr> <tr> <td> Серйозні n (%)</td> <td>1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td> Тяжкі n (%)</td> <td>8 (3,6)</td> </tr> <tr> <td>Пов'язані із застосуванням досліджуваного виробу n (%)</td> <td>3 (1,3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Якщо пацієнт відмічає одну й ту саму реакцію більше, ніж один раз, або більше, ніж одну реакцію, в таблицю внесений лише випадок з найвищим ступенем категорійної релевантності</p>		Всього N=225	Пацієнти з щонайменше одним НЯ n (%) ¹	62 (27,6)	Серйозні n (%)	1 (0,4)	Тяжкі n (%)	8 (3,6)	Пов'язані із застосуванням досліджуваного виробу n (%)	3 (1,3)
	Всього N=225										
Пацієнти з щонайменше одним НЯ n (%) ¹	62 (27,6)										
Серйозні n (%)	1 (0,4)										
Тяжкі n (%)	8 (3,6)										
Пов'язані із застосуванням досліджуваного виробу n (%)	3 (1,3)										
22. Висновок (заклучення)	Результати підтверджують висновок про те, що досліджуваний матеріал Р-3058 (розчин для нігтів, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид) в умовах, випробуваних у цьому дослідженні, не спричиняє контактну сенсibilізацію (9 аплікацій засобу для місцевого застосування протягом 21 дня та 1 аплікація у фазі провокації протягом одного тижня). Крім того, під час цього дослідження з вивчення контактної сенсibilізації жодних проблем безпеки виявлено не було.										
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Беспалько О.І. Спеціаліст з реєстрації лікарських засобів (П. І. Б.)										

Додаток 30
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)

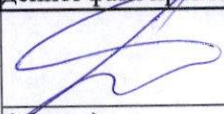
ЗВІТ
про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Екзотерін
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	<i>(дозвіл на випуск серій)</i> Салютас Фарма ГмБХ / Salutas Pharma GmbH Адреса місця провадження діяльності: Отто-вон-Гюріке-Аллее 1, 39179, Барлебен, Саксонія-Анхальт, Німеччина / Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179, Barleben, Sachsen-Anhalt, Germany <i>(виробництво за повним циклом)</i> Альфасігма С.п.А. / Alfasigma S.p.A. Адреса місця провадження діяльності: Віа Енріко Фермі, 1, Аланно (ПЕ), 65020, Італія / Via Enrico Fermi, 1, Alanno (PE), 65020, Italy
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	за повним досьє (автономним досьє) (відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Внутрішньогрупове, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження, замасковане для експерта з оцінки, для оцінки ймовірності фотосенсибілізації, спричиненої розчином для нігтів, що містить тербінафіну гідрохлорид (P-3058), у людей Код дослідження: PC003

6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	з 22 травня 2012 р. по 16 липня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: мін. 50 фактична: 53
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою є оцінка ймовірності розвитку фотосенсибілізації, спричиненої розчином для нігтів P-3058, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид, у порівнянні з розчином для нігтів, який містить розчинник в якості плацебо, та негативним контролем (0,9% натрію хлорид, NaCl). Вторинна мета включала оцінку безпеки застосування розчину для нігтів P-3058, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид, шляхом контролю небажаних явищ протягом усього періоду дослідження та порівняння параметрів функції печінки та гематологічних параметрів на початку та в кінці дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження являло собою внутрішньогрупове, рандомізоване дослідження, замасковане для експерта з оцінки. Кожен пацієнт отримував усі досліджувані препарати одночасно. Кваліфікований експерт, який оцінював стан шкіри, використовував досліджувані матеріали сліпим методом. Досліджувані препарати включали розчин для нігтів P-3058, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид, розчин для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо, та негативний контроль (0,9% водний розчин натрію хлориду). Перед рандомізацією для кожного пацієнта була визначена мінімальна еритемна доза (МЕД). Фаза аплікації полягала в повторюваних аплікаціях пластиру усіх трьох досліджуваних препаратів на нижню ліву частину спини двічі на тиждень протягом 3 тижнів поспіль із загальною кількістю із 6 аплікацій. Кожна аплікація пластиру залишалася на шкірі протягом близько 24 годин. Аплікаційну зону опромінювали протягом 10 хвилин після зняття пластиру. Дози опромінення під час фази аплікації включали опромінення променями УФ-спектру та повного спектру до досягнення загальної стандартної еритемної дози (СЕД) 1,52, загальної комбінованої дози УФА 16,51 Дж/см ² . Кваліфіковані та замасковані експерти оцінювали ділянки шкіри через 48 ± 2 - 72 ± 2 години після опромінення до моменту накладання нового пластиру. Після періоду аплікації пацієнти відпочивали 10 днів, після чого наступала фаза провокації, під час якої на ділянки нижньої частини спини з правої сторони, на які препарат не наносився, одноразово наносили подвійний набір кожного досліджуваного препарату. Приблизно через 24 години всі пластири знімалися, а один набір аплікаційних зон опромінювали променями УФ-спектру та повного спектру протягом 10 хвилин після зняття пластиру до досягнення загальної стандартної еритемної дози (СЕД) 1,52, загальної комбінованої дози УФА 16,51 Дж/см ² . Контрольні неопромінені досліджувані аплікаційні зони накривали непрозорим матеріалом. Усі досліджувані аплікаційні зони у фазі провокації, як опромінені, так і неопромінені, оцінювали через 1 годину ± 15 хвилин, через 24 ± 1, 48 ± 2 і 72 ± 2 годин після опромінення. Неопромінені зони використовувалися як контрольні для інтерпретації шкірних реакцій внаслідок застосування досліджуваних препаратів

	та(або) опромінення. Загальна тривалість дослідження після скринінгу становила приблизно 6 тижнів для кожного пацієнта.
12. Основні критерії включення	Пацієнти були включені в дослідження, якщо вони відповідали всім наведеним нижче критеріям: 1. Чоловіки або жінки віком від 18 до 65 років. 2. Задовільний загальний стан здоров'я, оцінений на підставі даних анамнезу захворювання та результатів короткого фізичного огляду шкіри. 3. I-IV фототип шкіри за класифікацією Т.Фіцпатрика, визначений під час бесіди на етапі скринінгу. 4. Бажання та можливість застосовувати ефективні засоби контрацепції під час дослідження, якщо це жінка репродуктивного віку. Ефективні методи контрацепції включають утримання від статевого акту, внутрішньоматкову спіраль (ВМС) або подвійний бар'єрний метод, оральні або ін'єкційні контрацептиви (слід використовувати системні контрацептиви щонайменше 3 місяці). 5. Повна проінформованість про ризики участі у дослідженні та готовність надати письмову згоду на участь у дослідженні. 6. Готовність дотримуватися правил дослідження, які включали: уникати перебування на сонці (наприклад, не купатися, не приймати сонячні ванни та не відвідувати солярій), не виконувати вправи, які можуть викликати надмірне потовиділення, утримуватися від використання лосьйонів, кремів або масел в області спини. 7. Готовність не змінювати торгову марку засобів особистої гігієни, таких як мило, засоби для миття тіла, пральний порошок, спреї та міді для тіла тощо, під час участі в дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	P-3058, розчин для нігтів, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид Доза: P-3058 наносили за допомогою піпетки (0,2 мл) безпосередньо на пластир розміром 2x2 см і відразу ж кріпили на шкіру. Патч-система виготовлена з Webril® і закріплена на шкірі напівоклюзійною гіпоалергенною стрічкою.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Розчин для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо, (0% тербінафіну гідрохлорид); негативний контроль: 0,9% водний розчин NaCl. Доза: розчин для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо, або негативний контроль наносили за допомогою піпетки (0,2 мл) безпосередньо на пластир розміром 2x2 см і відразу ж кріпили на шкіру. Патч-система виготовлена з Webril® і закріплена на шкірі напівоклюзійною гіпоалергенною стрічкою.
15. Супутня терапія	За винятком стандартного застосування протизапальних (дозволено застосування 81 мг аспірину), імуносупресивних або антигістамінних препаратів (дозволено застосування кортикостероїдів при захворюваннях порожнини носа, очних крапель); та застосування фототоксичних або фотосенсибілізуючих препаратів. Ефективні методи контрацепції включали утримання від статевого акту, внутрішньоматкову спіраль (ВМС) або подвійний бар'єрний метод, оральні або ін'єкційні контрацептиви (слід використовувати системні контрацептиви щонайменше 3 місяці).
16. Критерії оцінки ефективності	Всі ділянки шкіри оцінювали за візуальною шкалою для оцінки стану шкіри. Через визначені проміжки часу (безпосередньо перед накладенням пластирів, тобто через 48 ± 2 - 72 ± 2 годин після опромінення під час фази аплікації; щонайменше через 1 годину ± 15 хвилин, через 24 ± 1 , 48 ± 2 і 72 ± 2 годин після опромінення під час фази провокації), експерти, які оцінювали стан шкіри сліпим методом, реєстрували

	шкірні реакції кожного пацієнта на кожну аплікацію пластиру. Фотосенсибілізацію визначали для кожного методу лікування шляхом порівняння шкірних реакцій, відзначених на опромінених та неопромінених ділянках шкіри під час фази провокації.																								
17. Критерії оцінки безпеки	Всіх рандомізованих пацієнтів, яким була зроблена щонайменше одна аплікація досліджуваного виробу, оцінювали на предмет безпеки. Кінцеві точки безпеки включали всі небажані явища (НЯ), серйозні небажані явища (СНЯ), небажані явища, що призвели до припинення участі у дослідженні, та результати лабораторних аналізів.																								
18. Статистичні методи	<p>Дані для аналізу включали індивідуальні результати патч-тесту, зареєстровані після візуальної оцінки досліджуваних аплікаційних зон як у фазі аплікації, так і у фазі провокації. Бали являли собою комбінацію основних та додаткових балів, як зазначено у протоколі. Описова статистика та розподіл частот були застосовані для комбінованих балів після кожної з 6 аплікацій, а також в кожен момент часу після фази провокації. Ймовірність фотосенсибілізації, спричиненої кожним досліджуваним матеріалом, оцінювали шляхом порівняння балів після фази провокації через 48 ± 2 і 72 ± 2 годин між опроміненими та неопроміненими ділянками шкіри та за оцінками ступеня фотосенсибілізації дослідником. Було проведено зіставлення кількості підтверджених випадків фотосенсибілізації на ділянках шкіри у всіх групах пацієнтів. Для перевірки гіпотез використовували рівень значущості 0,05.</p> <p>Всі рандомізовані пацієнти були включені в аналіз безпеки. Кодування небажаних явищ здійснювалось відповідно до Медичного словника регуляторної діяльності MedDRA (версії 15.0). НЯ вказані за класом систем органів (SOC) та переважним терміном (PT), ступенем тяжкості і зв'язком із лікуванням. Описова статистика була застосована для лабораторної оцінки безпеки.</p>																								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>В дослідження було рандомізовано 59 пацієнтів. З цих 59 пацієнтів 53 завершили фазу аплікації і всі 53 пацієнти також завершили фазу провокації. Демографічні характеристики наведені в таблиці 3.1.</p> <p>Таблиця 3.1 Демографічні характеристики (популяція для оцінки безпеки)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Всі пацієнти N=59</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Стать, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Чоловіча</td> <td>16 (27,1%)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td>43 (72,9%)</td> </tr> <tr> <td>Вік, роки</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (SD)</td> <td>49,2 (9,81)</td> </tr> <tr> <td>Етнічна приналежність, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>неіспаномовні або латиноамериканці</td> <td>54 (91,5%)</td> </tr> <tr> <td>іспаномовні або латиноамериканці</td> <td>5 (8,5%)</td> </tr> <tr> <td>Раса, n (%)¹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану</td> <td>1 (1,7%)</td> </tr> <tr> <td>Пацієнти європеїдної раси</td> <td>58</td> </tr> </tbody> </table>		Всі пацієнти N=59	Стать, n (%)		Чоловіча	16 (27,1%)	Жіноча	43 (72,9%)	Вік, роки		Середнє значення (SD)	49,2 (9,81)	Етнічна приналежність, n (%)		неіспаномовні або латиноамериканці	54 (91,5%)	іспаномовні або латиноамериканці	5 (8,5%)	Раса, n (%) ¹		Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану	1 (1,7%)	Пацієнти європеїдної раси	58
	Всі пацієнти N=59																								
Стать, n (%)																									
Чоловіча	16 (27,1%)																								
Жіноча	43 (72,9%)																								
Вік, роки																									
Середнє значення (SD)	49,2 (9,81)																								
Етнічна приналежність, n (%)																									
неіспаномовні або латиноамериканці	54 (91,5%)																								
іспаномовні або латиноамериканці	5 (8,5%)																								
Раса, n (%) ¹																									
Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану	1 (1,7%)																								
Пацієнти європеїдної раси	58																								

	(98,3%)													
	Фототип шкіри за класифікацією Т.Фіцпатрика ФОТОТИП I: Високочутлива 15 (25,4%) ФОТОТИП II: Дуже чутлива до сонячного світла 20 (33,9%) ФОТОТИП III: Чутлива до сонячного світла 19 (32,2%) ФОТОТИП IV: мінімально чутлива до сонячного світла 5 (8,5%) Посилання: Таблиця 10.1													
20. Результати ефективності	У таблиці 3.2 узагальнено результати оцінки дослідником ступеня фотосенсибілізації після фази провокації. У жодного пацієнта не виявлено ознак фотосенсибілізації при застосуванні будь-якого з трьох досліджуваних препаратів. Таблиця 3.2 Порівняння балів за шкалою оцінки фотосенсибілізації													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0,9% водний розчин NaCl</th> <th>Розчинник в якості плацебо</th> <th>P-3058 (10% тербінафіну гідрохлорид)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Загальна кількість зон N</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>Зони, що піддавались фотосенсибілізації, n (%)</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> </tbody> </table> Посилання: Таблиця 11.1 Відсоток = $100 \times n/N$		0,9% водний розчин NaCl	Розчинник в якості плацебо	P-3058 (10% тербінафіну гідрохлорид)	Загальна кількість зон N	53	53	53	Зони, що піддавались фотосенсибілізації, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	0,9% водний розчин NaCl	Розчинник в якості плацебо	P-3058 (10% тербінафіну гідрохлорид)											
Загальна кількість зон N	53	53	53											
Зони, що піддавались фотосенсибілізації, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)											
21. Результати безпеки	Про небажані явища повідомлялось у 17 пацієнтів (28,8%). Під час дослідження не було виявлено жодних серйозних або тяжких НЯ. Жодне НЯ не вважалося пов'язаним із прийомом досліджуваних препаратів.													
22. Висновок (заключення)	Результати підтверджують висновок про те, що досліджуваний матеріал P-3058 (розчин для нігтів, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид) не може спричинити фотосенсибілізацію. Встановлено, що розчинник в якості плацебо також не спричиняє фотосенсибілізацію. Крім того, під час 21-денної фази аплікації та 5-денної фази провокації жодних проблем безпеки виявлено не було.													
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Беспалько О.І. Спеціаліст з реєстрації лікарських засобів (П. І. Б.)													

Додаток 30
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)

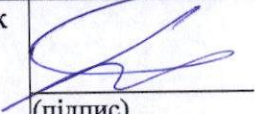
ЗВІТ
про клінічне випробування №4

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Екзотерін
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	<i>(дозвіл на випуск серій)</i> Салютас Фарма ГмбХ / Salutas Pharma GmbH Адреса місця провадження діяльності: Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Саксонія-Анхальт, Німеччина / Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179, Barleben, Sachsen-Anhalt, Germany <i>(виробництво за повним циклом)</i> Альфасігма С.п.А. / Alfasigma S.p.A. Адреса місця провадження діяльності: Віа Енріко Фермі, 1, Аланно (ПЕ), 65020, Італія / Via Enrico Fermi, 1, Alanno (PE), 65020, Italy
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	за повним досьє (автономним досьє) (відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Внутрішньогрупове, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження, замасковане для експерта з оцінки, для оцінки ймовірності фототоксичності, спричиненої розчином для нігтів, що містить тербінафіну гідрохлорид (P-3058), у людей Код дослідження: PC004

6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	з 17 липня 2012 р. по 03 серпня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: мін. 30 фактична: 32
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою є оцінка ймовірності фототоксичності, спричиненої розчином для нігтів Р-3058, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид, у порівнянні з розчином для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо, та негативним контролем (0.9% натрію хлорид, NaCl). Вторинна мета включала оцінку безпеки застосування розчину для нігтів Р-3058, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид, шляхом контролю небажаних явищ протягом усього періоду дослідження та порівняння параметрів функції печінки та гематологічних параметрів на початку та в кінці дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження являло собою внутрішньогрупове, рандомізоване дослідження, замасковане для експерта з оцінки. Кожен пацієнт отримував всі досліджувані препарати (ДП) одночасно. Кваліфікований експерт, який оцінював стан шкіри, був замаскований до моменту рандомізації досліджуваних матеріалів. Досліджувані препарати включали Р-3058 (розчин для нігтів, що містить 10% тербінафін гідрохлорид), розчин для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо, та негативний контроль (0,9% водний розчин натрію хлориду). Перед рандомізацією для кожного пацієнта була визначена мінімальна еритемна доза (МЕД). Подвійні набори кожного ДП наносили на навколохребетну ділянку нижньої частини спини, на яку препарат не наносився, протягом близько 24 годин. Приблизно через 24 години всі пластирі знімалися, а один набір аплікаційних зон опромінювали протягом 10 хвилин після зняття пластиру променями УФ-спектру та повного спектру до досягнення загальної стандартної еритемної дози (СЕД) 1,52, загальної комбінованої дози УФА 16,51 Дж/см ² . Під час опромінення контрольні неопромінені досліджувані аплікаційні зони накривали непрозорим матеріалом. Усі досліджувані аплікаційні зони, як опромінені, так і неопромінені, оцінювали через 1 годину ± 15 хвилин, 24 ± 1, 48 ± 2 та 72 ± 2 годин після опромінення. Неопромінені зони використовувалися як контрольні для інтерпретації шкірних реакцій внаслідок застосування досліджуваного виробу та/або опромінення. Загальна тривалість дослідження після скринінгу та визначення МЕД становила 5 днів для кожного пацієнта.
12. Основні критерії включення	Пацієнти були включені в дослідження, якщо вони відповідали всім наведеним нижче критеріям: 1. Чоловіки або жінки віком від 18 до 65 років. 2. Задовільний загальний стан здоров'я, оцінений на підставі даних анамнезу захворювання та результатів короткого фізичного огляду шкіри. 3. I-IV фототип шкіри за класифікацією Т.Фіцпатрика, визначений під час бесіди на етапі скринінгу.

	<p>4. Бажання та можливість застосовувати ефективні засоби контрацепції під час дослідження, якщо це жінка репродуктивного віку. Ефективні методи контрацепції включають утримання від статевого акту, внутрішньоматкову спіраль (ВМС) або подвійний бар'єрний метод, оральні або ін'єкційні контрацептиви (слід використовувати системні контрацептиви щонайменше 3 місяці).</p> <p>5. Повна проінформованість про ризики участі у дослідженні та готовність надати письмову згоду на участь у дослідженні.</p> <p>6. Готовність дотримуватися правил дослідження, які включали: уникати перебування на сонці (наприклад, не купатися, не приймати сонячні ванни та не відвідувати солярій), не виконувати вправи, які можуть викликати надмірне потовиділення, утримуватися від використання лосьйонів, кремів або масел в області спини</p> <p>7. Готовність не змінювати торгову марку засобів особистої гігієни, таких як мило, засоби для миття тіла, пральний порошок, спрей та міст для тіла тощо, під час участі в дослідженні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>P-3058, розчин для нігтів, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид</p> <p>Доза: P-3058 наносили за допомогою піпетки (0,2 мл) безпосередньо на пластр розміром 2x2 см і відразу ж кріпили на шкіру. Патч-система виготовлена з Webril® і закріплена на шкірі напівоклюзійною гіпоалергенною стрічкою</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Розчин для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо (0% тербінафіну гідрохлорид); негативний контроль (0,9% водний розчин NaCl).</p> <p>Доза: розчин для нігтів, що містить розчинник в якості або негативний контроль наносили за допомогою піпетки (0,2 мл) безпосередньо на пластр розміром 2x2 см і відразу ж кріпили на шкіру. Патч-система виготовлена з Webril® і закріплена на шкірі напівоклюзійною гіпоалергенною стрічкою</p>
15. Супутня терапія	<p>За винятком стандартного застосування протизапальних (дозволено застосування 81 мг аспірину), імуносупресивних або антигістамінних препаратів (дозволено застосування кортикостероїдів при захворюваннях порожнини носа, очних крапель); та застосування фототоксичних або фотосенсибілізуючих препаратів. Ефективні методи контрацепції включали утримання від статевого акту, внутрішньоматкову спіраль (ВМС) або подвійний бар'єрний метод, оральні або ін'єкційні контрацептиви (слід використовувати системні контрацептиви щонайменше 3 місяці).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Всі ділянки шкіри оцінювали за візуальною шкалою для оцінки стану шкіри. Через визначені проміжки часу (щонайменше через 1 годину \pm 15 хвилин, 24 \pm 1, 48 \pm 2 та 72 \pm 2 години після опромінення) експерт, який оцінював стан шкіри, реєстрував шкірні реакції кожного пацієнта після кожної аплікації пластиру. Експерт, який оцінював стан шкіри, призначав лікування сліпим методом. Один і той самий експерт виконував всі оцінки шкіри досліджуваних аплікаційних зон, але, при необхідності, залучали ще одного кваліфікованого експерта. Усі реакції шкіри вивчали та оцінювали під світлом лампочки розжарювання синього кольору потужністю 100 Вт.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Всіх рандомізованих пацієнтів, яким була зроблена одна аплікація щонайменше одного досліджуваного виробу, оцінювали на предмет безпеки. Кінцеві точки безпеки включали всі небажані явища, серйозні небажані явища, небажані явища, що призвели до припинення участі у дослідженні, та результати лабораторних аналізів.</p>

18. Статистичні методи	<p>Дані для аналізу включали індивідуальні результати патч-тесту, зареєстровані після візуальної оцінки досліджуваних аплікаційних зон. Бали являли собою комбінацію основних та додаткових балів. Описова статистика та розподіл частоти були застосовані для кожної спостережуваної точки часу після опромінення. Ймовірність фототоксичності, спричиненої кожним досліджуваним матеріалом, оцінювали шляхом порівняння балів (48 ± 2, 72 ± 2 годин) між опроміненими та неопроміненими ділянками. Було проведено зіставлення кількості підтверджених випадків фототоксичних реакцій у всіх групах пацієнтів. Для перевірки гіпотез використовували рівень значущості 0,05.</p> <p>Всі рандомізовані пацієнти були включені в аналіз безпеки. Кодування небажаних явищ здійснювалось відповідно до Медичного словника регуляторної діяльності MedDRA (версії 15.0). НЯ вказані за класом систем органів (SOC) та переважним терміном (PT).</p>																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>В дослідження було рандомізовано 32 пацієнти. Всі пацієнти завершили дослідження.</p> <p>Демографічні характеристики наведені в таблиці 3.1.</p> <p>Таблиця 3.1 Демографічні характеристики (популяція для оцінки безпеки)</p> <table border="1" data-bbox="443 790 1114 1238"> <thead> <tr> <th colspan="2">Всі пацієнти N=32</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Стать, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Чоловіча</td> <td>8 (25,0%)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td>24 (75,0%)</td> </tr> <tr> <td>Вік, роки</td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (SD)</td> <td>47,3 (15,55)</td> </tr> <tr> <td>Етнічна приналежність, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>неіспаномовні або латиноамериканці</td> <td>32 (100,0%)</td> </tr> <tr> <td>Раса, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Пацієнти європеїдної раси</td> <td>32 (100,0%)</td> </tr> </tbody> </table>	Всі пацієнти N=32		Стать, n (%)		Чоловіча	8 (25,0%)	Жіноча	24 (75,0%)	Вік, роки		N	32	Середнє значення (SD)	47,3 (15,55)	Етнічна приналежність, n (%)		неіспаномовні або латиноамериканці	32 (100,0%)	Раса, n (%)		Пацієнти європеїдної раси	32 (100,0%)
Всі пацієнти N=32																							
Стать, n (%)																							
Чоловіча	8 (25,0%)																						
Жіноча	24 (75,0%)																						
Вік, роки																							
N	32																						
Середнє значення (SD)	47,3 (15,55)																						
Етнічна приналежність, n (%)																							
неіспаномовні або латиноамериканці	32 (100,0%)																						
Раса, n (%)																							
Пацієнти європеїдної раси	32 (100,0%)																						
20. Результати ефективності	<p>У таблиці 3.2 узагальнено результати оцінки фототоксичності. При застосуванні препарату P-3058 (розчин для нігтів, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид) або розчинника в якості плацебо ознак фототоксичності не виявлено.</p> <p>Таблиця 3.2 Порівняння балів за шкалою оцінки фототоксичності</p> <table border="1" data-bbox="443 1373 1169 1765"> <thead> <tr> <th></th> <th>0,9% водний розчин NaCl</th> <th>Розчинник в якості плацебо</th> <th>P-3058 (10% тербінафіну гідрохлорид)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Загальна кількість зон N</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Зони, що піддавались фототоксичності, n (%) Відсоток = $100xp/N$</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> </tbody> </table>		0,9% водний розчин NaCl	Розчинник в якості плацебо	P-3058 (10% тербінафіну гідрохлорид)	Загальна кількість зон N	32	32	32	Зони, що піддавались фототоксичності, n (%) Відсоток = $100xp/N$	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)										
	0,9% водний розчин NaCl	Розчинник в якості плацебо	P-3058 (10% тербінафіну гідрохлорид)																				
Загальна кількість зон N	32	32	32																				
Зони, що піддавались фототоксичності, n (%) Відсоток = $100xp/N$	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)																				
21. Результати безпеки	<p>Серйозних або тяжких НЯ не виявлено. Жодне НЯ не було пов'язане із прийомом досліджуваних препаратів.</p> <p>В таблиці 3.3 наведена частота розвитку НЯ.</p>																						

Таблиця 3.3 Частота розвитку небажаних явищ	
	Всього N=32
Пацієнти з щонайменше одним НЯ n (%) ¹	3 (9,4)
Серйозні n (%)	0 (0,0)
Тяжкі n (%)	0 (0,0)
Пов'язані із застосуванням досліджуваного виробу n (%)	0 (0,0)
¹ Якщо пацієнт відмічає одну й ту саму реакцію більше, ніж один раз, або більше, ніж одну реакцію, в таблицю внесений лише випадок з найвищим ступенем категорійної релевантності	
22. Висновок (заклучення)	Результати підтверджують висновок про те, що досліджуваний матеріал, Р-3058 (розчин для нігтів, що містить 10% тербінафіну гідрохлорид) не спричиняє фототоксичних реакцій. Крім того, під час цього дослідження з вивчення фототоксичності жодних проблем безпеки виявлено не було.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) Беспалько О.І. Спеціаліст з реєстрації лікарських засобів _____ (П. І. Б.)

Додаток 30
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 клінічне випробування №5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Екзотерін , лак для нігтів лікувальний, розчин по 3,3 мл або 6,6 мл у флаконі
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	<i>(дозвіл на випуск серій)</i> Салютас Фарма ГмбХ / Salutas Pharma GmbH Адреса місця провадження діяльності: Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Саксонія-Анхальт, Німеччина / Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179, Barleben, Sachsen-Anhalt, Germany <i>(виробництво за повним циклом)</i> Альфасігма С.п.А. / Alfasigma S.p.A. Адреса місця провадження діяльності: Віа Енріко Фермі, 1, Аланно (ПЕ), 65020, Італія / Via Enrico Fermi, 1, Alanno (PE), 65020, Italy
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	за повним досьє (автономним досьє) (відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження багаторазового застосування фази I за участю пацієнтів з дистальною піднігтьовою формою оніхомікозу від легкого до помірного ступеня для оцінки безпеки, шляхів проникнення лікарського засобу в ніготь і клінічної користі розчинів для нігтів (p-3058), що містять тербінафін 1% - 2% Код дослідження: PM0521

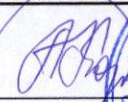
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I		
7. Період проведення клінічного випробування	з 15 листопада 2005 р. по 26 квітня 2007 р.		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Латвія		
9. Кількість досліджуваних	Кіл-ть пацієнтів	запланована	проаналізована
	Популяція для оцінки безпеки	30	31
	Популяція МІТТ	30	30
	З 31 пацієнта, які взяли участь у дослідженні та отримували лікування препаратом Р-3058 1%, 28 пацієнтів перейшли на лікування препаратом Р-3058 2%, а два пацієнта увійшли в період подальшого спостереження. Один пацієнт був виключений через негативний результат посіву на початку дослідження (відкладене виключення).		
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль: Метою цього дослідження фази I була оцінка концентрації препарату в нігтьовій пластинці та профілю безпеки розчинів для нігтів (Р-3058), що містять 1% - 2% тербінафін, після багатократних нанесень пацієнтам з оніхомікозом. Вторинні цілі: вивчення клінічної користі, прихильності пацієнта до терапії.		
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження являло собою відкрите дослідження фази I. Дослідження складалося з основного дослідження тривалістю 16 або 24 тижнів (в залежності від результату посіву) та подальшого дослідження (з 16-го або 24-го тижня до 48-го тижня). Тривалість всього дослідження з розрахунком на кожного пацієнта становила 48 тижнів. Всі пацієнти, які відповідали основним критеріям включення, були включені у дослідження, негайно розпочавши лікування, не чекаючи результатів посіву, необхідних для виявлення грибів, що спричиняють інфекцію. Пацієнти наносили 1% препарат щовечора після прийняття душу або ванни на всі нігті стоп (в якості профілактичного заходу, навіть якщо уражено один або декілька нігтів). Якщо один або кілька нігтів кистей також уражені, пацієнт повинен був нанести препарат на всі 10 нігтів кистей, а також на всі 10 нігтів стоп. Під час візиту 2 (6-й тиждень) пацієнтам з негативним результатом посіву була проведена оцінка фармакокінетики та безпеки і вони завершили участь у дослідженні. Що стосується параметрів ефективності, ці пацієнти визначались як такі, що підлягали відкладеному виключенню. Під час візиту 2 (6-й тиждень) тільки пацієнти з оніхомікозом, які отримали позитивні результати мікологічних досліджень (з КОН та посіву на дерматофіти) на підставі вихідних зразків, змогли продовжити лікування. Пацієнти, які отримували лікування, пройшли "Тест на одужання" під час візиту 3 (12-й тиждень) для оцінки фармакокінетичних параметрів, параметрів безпеки, ефективності та клінічних параметрів. Для посіву було взято зразок матеріалу з нігтів. Пацієнти з негативним результатом посіву (зі зразка матеріалу з нігтів, взятого під час візиту 3) припинили лікування та взяли участь у Подальшому дослідженні до 48-го тижня. Лікування можна було продовжити до 24 тижня		

	<p>дослідження у разі позитивного результату посіву зі зразка матеріалу з нігтів, взятого на 12-ому тижні (час інкубування мав тривати до отримання позитивного результату, але не більше 4 тижнів). У цьому випадку пацієнт продовжував лікування 2% препаратом Р-3058 до візиту 4 (24-й тиждень). “Тест на одужання” (ТОС) було проведено знову під час візиту 4 (24-й тиждень) для оцінки фармакокінетичних параметрів, параметрів безпеки, ефективності та клінічних параметрів. Якщо результат посіву все ще був позитивним під час візиту 4 (неефективність лікування), пацієнт повинен був негайно припинити участь у дослідженні і повернути до центру як досліджуваний препарат, так і щоденник дослідження. Якщо результат посіву був негативним під час візиту 4, пацієнт входив у період подальшого спостереження.</p> <p>Тривалість основного дослідження для кожного пацієнта становила максимум 24 тижні, під час цього 24-тижневого візиту оцінювались первинні кінцеві точки. Тривалість лікування може змінюватися, залежно від результату посіву, від мінімум 16 тижнів до макс. 24 тижнів. Після завершення основного дослідження всі пацієнти були запрошені взяти участь у Подальшому дослідженні, що тривало до 48-го тижня.</p> <p>Телефонні дзвінки використовувалися в Основному дослідженні, а також у Подальшому дослідженні, щоб перевірити самопочуття пацієнта та на предмет виникнення будь-якого небажаного явища.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти обох статей віком від ≥ 18 до 80 років.</p> <p>Клінічний діагноз: дистальна піднігтьова форма оніхомікозу від легкого до помірного ступеня, спричиненого дерматофітами, що вражає принаймні один великий ніготь стоп, дозволила пацієнту взяти участь у дослідженні. У пацієнтів мало б бути вражено щонайменше 25%-60% площі дистальної частини нігтьової пластини-мішені, без залучення росткової зони. Якщо уражено обидва нігті стоп, потрібно було вибрати найбільш уражену ділянку в межах вищевказаного діапазону.</p> <p>Позитивний результат мікроскопії з КОН на нігті-мішені великого пальця стоп, отримане на початку дослідження, дозволило пацієнту взяти участь у дослідженні та розпочати лікування.</p> <p>Для того, щоб пацієнт міг продовжити участь у дослідженні, необхідно було отримати позитивний результат посіву тільки на дерматофіти зі зразка матеріалу з нігтів на початку дослідження. Вихідний негативний результат посіву через 6 тижнів призвів до відмови від участі у дослідженні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Р-3058 1%, що містить 1% тербінафін, наносять один раз на добу на всі нігті стоп, а також на всі нігті кистей, якщо уражений один ніготь.</p> <p>Р-3058 2%, що містить 2% тербінафін, наносять один раз на добу на всі нігті стоп, а також на всі нігті кистей, якщо уражений один ніготь.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовано

15. Супутня терапія	<p>Пацієнтам заборонялось приймати протигрибкові засоби для системного застосування протягом усього періоду дослідження. Дозволявся прийом протигрибкових засобів для місцевого застосування, крім тербінафіну, тільки за умови нанесення на ділянки шкіри (не на нігті) і тільки один раз протягом усього періоду дослідження та для короткочасного лікування мікозу (≤ 4 тижнів). Дозволений також прийом антибіотиків, які не мають протигрибкової активності. Системні глюкокортикостероїди, антиметаболіти, імуностимулятори або імуносупресивні засоби не слід застосовувати протягом всього періоду дослідження, ані місцево (на нігті), ані системно. Застосування інших препаратів було обмежено тими, які вважалися необхідними для здоров'я пацієнта за умови, що вони не суперечать критеріям включення/виключення з дослідження. Дозування та режими лікування будь-яких препаратів не повинні змінюватись протягом всього періоду дослідження.</p> <p>Були зареєстровані як загальні, так і торгові назви, а також доза, шлях введення, тривалість та причина терапії.</p> <p>Пацієнти, які отримували супутню терапію, не дозволену протоколом дослідження, були виключені з дослідження, як тільки було виявлено порушення. Такі пацієнти не були включені в аналіз ефективності, але враховувалися в аналізі безпеки.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> - Зменшення площі ураженого нігтя-мішені до $\leq 20\%$ від загальної площі - Покращення: зменшення площі ураженого нігтя-мішені порівняно з вихідним рівнем, але $>20\%$ від загальної площі - Перерахунок на негативний результат посіву - Перерахунок на негативний результат мікроскопії з КОН - Системний вплив досліджуваного препарату (концентрації препарату в крові та сечі) на 6-й тиждень, 12-й тиждень, 24-й або 36-й тиждень, якщо застосовано - Швидкість відростання здорового(их) нігтя(ів) - Покращення зовнішнього вигляду нігтя-мішені шляхом оцінки поверхневої шорсткості методом оптичної профілометрії та скануючої електронної мікроскопії зліпків нігтів (на початку дослідження, на 12-й тиждень, 24-й тиждень, 36-й тиждень та 48-й тиждень) - Частота рецидивів під час наступних візитів (36-й тиждень та 48-й тиждень дослідження) - Прихильність пацієнта до терапії - Час (місяці) для досягнення клінічного покращення або зменшення площі ураженого нігтя-мішені до $\leq 20\%$ від загальної площі.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Первинною метою даного дослідження була оцінка профілю безпеки розчину 1% та 2% P-3058 шляхом збору даних про небажані явища, життєві показники, а також лабораторних даних.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз був проведений наприкінці основного дослідження (24-й тиждень). Дані аналізувалися шляхом OPIS. Популяції для аналізу були визначені таким чином:</p> <p><u>Популяція для оцінки безпеки</u></p> <p>Популяція для оцінки безпеки включала всіх пацієнтів, які зробили щонайменше одне задокументоване нанесення досліджуваного препарату.</p> <p><u>Модифікована популяція усіх рандомізованих пацієнтів (МІТТ)</u></p> <p>Популяція МІТТ включала всіх пацієнтів з позитивним результатом мікологічного дослідження на початку дослідження, які зробили щонайменше одне задокументоване нанесення досліджуваного препарату та щодо яких отримано один пакет післяреєстраційних даних про ефективність. Описову статистику для обробки</p>

	<p>вихідних характеристик використовували для всіх пацієнтів, що пройшли скринінг. Для аналізу змінних ефективності використовували популяцію МГТТ.</p> <p><u>Загальна методика</u></p> <p>Описова статистика використовувалась для обробки всіх даних, отриманих наприкінці основного дослідження.</p> <p>Описова статистика також використовувалась в кінці періоду подальшого спостереження для обробки всіх даних (оновлених на 48-му тижні), включаючи інформацію про фармакокінетику та результати аналізу зліпків нігтів, щодо яких надано два інтегрованих звіти.</p> <p>Підсумкова статистика використовувалась для обробки всіх зібраних даних. Для безперервних змінних були розраховані такі показники: середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімальне та максимальне значення. В якості категоріальних коваріат використовувались такі абсолютні та відносні частоти: число пацієнтів з непропущеним значенням у кожній категорії по відношенню до всіх пацієнтів з непропущеними значеннями відповідної змінної.</p> <p>Дані у підгрупах пацієнтів (тербінафін 1% та тербінафін 2%) повинні були бути надані згідно з протоколом.</p> <p>Зведену частоту небажаних явищ планувалося обчислити за допомогою точного 95% ДІ для біноміального розподілу.</p> <p><u>Дані про ефективність</u></p> <p>Всі вказані вище дані описової статистики використовувались для узагальнення всіх параметрів ефективності. Клінічна оцінка нігтя-мішені була також описана за допомогою кривої Каплана-Мейера з 95% ДІ, щоб підсумувати час, що минув для досягнення клінічної ефективності (зменшення площі ураженого нігтя-мішені на $\leq 20\%$ від загальної) або покращення (зменшення площі ураженого нігтя-мішені порівняно з вихідним рівнем, але $>20\%$ від загальної).</p> <p><u>Дані про фармакокінетику</u></p> <p>Надано описову статистику концентрації тербінафіну у нігті. Концентрація тербінафіну в крові була представлена в окремому звіті.</p> <p>Опис концентрацій тербінафіну в нігтях також здійснювали шляхом стратифікації за відповіддю на ерадикацію, а також за клінічною користю; для оцінки кореляції між вказаними вище змінними також було надано 95% ДІ середнього значення.</p> <p><u>Результати аналізу зліпків нігтів</u></p> <p>Було видано інтегрований звіт.</p> <p><u>Дані про безпеку</u></p> <p>Описова статистика використовувалась для обробки даних про небажані явища, лабораторних даних та даних про життєво важливі показники.</p> <p>Частота аномальних лабораторних значень наведена в таблиці.</p> <p>Захворюваність розраховували як співвідношення між кількістю подій і кількістю пацієнтів в групі ризику, де кількість подій визначалася як кількість пацієнтів, які повідомляли про порушення наприкінці дослідження, без порушень на початку дослідження, а кількість пацієнтів в групі ризику як кількість пацієнтів, які не повідомляли про такі порушення на початку дослідження. У разі відсутності даних на вихідному рівні пацієнти вважалися пацієнтами в групі ризику; у разі відсутності даних як на початку дослідження, так і під час візиту 4 (або проведення останніх лабораторних оцінок) пацієнти були виключені з дослідження.</p> <p>Крім того, для кожного параметра була прийнята таблиця розподілу частот (таблиця спряженості 4x4, в якій четверта категорія – пропущені дані) для опису пацієнтів із змінами по відношенню до нормальних діапазонів під час останнього та вихідного візитів.</p>
--	--

	Зведену частоту небажаних явищ планувалося обчислити за допомогою точного 95% ДІ для біноміального розподілу.																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Опис демографічних характеристик в популяції для оцінки безпеки наведено в таблиці 11-2.</p> <p>Таблиця 11-2: Демографічні характеристики (популяція для оцінки безпеки)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Змінна</th> <th>N=31</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Стать</td> <td>Чоловіча - N(%)</td> <td>6 (19,35%)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча N(%)</td> <td>25 (80,65%)</td> </tr> <tr> <td>Етнічна приналежність</td> <td>Європеоїдна - N(%)</td> <td>31 (100,00%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Вік (роки)</td> <td>Середній (SD)</td> <td>46,81 (12,73)</td> </tr> <tr> <td>Мін-Макс</td> <td>21 -73</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Маса тіла (кг)</td> <td>Середній (SD)</td> <td>74,48 (10,11)</td> </tr> <tr> <td>Мін-Макс</td> <td>57-95</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Зріст (см)</td> <td>Середній (SD)</td> <td>170,52 (7,37)</td> </tr> <tr> <td>Мін-Макс</td> <td>156- 185</td> </tr> </tbody> </table> <p>Більшість пацієнтів були жінки (80,65%), некурці (87,10%) та випадкові споживачі алкогольних напоїв (77,42%).</p>	Змінна		N=31	Стать	Чоловіча - N(%)	6 (19,35%)	Жіноча N(%)	25 (80,65%)	Етнічна приналежність	Європеоїдна - N(%)	31 (100,00%)	Вік (роки)	Середній (SD)	46,81 (12,73)	Мін-Макс	21 -73	Маса тіла (кг)	Середній (SD)	74,48 (10,11)	Мін-Макс	57-95	Зріст (см)	Середній (SD)	170,52 (7,37)	Мін-Макс	156- 185
Змінна		N=31																									
Стать	Чоловіча - N(%)	6 (19,35%)																									
	Жіноча N(%)	25 (80,65%)																									
Етнічна приналежність	Європеоїдна - N(%)	31 (100,00%)																									
Вік (роки)	Середній (SD)	46,81 (12,73)																									
	Мін-Макс	21 -73																									
Маса тіла (кг)	Середній (SD)	74,48 (10,11)																									
	Мін-Макс	57-95																									
Зріст (см)	Середній (SD)	170,52 (7,37)																									
	Мін-Макс	156- 185																									
20. Результати ефективності	<p>Дослідження було експериментальним без формального статистичного планування щодо розміру вибірки та очікувань щодо основного параметра ефективності; будь-якому випадку під час візиту 4 майже у 90% пацієнтів відмічалось покращення, визначене як зменшення площі ураженого нігтя-мішені порівняно з вихідним рівнем, або ефективність, визначена як зменшення ураження нігтя-мішені $\leq 20\%$. Після закінчення основного дослідження у багатьох пацієнтів відзначався рецидив або погіршення перебігу захворювання: кількість пацієнтів з негативним результатом посіву під час візиту 4 становила майже 80% і знизилась до 57% під час візиту 6, крім того, серед 12 пацієнтів, які мали негативний результат посіву та мікроскопії з КОН під час візиту 4, 50% пацієнтам проведено перерахунок на позитивацію щонайменше одного з двох тестів під час візиту 6. Таким чином, ефективність, що спостерігалася при цій схемі лікування, була недостатньою для успішного лікування захворювання в рамках дослідження.</p>																										
21. Результати безпеки	<p>Лікування тербінафіном пацієнтів з дистальною піднігтьовою формою оніхомікозу від легкого до помірного ступеня було безпечним і добре переносилося. Небажані явища були дуже рідкісними і жодне з них не було пов'язане із прийомом препарату, крім того, не спостерігалось ані серйозних небажаних явищ, ані летальних випадків.</p> <p>Усі розлади, про які повідомлялося, дослідник розцінив як такі, що не мають клінічного значення.</p>																										
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження відповідало своїм супутнім основним цілям. Лікування було безпечним, а концентрація препарату в нігтьовій пластинці була подібна до тієї, що відмічалась при пероральному прийомі тербінафіну. Концентрація препарату в нігтьовій пластинці не була пов'язана з клінічною відповіддю: цей висновок міг</p>																										

	<p>бути пов'язаний із спостережуваною недостатньою ефективністю цієї схеми лікування в цьому дослідженні.</p> <p>Вторинною метою цього дослідження було попереднє вивчення ефективності Р-3058 у лікуванні оніхомікозу. У більшості пацієнтів (93%) препарату Р-3058 1% виявилось недостатнім для лікування захворювання; пацієнти мали перейти на лікування препаратом Р-3058 2% після перших 16 тижнів лікування. Хоча помірне покращення під час терапії спостерігалось за всіма вторинними параметрами наприкінці основного дослідження, воно було частково втрачено наприкінці подальшого дослідження. Лише одна третина пацієнтів досягла негативації результатів мікробіологічних досліджень (посів та мікроскопія з КОН) наприкінці основного дослідження, але у половині з них негативація не зберігалась наприкінці періоду подальшого спостереження.</p> <p>На закінчення, препарат Р-3058 1-2% при місцевому застосуванні показав відмінний профіль безпеки. Таким чином, ці результати свідчать про те, що для підвищення ефективності лікування може знадобитися вища концентрація препарату Р-3058 та/або довший період лікування.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Корновська А.В. Начальник відділу з реєстрації лікарських засобів</p>  <p>(П. І. Б.)</p>

Додаток 30 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 клінічне випробування №6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Екзотерін лак для нігтів лікувальний, розчин по 3,3 мл або 6,6 мл у флаконі
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	<i>(дозвіл на випуск серій)</i> Салютас Фарма ГмбХ / Salutas Pharma GmbH Адреса місця провадження діяльності: Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Саксонія-Анхальт, Німеччина / Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179, Barleben, Sachsen-Anhalt, Germany <i>(виробництво за повним циклом)</i> Альфасігма С.п.А. / Alfasigma S.p.A. Адреса місця провадження діяльності: Віа Енріко Фермі, 1, Аланно (ПЕ), 65020, Італія / Via Enrico Fermi, 1, Alanno (PE), 65020, Italy
4. Проведені дослідження:	Х так ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	за повним досьє (автономним досьє) (відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований	Відкрите дослідження фази I, Іа багаторазового застосування препарату у паралельних групах з рандомізованим розподілом пацієнтів з дистальною піднігтьовою формою оніхомікозу від легкого до помірного ступеня для оцінки безпеки, шляхів проникнення лікарського засобу в ніготь і

номер клінічного випробування	клінічної користі розчинів для нігтів, що містять тербінафін 5% та 10% (P-3058). Код дослідження: PM0625						
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I, Па						
7. Період проведення клінічного випробування	з 27 червня 2007 р. по 14 серпня 2008 р.						
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Латвія						
9. Кількість досліджуваних	Кіл-ть пацієнтів	запланована			проаналізована		
		5% один раз на добу	10% один раз на добу	10% один раз на тиждень	5% один раз на добу	10% один раз на добу	10% один раз на тиждень
	Популяція для оцінки безпеки	20	20	20	20	20	20
	Популяція MITT	20	20	20	18	19	20
	Популяція MITT ADJ	20	20	20	14	13	16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі: оцінка концентрації препарату в нігті та профілю безпеки схем застосування розчину тербінафіну: 5% один раз на добу, 10% один раз на добу та 10% один раз на тиждень після разового та багаторазового нанесення пацієнтам з оніхомікозом. Вторинна ціль: Вивчення клінічної користі трьох схем лікування						
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження являло собою одноцентрове, відкрите дослідження фази I, Па за участю пацієнтів з дистальною піднігтьовою формою оніхомікозу від легкого до помірного ступеня (без залучення росткової зони), спричиненого дерматофітами, що вражає щонайменше один ніготь на великому пальці стоп.</p> <p>Дослідження складалося з основного дослідження (період активного лікування) тривалістю 24 тижні та подальшого дослідження, що тривало з 24-го по 48-й тиждень. Тривалість всього дослідження в перерахунку на одного пацієнта становила 48 тижнів.</p> <p>Загалом 60 пацієнтів були випадковим чином розподілені на групи для отримання трьох режимів дозування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Група 1 (20 пацієнтів) - тербінафін 5% один раз на добу • Група 2 (20 пацієнтів) - тербінафін 10% один раз на добу • Група 3 (20 пацієнтів) - тербінафін 10% один раз на тиждень <p>Всі пацієнти, які відповідають основним критеріям включення, були включені у дослідження і були випадковим чином розподілені в одну групу лікування, не</p>						

	<p>чекаючи результатів посіву, необхідних для виявлення грибів, що спричиняють інфекцію.</p> <p>Під час телефонного дзвінка №1 після перевірки результатів рутинних лабораторних аналізів, але до отримання результатів посіву, дослідник поінформував пацієнтів про їх попередню відповідність критеріям участі в дослідженні.</p> <p>Якщо пацієнт міг взяти участь у дослідженні, дослідник рекомендував йому розпочати лікування та вказувати в щоденнику дослідження дату та годину першої аплікації. Потім пацієнти повернулися в клініку через 2 дні для збору зразків матеріалу з нігтів для перевірки фармакокінетичних параметрів.</p> <p>Якщо пацієнт/пацієнтка не відповідає критеріям участі в дослідженні і для початку лікування, пацієнт/пацієнтка мав/мала якомога швидше повернутися до клініки та повернути досліджуваний препарат та щоденник, надані дослідником.</p> <p>Під час візиту 3 (4-й тиждень \pm 3 дні) пацієнтам повідомляли вихідні результати мікологічних досліджень. Якщо оніхомікоз не підтверджувався результатами посіву на дерматофіти (негативний), пацієнта виключали із дослідження, і він проходив останній візит (V10) і та повертав досліджуваний препарат та щоденник. Що стосується параметрів ефективності, пацієнти визначаються як «такі, що підлягали відкладеному виключенню».</p> <p>У разі отримання позитивного результату посіву на дерматофіти пацієнт продовжував лікування до 24-го тижня та відвідував усі заплановані візити до кінця дослідження (від B3 до B10).</p> <p>Після цього пацієнту проводилась оцінка фармакокінетичних параметрів, параметрів безпеки, ефективності та клінічних параметрів кожні 3 місяці: під час візиту 5 (12-й тиждень), під час візиту 8 (24-й тиждень), під час візиту 9 (36-й тиждень) та під час візиту 10 (48-й тиждень).</p> <p>Дані про фармакокінетику при застосуванні разової дози були отримані приблизно через 36 годин після першого нанесення на ніготь стопи.</p> <p>Дані про фармакокінетику при застосуванні багаторазових доз стосувались дійсних концентрацій препарату в крові та нігтях приблизно через 36 годин після останнього нанесення перед запланованим візитом для груп 1 та 2 та через тиждень після останнього застосування перед запланованим візитом для групи 3.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Дорослі пацієнти обох статей підписали форму інформованої згоди. Дистальна піднігтьова форма оніхомікозу від легкого до помірного ступеня, спричиненого дерматофітами, що вражає щонайменше один ніготь на великому пальці стоп. У пацієнтів має відмічатись ураження дистальної частини нігтьової пластини-мішені від $\geq 25\%$ до $\leq 60\%$ без залучення росткової зони. Якщо уражені обидва нігтя на великому пальці стоп, потрібно було вибрати найбільш уражений ніготь в межах вищевказаного діапазону.</p>

	<p>Позитивний результат мікроскопії з КОН нігтя-мішені на великому пальці стоп, отриманий на вихідному рівні, дозволило пацієнту взяти участь у дослідженні та розпочати лікування.</p> <p>Позитивний результат посіву тільки на дерматофіти потрібно було отримати зі зразка матеріалу з нігтів на вихідному рівні, щоб дозволити пацієнту продовжувати участь у дослідженні. Вихідні результати посіву, які все ще залишались негативними через 4 тижні, призвели до того, що пацієнта виключали із дослідження, і він проходив останній візит.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>P-3058 5%, що містить тербінафін 5%, наносять один раз на добу на всі нігті стоп, а також на всі нігті кистей, якщо уражений один ніготь.</p> <p>P-3058 10%, що містить тербінафін 10%, наносять один раз на добу або один раз на тиждень на всі нігті стоп, а також на всі нігті кистей, якщо уражений один ніготь.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	не застосовано
15. Супутня терапія	<p>Пацієнтам заборонялось приймати протигрибкові засоби для системного застосування протягом усього періоду дослідження.</p> <p>Дозволявся прийом протигрибкових засобів для місцевого застосування, крім тербінафіну, тільки за умови нанесення на ділянки шкіри (не на нігті) і тільки один раз протягом усього періоду дослідження та для короточасного лікування мікозу (≤ 4 тижнів).</p> <p>Дозволений також прийом антибіотиків, які не мають протигрибкової активності.</p> <p>Прийом глюкокортикостероїдів, антиметаболітів, імуностимуляторів або імуносупресантів як місцево (на нігті), так і системно був заборонений протягом усього періоду дослідження.</p> <p>Застосування інших препаратів було обмежено тими, які вважалися необхідними для здоров'я пацієнта за умови, що вони не суперечать критеріям включення/виключення з дослідження.</p> <p>Дозування та режими лікування будь-яких препаратів не повинні змінюватись протягом всього періоду дослідження.</p> <p>Пацієнти, які отримували супутню терапію, не дозволену протоколом дослідження, були виключені з дослідження, як тільки було виявлено порушення. Такі пацієнти не були включені в аналіз ефективності, але враховувалися в аналізі безпеки.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Частота одужання • Частота позитивної відповіді на лікування • Частота покращень

	<ul style="list-style-type: none"> • Частота зменшення площі ураженого нігтя-мішені • Частота перерахунку на негативний результат мікроскопії з КОН • Частота перерахунку на негативний результат посіву • Частота перерахунку на негативний результат посіву та мікроскопії з КОН • Швидкість відростання здорового нігтя • Частота рецидивів під час наступних візитів • Час до досягнення кінцевої точки, що включає одужання • Час до досягнення кінцевої точки, що включає позитивну відповідь на лікування • Прихильність пацієнта до терапії
17. Критерії оцінки безпеки	Первинною метою даного дослідження була оцінка профілю безпеки трьох режимів терапії тербінафіном: 5% один раз на добу, 10% один раз на добу та 10% один раз на тиждень шляхом збору даних про небажані явища, життєво важливі показники, а також даних лабораторних аналізів.
18. Статистичні методи	<p>Популяція для оцінки безпеки</p> <p>Популяція для оцінки безпеки включала всіх пацієнтів, які зробили щонайменше одне задокументоване нанесення досліджуваного препарату.</p> <p>Модифікована популяція усіх рандомізованих пацієнтів (MITT)</p> <p>Популяція MITT включала всіх пацієнтів з оніхомікозом, що був спричинений дерматофітами, підтвердженим результатами мікологічних досліджень (з КОН та посіви), які зробили щонайменше одне задокументоване нанесення досліджуваного препарату та щодо яких отримано один пакет післяреєстраційних даних про ефективність.</p> <p>Модифікована популяція усіх рандомізованих пацієнтів (скоригована)</p> <p>Популяція MITT ADJ була додана до популяції MITT на підставі клінічної оцінки ступеня тяжкості захворювання, проведеної засліпленим центральним експертом з оцінки на фотографіях нігтя-мішені на великому пальці стоп, зроблених під час візиту на початку дослідження. Популяція MITT ADJ включала всіх пацієнтів популяції MITT з дистальною піднігтьовою формою оніхомікозу від легкого до помірного ступеня, спричиненим дерматофітами, що вражає принаймні один ніготь на великому пальці стоп з ураженням нігтя від 25% до 60% без будь-яких серйозних клінічних проявів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гіперкератоз нігтя-мішені товщиною більше 4 мм • Проксимальна піднігтьова форма ураження • Біла поверхнева форма оніхомікозу • Жовті «шипи» • Ураження нігтьової лунки


	<p>Всі змінні безпеки були проаналізовані в популяції для оцінки безпеки під час візиту. Описова статистика днів впливу, а також комплаєнтність використовувалась за групами лікування.</p> <p>Надано загальне резюме небажаних явищ за методами лікування. Частоту всіх небажаних явищ, тяжких небажаних явищ та небажаних явищ, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату, розраховували за переважним терміном (PT) та класом систем органів (SOC) (відповідно до Медичного словника регуляторної діяльності MedDRA версії 9). Був розрахований відсоток пацієнтів з серйозними небажаними явищами (СНЯ) та надано перелік СНЯ з усіма конкретними даними. Крім того, пацієнт надав перелік усіх небажаних явищ (НЯ) та їх детальну інформацію по них.</p> <p>Для кожного лабораторного параметра відсоток пацієнтів, які мали щонайменше одне аномальне значення по відношенню до нормальних діапазонів, був приведений у таблицю за групами лікування. Крім того, таблиця розподілу частот щодо нормальних діапазонів (таблиця непередбачених випадків 4x4, де категорії є в межах норми, вищі, нижчі та відсутні) була прийнята для опису пацієнтів із змінами по відношенню до нормальних діапазонів, у порівнянні зі значенням, отриманим під час лікування, та вихідним значенням. У випадках, коли у одного пацієнта виникло одне або кілька порушень, враховували перше.</p> <p>Описова статистика життєво важливих показників використовувалась за візитом та за групами лікування.</p> <p>Концентрації препарату в крові та в нігті-мішені були описово проаналізовані в популяціях MITT та MITT ADJ.</p> <p>Ймовірний зв'язок між фармакодинамікою та фармакокінетикою вивчали таким чином. Дані про концентрацію препарату в місці нанесення корелювали з результатами мікологічного дослідження та/або клінічною користю. З цією метою дані про концентрацію препарату у нігті були класифіковані як добуток мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та T_{rubrum} (МІК = 0,01 мкг/г):</p> <p>1-й клас: концентрація < 100000 МІК;</p> <p>2-й клас: $100000 \leq$ концентрація < 500000 МІК;</p> <p>3-й клас: концентрація \geq 500000 МІК.</p> <p>Всі дані щодо ефективності були описані як для популяції MITT, так і для популяції MITT ADJ, причому перша популяція – підтверджуюча, а інша - підтримуюча.</p>
--	--

	<p>Частота одужання розраховувалась як відсоткова частка пацієнтів з повною заміною хворого нігтя на здоровий з перерахунком на негативний результат обох мікологічних тестів (мікроскопія з КОН та посів), отриманий у всіх пацієнтів популяції МІТТ та у всіх пацієнтів популяції МІТТ ADJ.</p> <p>Частота позитивної відповіді на лікування була розрахована як відсоткова частка пацієнтів з площею ураження нігтя-мішені $\leq 10\%$ від загальної з перерахунком на негативний результат обох мікологічних тестів, отриманий у всіх пацієнтів популяції МІТТ та у всіх пацієнтів популяції МІТТ ADJ.</p> <p>Частота покращень була розрахована як відсоткова частка пацієнтів з площею ураження нігтя-мішені $\leq 20\%$ від загальної у всіх пацієнтів популяції МІТТ та у всіх пацієнтів популяції МІТТ ADJ.</p> <p>Частота зменшення площі ураження нігтя-мішені до $\leq 10\%$ була розрахована як відсоткова частка пацієнтів з площею ураження нігтя-мішені $\leq 10\%$ від загальної у всіх пацієнтів популяції МІТТ та у всіх пацієнтів популяції МІТТ ADJ.</p> <p>Частоту перерахунку на негативний результат розраховували для мікологічних тестів окремо як відсоткову частку пацієнтів з перерахунком на негативний результат мікроскопії з КОН та посіву у всіх пацієнтів популяції МІТТ та у всіх пацієнтів популяції МІТТ ADJ. Крім того, була розрахована частота перерахунку на негативний результат як мікроскопії з КОН, так і посіву.</p> <p>Для всіх змінних, щоб перевірити загальну відмінність між групами лікування під час кожного візиту, використовували двосторонній критерій χ^2-квадрат. Крім того, було проведено наступні порівняння між парами методів лікування, використовуючи критерій χ^2-квадрат, оцінений за таблицями 2x2:</p> <p>тербінафін 5% один раз на добу порівняно з тербінафіном 10% один раз на добу;</p> <p>тербінафін 5% один раз на добу порівняно з тербінафіном 10% один раз на тиждень;</p> <p>тербінафін 10% один раз на добу порівняно з тербінафіном 10% один раз на тиждень.</p> <p>Через пошуковий характер аналізу офіційне коригування рівня α для множинних зіставлень не проводилося.</p> <p>Швидкість відростання здорового нігтя розраховували як:</p> <p>$[(100\% - \text{уражена оніхомікозом ділянка (у \%)} \text{ під час кожного візиту}) - (100\% - \text{уражена оніхомікозом ділянка (у \%)} \text{ на початку дослідження})]$</p> <p>Відмінності між групами за швидкістю відростання визначались за допомогою тесту ANOVA для повторних заходів, включаючи лікування, візит та взаємодію між лікуванням та візитом як основними ефектами.</p>
--	---

	<p>Через пошуковий характер аналізу офіційне коригування рівня α для множинних зіставлень не проводилося.</p> <p>Перед проведенням аналізу припущення про нормальність та однорідність дисперсій перевіряли за допомогою як графічних відображень (qqplot, boxplot), так і чисельними методами (критерій Шапіро-Уїлка та критерій Колмогорова-Смірнова). Припущення моделі перевірялися з допомогою залишкового аналізу. Оскільки припущення щодо нормальності даних перевірено не було, модель ANOVA була застосована до рядів даних.</p> <p>Було також представлено графічне відображення тенденції швидкості відростання за візитом.</p> <p>Частота рецидивів під час наступних візитів була розрахована у пацієнтів «пацієнтів з позитивною відповіддю на лікування» (див. визначення «позитивна відповідь на лікування» при розрахунку частоти позитивної відповіді на лікування) на 24-му тижні як відсоткова частка пацієнтів з щонайменше одним фактором: ураження нігтя-мішені > 10%, позитивний результат посіву, позитивний результат КОН-мікроскопії, на 36-му тижні та 48-му тижні дослідження у всіх пацієнтів популяції МПТ та у всіх пацієнтів популяції МПТ ADJ.</p> <p>Час до досягнення кінцевої точки, що включає одужання розраховували як час, що минув від дати першого введення препарату до дати візиту, коли була досягнута кінцева точка (для «вилікуваного» пацієнта); для «невилікуваного» пацієнта час розраховували як тривалість лікування.</p> <p>Час до досягнення кінцевої точки, що включає позитивну відповідь на лікування, розраховували як час, що минув від дати першого введення препарату до дати візиту, коли була досягнута кінцева точка (для «пацієнтів з позитивною відповіддю на лікування»); для «пацієнтів без позитивної відповіді на лікування» час був розрахований як тривалість лікування.</p> <p>Для часу, що минув до досягнення кінцевої точки «позитивна відповідь на лікування», та часу, що минув до досягнення кінцевої точки «одужання», використовують криву виживаності Каплана-Мейера з 95 % довірчим інтервалом. Логарифмічний ранговий критерій використовувався для перевірки загальної відмінності між групами лікування.</p> <p>Відсоткова частка пацієнтів на кожен бал за шкалою оцінки прихильності пацієнта до терапії була отримана в кожній групі лікування наприкінці дослідження.</p>			
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Опис демографічних характеристик популяції для оцінки безпеки наведено в таблиці 11-2.</p> <p>Таблиця 11-2 Демографічні характеристики за групами лікування</p> <table border="1" data-bbox="406 1780 1173 1892"> <tr> <td>5% один раз на добу (N=20)</td> <td>10% один раз на добу (N=20)</td> <td>10% один раз на тиждень (N=20)</td> </tr> </table>	5% один раз на добу (N=20)	10% один раз на добу (N=20)	10% один раз на тиждень (N=20)
5% один раз на добу (N=20)	10% один раз на добу (N=20)	10% один раз на тиждень (N=20)		

	<p>Вік</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Середнє ± SD (N)</td> <td>50,05 ± 11,18 (20)</td> <td>49,7 ± 11,67 (20)</td> <td>50,05 ± 11,48 (20)</td> </tr> <tr> <td>Мін. – Макс.</td> <td>23-72</td> <td>28-67</td> <td>26-68</td> </tr> </tbody> </table> <p>Стать</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Чоловіча</td> <td>2 (10%)</td> <td>6 (30%)</td> <td>3 (15%)</td> </tr> <tr> <td>Жіноча</td> <td>18 (90%)</td> <td>14 (70%)</td> <td>17 (85%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Етнічна приналежність</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>19 (95%)</td> <td>20 (100%)</td> <td>20 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса</td> <td>1 (5%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Багато пацієнтів становили жінки у кожній групі (90% в групі прийому 5% препарату один раз на добу, 70% в групі прийому 10% препарату один раз на добу і 85% в групі прийому 10% препарату один раз на тиждень). Середній вік у трьох групах лікування був дуже схожим [50,05 (±11,18) в групі прийому 5% препарату один раз на добу, 49,7 (±11,67) в групі прийому 10% препарату один раз на добу і 50,05 (±11,48) в групі прийому 10% препарату один раз на тиждень].</p>	Середнє ± SD (N)	50,05 ± 11,18 (20)	49,7 ± 11,67 (20)	50,05 ± 11,48 (20)	Мін. – Макс.	23-72	28-67	26-68	Чоловіча	2 (10%)	6 (30%)	3 (15%)	Жіноча	18 (90%)	14 (70%)	17 (85%)	Європеїдна раса	19 (95%)	20 (100%)	20 (100%)	Негроїдна раса	1 (5%)	0	0
Середнє ± SD (N)	50,05 ± 11,18 (20)	49,7 ± 11,67 (20)	50,05 ± 11,48 (20)																						
Мін. – Макс.	23-72	28-67	26-68																						
Чоловіча	2 (10%)	6 (30%)	3 (15%)																						
Жіноча	18 (90%)	14 (70%)	17 (85%)																						
Європеїдна раса	19 (95%)	20 (100%)	20 (100%)																						
Негроїдна раса	1 (5%)	0	0																						
<p>20. Результати ефективності (1)</p>	<p>Ефективність не була основною кінцевою точкою дослідження, і розмір вибірки не був визначений для оцінки відмінностей між групами лікування.</p> <p>В іншому випадку, P-3058 спричиняв статистично значуще зниження площі ураження нігтя-мішені наприкінці лікування ($p < 0,0001$) та наприкінці періоду спостереження ($p < 0,0001$) порівняно з вихідним рівнем, але жодних відмінностей між групами лікування не спостерігалось ($p = 0,5789$). Ті самі результати постійно спостерігалися щодо швидкості відростання здорового нігтя. Для мікологічних тестів використовували описову статистику. Наприкінці основного дослідження (кінець лікування, 24-й тиждень) всі пацієнти в групі препарату 5% один раз на добу отримали негативний результат посіву (100%) та 77,8% - негативний результат КОН-мікроскопії. В групі препарату 10% один раз на добу 68,4% пацієнтів отримали негативний результат КОН-мікроскопії і 84,2% пацієнтів - негативний результат посіву; частка негативних результатів КОН-мікроскопії та негативних результатів посіву на 24-й тиждень в групі препарату 10% один раз на тиждень становила відповідно 75% і 90%. На 48-му тижні (кінець дослідження, кінець 24-тижневого періоду спостереження) у кожній групі частка збільшення кількості негативних результатів КОН-мікроскопії порівняно з 24-м тижнем і негативних результатів посіву дещо відповідали частці, що спостерігалась на 24-му тижні. Пошуковий аналіз (без корекції на рівень альфа для кількох процедур тестування) було проведено з урахуванням усіх пацієнтів популяції MITT. Пошуковий аналіз (без корекції на рівень альфа для кількох процедур тестування) було проведено з урахуванням усіх пацієнтів популяції MITT та популяції MITT ADJ; результати, отримані в популяції MITT і в популяції MITT ADJ, співпадали за всіма параметрами ефективності.</p> <p>Ці результати виглядають дуже перспективними, враховуючи короткий курс лікування порівняно зі стандартним курсом лікування оніхомікозу.</p>																								

21. Результати безпеки	<p>Три схеми застосування досліджуваних препаратів були безпечними та добре переносилися: частота небажаних явищ становила 30% в групі препарату 5% один раз на добу, 20% в групі препарату 10% один раз на добу і 25% в групі препарату 10% один раз на тиждень. Жоден пацієнт не припинив участі у дослідженні через небажані явища. У жодного пацієнта не спостерігались небажані явища, пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату. Особливих відмінностей між трьома концентраціями тербінафіну не спостерігалось.</p> <p>Питанням вивчення була поява у деяких пацієнтів значень білірубину та печінкових ферментів, що виходять за межі встановленого діапазону. Дані були розглянуті з використанням критеріїв, вказаних у Настанові FDA «Проведення огляду клінічної безпеки застосування нового препарату та підготовка доповіді про результати огляду», 2005.</p> <p>Зокрема, для вивчення будь-яких потенційних ознак гепатотоксичності було проаналізовано наступний набір результатів:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. збільшена частота підвищення рівня трансаміназ (3x ВМН, 5x ВМН, 10x ВМН, тощо.) у пацієнтів, які отримують лікування. 2. наявність значних ознак обструкції (підвищений АТ), хоча деяке підвищення може бути наслідком тяжкого гепатоцелюлярного ураження. 3. Наявність випадків підвищення рівня трансаміназ, що супроводжується підвищенням рівня білірубину до 2x ВМН. <p>Пояснення корисності цього сигналу — висока здатність печінки до виведення білірубину; тяжке ураження печінки призводить до порушення виведення білірубину (за відсутності обструкції).</p> <p>Результати показують, що потенційних ознак гепатотоксичності та (або) біліарної обструкції не виявлено.</p> <p>Більше того, щоразу, коли рівні креатиніну, сечовини та глюкози за межами встановленого діапазону аналізують згідно з Настановою FDA «Проведення огляду клінічної безпеки застосування нового препарату та підготовка доповіді про результати огляду», 2005”, жодних питань, що потребують уваги, не виникає.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дослідження відповідало своїм первинним цілям: фактично всі досліджувані три схеми дозування були безпечними та добре переносились навіть після тривалої (24 тижні) аплікації на нігті хворих на оніхомікоз. Крім того, концентрації тербінафіну, що спостерігались в рівноважному стані при аплікації P-3058 місцевої дії, були на три порядки (від 7 000 до 16 000 разів) більшими, ніж опубліковані концентрації препарату в нігті після перорального прийому. Ці концентрації в тканинах можна оцінити в клінічній перспективі, враховуючи діапазони МПК <i>in vitro</i> від 0,001 до 0,01 мг/мл для виявлення дерматофітів, від 0,05 до 1,56 мг/мл для виявлення <i>Aspergillus species</i> і від <0,05 до 2,0 мг/мл для виявлення диморфних грибів. Валідовані межі кількісного визначення, як правило, були набагато вищими, ніж МПК <i>in vitro</i> проти чутливих грибкових патогенів.</p> <p>Крім того, відсоткова частка препарату, що потрапляє у системний кровообіг після аплікації лікарських форм P-3058 для нігтів була дуже незначною і становила менше 1% від загальної нанесеної дози та концентрацій у плазмі крові. У дослідженні, опублікованому в журналі «Антимікробні агенти і хіміотерапія», грудень 1995 р., стор. 2738–2741), фармакокінетика тербінафіну була охарактеризована в плазмі крові та нігтях у 10 здорових чоловіків, які отримували 250 мг тербінафіну перорально один раз на добу протягом 4 тижнів і</p>

	<p>наступної 8-тижневої фази вимивання. Тербінафін швидко всмоктувався при максимальній концентрації в плазмі крові 1,70 мкг/мл і накопичувався приблизно вдвічі протягом 4-тижневої фази дозування. Ці значення більш ніж на три порядки перевищують значення, які спостерігаються в цьому дослідженні, що свідчить про те, що існуючі препарати для нігтів чинять на організм набагато нижчий системний вплив, ніж препарати для перорального застосування.</p> <p>Вторинною метою цього дослідження фази I, Па було попередньо проаналізувати ефективність препарату Р-3058 і в кінцевому підсумку знайти режим дозування, кращий за один із двох інших. Всі три режими показали позитивні результати щодо збільшення площі здорових нігтів, зменшення площі ураження нігтя та результатів мікологічних досліджень. Лише декілька пацієнтів досягли кінцевої точки лікування/відповіді наприкінці лікування/кінець періоду дослідження. Це контрастує з результатами мікологічних тестів, які підтверджують ефективність препарату щодо дерматофітів, тому це, безумовно, було пов'язано з відносно коротким періодом лікуванням (24 тижні), оскільки для повного відновлення нігтів стоп потрібен один рік. Крім того, корекція на позитивний результат КОН-мікроскопії або посіву у деяких пацієнтів протягом періоду подальшого спостереження свідчить про те, що триваліший період лікування, можливо, до одного року, може бути доцільним. Пошуковий аналіз, проведений в популяції МІТТ ADJ, свідчив про те, що відхилення від критеріїв серйозності (тобто, включаючи тяжких пацієнтів, ніж передбачено протоколом дослідження) не впливає на попередні результати ефективності.</p> <p>Порівняно з результатами попереднього дослідження фази I, PM0521, проведеного за участю 30 пацієнтів, яким здійснювались аплікації препарату Р-3058 в концентрації 1% і 2% протягом 24 тижнів, результати цього дослідження з вивчення препарату Р-3058 в концентрації 5% та 10% з режимом прийому один раз на добу і препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень показали аналогічний відмінний профіль безпеки, вищий ступінь проникнення тербінафіну в структури нігтів, пов'язаний з застосовуваною дозою, а також кращу ефективність у перспективі.</p> <p>У підсумку, Р-3058 був безпечним у всіх трьох досліджуваних режимах дозування, що дозволило розпочати подальші дослідження фази II з вивчення тих самих доз з рекомендацією, що в подальших дослідженнях фази II слід рекомендувати однорічне лікування для досягнення кінцевих точок, включаючи відростання здорового нігтя у 100% або 90% випадках у пацієнтів з оніхомікозом нігтя на великому пальці стоп. Крім того, дані про фармакокінетику передбачають початок застосування препарату з навантажувальної дози один раз на добу протягом 30 днів, перш ніж змінити режим дозування один раз на тиждень, щоб розробити оптимальний графік лікування.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Корновська А.В. Начальник відділу з реєстрації лікарських засобів</p> <p>(П. І. Б.)</p>

Додаток 30
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 клінічне випробування №7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Екзотерін лак для нігтів лікувальний, розчин по 3,3 мл або 6,6 мл у флаконі
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	<p><i>(дозвіл на випуск серій)</i> Салютас Фарма ГмбХ / Salutas Pharma GmbH Адреса місця провадження діяльності: Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Саксонія-Анхальт, Німеччина / Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179, Barleben, Sachsen-Anhalt, Germany</p> <p><i>(виробництво за повним циклом)</i> Альфасігма С.п.А. / Alfasigma S.p.A. Адреса місця провадження діяльності: Віа Енріко Фермі, 1, Аланно (ПЕ), 65020, Італія / Via Enrico Fermi, 1, Alanno (PE), 65020, Italy</p>
4. Проведені дослідження:	X так ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	за повним досьє (автономним досьє) (відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, що проводилось в паралельних групах з підбором доз в межах кратності введення для оцінки ефективності та безпеки 3 доз лаку

номер клінічного випробування	для нігтів Р-3058 (5% один раз на добу, 10% один раз на добу та 10% один раз на тиждень), що вводилися протягом 52 тижнів хворим на оніхомікоз Код дослідження: РМ0731					
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІв					
7. Період проведення клінічного випробування	з 23 березня 2009 р. по 14 листопада 2012 р.					
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	37 дослідницьких центрів у 7 країнах (9 в Італії, 1 у Латвії, 10 у Німеччині, 8 у Чехії, 1 у Франції, 7 у Польщі та 1 у Канаді)					
9. Кількість досліджуваних	запланована: 336 фактична:					
	Кіл-ть пацієнтів (загалом та в кожній групі)					
		Для оцінки безпеки	ІТТ	МІТТ	РР	
	Рандомізовані					
	Загалом	588	585	585	370	224
	Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу	148	147	147	93	57
	Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу	147	147	148	94	59
	Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень	151	150	150	91	51
	Розчинник в якості плацебо	142	141	140	92	57
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі дослідження: <ul style="list-style-type: none"> Оцінити ефективну дозу (دوزи) з точки зору тижневої дози Р-3058 у порівнянні з розчинником в якості плацебо у лікуванні оніхомікозу; Оцінити форму та розташування дозозалежної кривої результату ефективності (частота позитивної відповіді на лікування). Вторинною метою дослідження було визначити максимальну дозу, після якої додаткова користь малоїмовірна.					
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження являло собою багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження фази ІІ, що проводилось в паралельних групах з підбором доз в межах кратності введення. Це дослідження проводилось із залученням засліпленого центрального експерта з оцінки, який ніс відповідальність за оцінку, проведену сліпим методом, відповідності кожного пацієнта критеріям включення у дослідження: дистальна піднігтьова форма оніхомікозу від легкого до помірного ступеня, ураження від $\geq 25\%$ до $\leq 60\%$ дистального відділу нігтьової пластини, відсутність жовтих шипів та(або) дерматофітом без залучення росткової зони/матриксу.					

	<p>Дослідник вивчав зроблені фотографії та проводив планіметричні вимірювання інфікованої ділянки нігтя-мішені. Крім того, засліплений центральний експерт з оцінки був відповідальним за осліплену оцінку кінцевих точок ефективності клінічного дослідження.</p> <p>У дослідження було включено п'ять груп пацієнтів, рандомізованих у співвідношенні 3:3:2:3:1, з порівняння розчину для нігтів P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу, розчину для нігтів P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу, розчинника в якості плацебо з режимом прийому один раз на добу, розчину для нігтів P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень та розчинника в якості плацебо з режимом прийому один раз на тиждень.</p> <p>Тривалість дослідження в перерахунку на одного пацієнта становила 80 (+1) тижнів: 4 (+1) тижні скринінгу, 52 тижні фази лікування та 24 тижні контрольної фази (з 52-го тижня до 76-го тижня).</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Письмова інформована згода перед початком будь-яких процедур, пов'язаних із дослідженням; пацієнти віком від ≥ 12 до 80 років; чоловіки або жінки; амбулаторні пацієнти; пацієнти зі встановленим клінічним діагнозом дистальна піднігтьова форма оніхомікозу від легкого до помірного ступеня (а саме, ураження від $\geq 25\%$ до $\leq 60\%$ дистальних відділів нігтьового ложа без залучення росткової зони) за оцінкою засліпленого центрального експерта з оцінки, спричиненого дерматофітами, з ураженням щонайменше одного великого нігтя стоп; пацієнти з позитивним результатом мікроскопії з КОН (гідроксидом калію) з великого нігтя-мішені стоп, отриманим під час скринінгу; пацієнти з позитивним результатом посіву на дерматофіти у зразку матеріалу з нігтів на етапі скринінгу.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Розчин для нігтів P-3058, що застосовується у таких концентраціях та режимах: Група А: P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу; Група В: P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу; Група D: P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Розчин для нігтів, що містить розчинник в якості плацебо, що застосовується у таких режимах: Група С: розчинник в якості плацебо з режимом прийому один раз на добу; Група Е: розчинник в якості плацебо з режимом прийому один раз на тиждень</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Протягом усього періоду дослідження, який становив 80 (+1) тижнів, пацієнтам заборонялося приймати будь-які інші препарати, які мають протигрибкову дію, як місцево на уражений ніготь, так і системно.</p> <p>Системні глюкокортикостероїди, антиметаболіти, імуностимулятори або імуносупресивні засоби не слід застосовувати протягом всього періоду дослідження, ані місцево (на нігті), ані системно. Однак місцеве лікування мікозів, що розвиваються на інших ділянках шкіри, можна було проводити лише один раз під час дослідження для короткочасного лікування (≤ 4 тижнів).</p>

	<p>Застосування інших препаратів було обмежено тими, які вважались необхідними за умови, що вони не суперечать критеріям включення/виключення з дослідження. Дозування та режими лікування будь-яких препаратів не повинні були змінюватись протягом всього періоду дослідження. Застосування всіх лікарських засобів відмічалось в ePRK; також вказувалась назва генеричного лікарського засобу, а також сила дії, доза, шлях введення та тривалість терапії.</p> <p>Дозволено застосування антибіотиків, які не мають протигрибкової активності.</p> <p>Заборонено приймати системні протигрибкові засоби протягом усього періоду дослідження до 76-тижневого контрольного візиту. Дозволявся прийом протигрибкових засобів для місцевого застосування, крім тербінафіну, тільки один раз під час дослідження для короткочасного (≤ 4 тижнів) лікування мікозу (крім нігтів). Використання будь-яких системних або місцевих протигрибкових засобів на ураженому нігті в будь-який час дослідження було серйозним порушенням протоколу і призводило до виключення пацієнта з дослідження.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Основною змінною ефективності дослідження був показник позитивної відповіді на лікування наприкінці періоду спостереження (76-го тижня). Частоту позитивної відповіді на лікування розраховували як відсоткову частку пацієнтів, у яких площа уражених ділянок нігтя-мішені нижче або дорівнює 10% від загальної за оцінкою засліпленого центрального експерта з оцінки, що пов'язана з перерахунком на негативний результат посіву на дерматофіти та КОН-мікроскопії.</p> <p>Вторинними змінними ефективності були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота позитивної відповіді на лікування на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му та 64-му тижнях; • Час до позитивної відповіді на лікування, визначений як час (дні) до досягнення результату ефективності - позитивної відповіді на лікування, що розраховується як час, що минув від дати першого введення препарату до першої дати досягнення кінцевої точки (для респондента) за оцінками засліпленого центрального експерта з оцінки; • Частота одужання на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях. Частоту одужання розраховували як відсоткову частку пацієнтів з повною заміною хворого нігтя на здоровий за оцінкою засліпленого центрального експерта з оцінки, що пов'язана з перерахунком на негативний результат посіву на дерматофіти та КОН-мікроскопії; • Час до одужання, визначений як час (дні) до досягнення результату ефективності – одужання, що розраховується як час, що минув від дати першого введення препарату до першої дати досягнення кінцевої точки (для вилікуваного пацієнта) за оцінкою засліпленого центрального експерта з оцінки; • Частота одужання за результатами мікологічного дослідження, визначена як позитивний результат КОН-мікроскопії та негативний результат посіву на дерматофіти на 4-му, 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях; • Показник негативних результатів посіву на дерматофіти на 4-му, 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях; • Показник позитивних результатів КОН-мікроскопії на 4-му, 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях; • Ураження $\leq 10\%$ площі нігтя на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях;

	<ul style="list-style-type: none"> • Частота клінічного одужання, визначена як відсутність залишкових ознак оніхомікозу на нігті-мішені (площа ураженого нігтя = 0%) на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях; • Частота позитивної відповіді на лікування, визначена місцевим Дослідником на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях; • Ураження $\leq 10\%$ площі нігтя, визначена місцевим Дослідником на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях; • Частота клінічного одужання, визначена місцевим Дослідником на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях; • Частота рецидивів на 76-му тижні, розрахована як частка респондентів на 52-му тижні, які досягли щонайменше одного вказаного критерію на 76-му тижні: з ураженням $> 10\%$ площі нігтя-мішені, позитивний результат посіву на дерматофіти та позитивний результат КОН-мікроскопії; • Відсоток респондентів на 64-му та 76-му тижнях серед нереспондентів на 52-му тижні; • Швидкість відростання здорового(их) нігтя(ів) на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях за оцінкою засліпленого центрального експерта з оцінки, розрахована як: 1) [(100% - відсоток поверхні нігтя з ураженням під час кожного візиту) - (100% - відсоток поверхні нігтя з ураженням на вихідному рівні)] та 2) з огляду на відстань від проксимального краю пластинки до епоніхію (у відсотках від загальної довжини нігтя) як: [(відстань від проксимального краю пластинки до епоніхію (у %) під час кожного візиту) - (відстань від проксимального краю пластинки до епоніхію (у %) на вихідному рівні)]; • Кількість нігтів стоп/кистей з клінічними ознаками оніхомікозу; • Прихильність пацієнтів до терапії за 4-бальною шкалою: 4 = «дуже добре», 3 = «добре», 2 = «помірно», 1 = «погано», отримані в кінці візиту під час лікування (52-й тиждень); • Визначення комплаєнтності пацієнтів до лікування з точки зору кількості продукту, що залишився у флаконах: «Флакон порожній», «Залишок < 25%», «Залишок від 25% до 50%», «Залишок від 50% до 75%», «Залишок > 75%», «Флакон не використовувався», «Дані відсутні».
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Змінні безпеки дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища (НЯ) • Лабораторні показники (гематологічні дослідження, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі) • Життєво важливі показники (маса тіла, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск та температура тіла) • ЕКГ • Медичний огляд
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для аналізу були розглянуті такі популяції: популяція для оцінки безпеки/популяція усіх рандомізованих пацієнтів (ІТТ) визначена як всі рандомізовані пацієнти, які підписали інформовану згоду та зробили щонайменше одну задокументовану аплікацію досліджуваного препарату; модифікована ІТТ (МІТТ)-популяція визначена як всі пацієнти в популяції для оцінки безпеки/ІТТ-популяції з виявленими дерматофітами у зразках матеріалу з нігтів, зібраних під час візиту скринінгу та з підтвердженими клінічними критеріями прийнятності, оціненими сліпим методом засліпленням центральним експертом з оцінки, а саме, міжнародним науковим координатором дослідження (ISSC); популяція за протоколом визначена як всі пацієнти в МІТТ-популяції, які завершили контрольну фазу дослідження без будь-яких серйозних порушень</p>

протоколу. Первинні аналізи ефективності проводилися в МІТТ-популяції, тоді як допоміжні аналізи проводилися в популяції за протоколом та в популяції для оцінки безпеки/ІТТ-популяції. Аналіз параметрів безпеки проводили в популяції для оцінки безпеки.

Результати були представлені у вигляді описової статистики, тобто кількість спостережень, середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімальне та максимальне значення, 25-й та 75-й перцентилі використовувались в якості безперервних змінних, а розподіл частоти (кількість та відсоток) – в якості категоріальних змінних.

Дві групи розчинника в якості плацебо (один раз на добу та один раз на тиждень) розглядалися як одна група. Однак, щоб визначити потенційну ефективність розчинника в якості плацебо, підсумкова статистика результатів ефективності також була представлена окремо для кожної групи розчинника в якості плацебо, а результати також були узагальнені для порівняння кожної групи лікування препаратом Р-3058 з групою прийому розчинника в якості плацебо при однаковій частоті аплікацій.

Під час аналізу результатів первинної змінної (частота позитивної відповіді на лікування наприкінці періоду спостереження, 76-го тижня) оцінювалась модель логістичної регресії для залежної дихотомічної змінної, яка вказує на результат досягнення/недосягнення позитивної відповіді, де лікування (препаратом Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу, в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу або розчинником в якості плацебо) використовували як категорійну незалежну змінну, а значення = 1, коли відповідь була досягнута.

Порівняння кожного рівня дози з розчинником в якості плацебо здійснювалося за східною процедурою Холма-Бонферроні, яка використовує впорядкування р-значень незалежно від величини доз таким чином, щоб похибка експерименту становила $\alpha=0,05$. Надано довірчі інтервали, скориговані за методом Бонферроні. Якщо змінна відповідь мала розподіл між групами лікування при частоті кожної групи менше п'яти для одного з її рівнів, розглядалися результати точної моделі логістичної регресії.

Крім того, для вивчення форми дозозалежної кривої була оцінена інша логістична модель, яка розглядала щотижневу дозу як безперервну незалежну змінну та яка дозволяла розкласти на лінійні та квадратичні множники. Моделі також були встановлені з урахуванням тижневої дози на логарифмічній шкалі. Розрахунки для моделі були представлені разом з індексами придатності.

Додатковий логічний аналіз за допомогою моделі лінійної регресії для повторних вимірювань проводився, якщо змінна «лікування» мала 5 рівнів (а саме, розглядаючи кожну групу розчинника в якості плацебо окремо).

Щоб врахувати потенційну ефективність розчинника в якості плацебо, була встановлена логістична модель, у якій ці дві групи розчинника в якості плацебо розглядалися окремо та проводилося порівняння кожної групи лікування Р-3058 з групою розчинника в якості плацебо при однаковій частоті аплікацій. Також

<p>розраховували абсолютні та відносні показники позитивної відповіді в кожній групі лікування з використанням асимптотичної стандартної похибки, асимптотичних (Вальда) та точних (Клоппера-Пірсона) методів розрахунку 95% довірчих інтервалів (загалом та для субпопуляції пацієнтів, які отримували щонайменше 28-тижневе лікування).</p> <p>При застосуванні підходу LOCF результати, отримані під час візиту при припиненні терапії, були перерозподілені на найближчий візит, тоді як при застосуванні алгоритму у найгіршому, завершеному та найкращому випадках, що використовувався для обробки відсутніх даних, такі результати не використовувались.</p> <p>Аналіз первинної кінцевої точки ефективності також застосовувався при визначенні частоти одужання на 76-му тижні. Порівняння між групами лікування всіх інших вторинних категорійних змінних проводили за допомогою критерію хі-квадрат (або точного критерію Фішера, якщо частота кожної групи менше 5). Моделі логістичної регресії також оцінювалися в аналізі частоти позитивної відповіді на лікування та частоти одужання на 64-му тижні (не враховуючи пацієнта 201391, який пройшов скринінг повторно), а також показника негативних результатів посіву на дерматофіти.</p> <p>Частка респондентів тавилікуваних пацієнтів також розраховувалася з приділенням особливої уваги пацієнтам віком ≤ 70 років, пацієнтам з площею ураженої ділянки на момент скринінгу $\leq 50\%$ (діапазон переносимості: +5%), пацієнтам віком ≤ 70 років та з ураженням на момент скринінгу $\leq 50\%$ площі нігтя (діапазон переносимості: +5%).</p> <p>Результати оцінки часу до досягнення позитивної відповіді на лікування та часу до одужання аналізували методом Каплана – Мейера. Логранговий критерій використовувався для проведення порівнянь між групами лікування.</p> <p>Результати оцінки швидкості відростання здорового(их) нігтя(ів) були представлені у вигляді описової статистики. Відмінності між групами лікування аналізували за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань. При цьому, лікування, візит та залежність між візитом та терапевтичним ефектом визначались як фіксовані ефекти.</p> <p>Результати оцінки кількості нігтів стоп/кистей з клінічними ознаками оніхомікозу були представлені у вигляді описової статистики. Логічний аналіз проводили для оцінки впливу експозиції лікування (візит як проксі змінна) та кожної з трьох щотижневих доз препарату P-3058 у порівнянні з розчинником в якості плацебо на кількість нігтів стоп з клінічними ознаками оніхомікозу, використовуючи в якості коваріати кількість нігтів стоп з клінічними ознаками оніхомікозу на вихідному рівні.</p> <p>Частка пацієнтів на кожен бал шкали оцінки прихильності пацієнтів до терапії представлена за групою лікування. Критерій Вілкоксона застосовувався для оцінки відмінностей між групами лікування.</p>
--

При аналізі даних про комплаєнтність, кількість залишків препарату у флаконах була представлена при абсолютній та відносній змінній для кожного рівня за кожним флаконом, візитом та групою лікування.

Частоту розвитку всіх небажаних явищ, серйозних небажаних явищ та тяжких небажаних явищ, а також небажаних явищ, пов'язаних із прийомом досліджуваного препарату, розраховували за переважним терміном (PT) та класом систем органів (SOC) (відповідно до Медичного словника регуляторної діяльності MedDRA версії 14).

Для кожного гематологічного та клінічно-хімічного параметра були складені зведені таблиці, в яких зазначена кількість спостережень у кожній точці часу, середнє значення, медіана, стандартне відхилення, міжквартильний розмах та найнижчі і найвищі значення. Для кожного параметра відсоткова частка пацієнтів, які мали щонайменше одне аномальне значення по відношенню до діапазонів нормальних значень, була наведена в таблиці за групою лікування (також враховуючи діапазони відхилень FDA). Крім того, таблиці зсувів були складені відносно діапазонів нормальних значень, щоб оцінити зміни наприкінці лікування порівняно з вихідним рівнем. Результати аналізу сечі були представлені як кількість та показник пацієнтів з нормальними або аномальними результатами.

Для всіх життєво важливих показників були складені зведені таблиці, в яких зазначена кількість спостережень у кожній точці часу, середнє значення, стандартне відхилення, медіану, 25-й та 75-й перцентилі, мінімальні та максимальні значення.

Дані медичного огляду та ЕКГ були описані для кожного візиту, які враховували абсолютну частоту та результати, виражені в процентах.

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

У таблиці 10 узагальнено демографічні характеристики та життєві звички пацієнтів у МІТТ-популяції.
Таблиця 10. Демографічні характеристики та життєві звички пацієнтів (МІТТ-популяція)

	Загалом	P-3058 10% один раз на добу	P-3058 5% один раз на добу	P-3058 10% один раз на тиждень	Розчинник в якості плацебо
	N=370	N=93	N=94	N=91	N=92
Вік, роки					
Середнє значення (SD)	53,31 (12,01)	54,03 (12,09)	51,79 (13,19)	53,55 (11,58)	53,90 (11,10)
Медіана (діапазон)	54,5 (18-78)	54,0 (25,77)	54,5 (18,78)	55,0 (24,76)	54,5 (22,77)
Стать, N (%)					
Чоловіча	137 (37,03)	32 (34,41)	39 (41,49)	32 (35,16)	34 (36,96)
Жіноча	233 (62,97)	61 (65,59)	55 (58,51)	59 (64,84)	58 (63,04)
Раса N(%)					
Європеоїдна	364 (99,18)	92 (100,00)	92 (96,92)	88 (97,78)	92 (100,00)
Негроїдна	2 (0,54)	0 (0,00)	1 (1,08)	1 (1,11)	0 (0,00)
Монголоїдна	1 (0,27)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,11)	0 (0,00)
Відсутня	3	1	1	1	0
Статус куріння, N (%)					

Не курець	252 (68,11)	69 (74,19)	60 (63,83)	62 (68,13)	61 (66,30)	
Колишній курець	45 (12,16)	6 (6,45)	13 (13,83)	13 (14,29)	13 (14,13)	
Нерегулярний курець	27 (7,30)	7 (7,53)	4 (4,26)	7 (7,69)	9 (9,78)	
Щоденний курець	45 (12,16)	11 (11,83)	17(18,09)	8 (8,79)	9 (9,78)	
Невідомо	1 (0,27)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,10)	0 (0,00)	
Кількість сигарет/день*						
Середнє значення (SD)	11,53 (6,09)	9,18 (4,83)	12,35 (6,73)	11,88 (5,41)	12,56 (6,97)	
Медіана (діапазон)	10 (3,25)	10 (5,20)	10 (3,25)	10 (5,20)	15 (4,20)	
Споживання алкоголю, N (%)						
Помірне споживання	66 (17,84)	21 (22,58)	18 (19,15)	21 (23,08)	6 (6,52)	
Періодичне споживання	286 (77,30)	65 (69,89)	71 (75,53)	68 (74,73)	82 (89,13)	
Регулярне споживання	18 (4,86)	7 (7,53)	5 (5,32)	2 (2,20)	4 (4,35)	
Кількість склянок на тиждень**						
Середнє значення (SD)	5,94 (3,72)	6,51 (4,31)	4,40 (1,52)	7,00 (0,00)	6,00 (5,66)	
Медіана (діапазон)	5,5 (2,14)	7,0 (2,14)	5,0 (2,6)	7,0 (7,7)	4,0 (2,14)	
Спорт, N (%)						
Ні	190 (51,35)	44 (47,31)	44 (46,81)	55 (60,44)	47 (51,09)	
Так	180 (48,65)	49 (52,69)	50 (53,19)	36 (39,56)	45 (48,91)	
<p>Середній (\pm SD) вік на вихідному рівні в загальній ГТТ-популяції становив $53,31 \pm 12,01$ роки (діапазон: 18-78 років). Загальна ГТТ-популяція включала більше жінок (62,97%), ніж чоловіків (37,03%). Переважна більшість хворих були європеїдної раси. Демографічні характеристики та життєві звички були порівнянними між групами лікування. Порівняння не були статистично значущими за віком ($p = 0,7779$), статтю ($p = 0,7502$) або расою ($p = 0,3385$).</p> <p>Демографічні характеристики та життєві звички пацієнтів в популяції для оцінки безпеки відповідали спостережуваним у МПТТ-популяції. Порівняння між групами лікування не були статистично значущими за віком ($p = 0,3426$), статтю ($p = 0,6737$) або расою ($p = 0,7170$).</p>						
20. Результати ефективності (1)	Первинна змінна ефективності: частота позитивної відповіді на лікування наприкінці періоду спостереження (76-й тиждень) МПТТ-популяція					
	Результати визначення частоти позитивної відповіді на лікування на 76-му тижні у МПТТ-популяції при різних використаних підстановках змінних представлені в таблиці нижче:					
Використана підстановка	Відповідь	Р-3058 10% один раз на добу N=93	Р-3058 5% один раз на добу N=94	Р-3058 10% один раз на тиждень N=91	Розчинник в якості плацебо N=92	Р-значення
		N %	N %	N %	N %	
LOCF Так	Так	15 16,13	16 17,02	21 23,08	19 20,65	0,6019
Найкращий випадок	Так	37 39,78	36 38,30	41 45,05	37 40,22	0,8065
Найгірший випадок	Так	15 16,13	14 14,89	18 19,78	19 20,65	0,6886
Завершений випадок	Так	15 21,13	14 19,44	18 26,47	19 25,68	0,7042
	Відсутня	22	22	23	18	
За методом LOCF найвища частота відповіді на 76-му тижні спостерігалася в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на						

тиждень (23,08%; точний 95% ДІ: 14,89-33,09%), тоді як частота відповіді в групі розчинника в якості плацебо (20,65%; точний 95% ДІ: 12,92-30,36%) була вищою, ніж частота відповіді, що спостерігалась в групах з режимом дозування один раз на добу, а саме, в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (16,13%; точний 95% ДІ: 9,32-25,20%) та препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (17,02%; точний 95% ДІ: 10,05-26,16%).

Результати, які спостерігалися при підстановці змінних в найкращому випадку, показали вищі показники порівняно з результатами, які спостерігалися при застосуванні підходу LOCF, однак знову ж таки, найвищі показники отримані в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, а нижчі показники – в двох групах препарату Р-3058 з режимом дозування один раз на добу, ніж в групі розчинника в якості плацебо. При застосуванні алгоритму в найгіршому та завершеному випадках частота відповіді була вищою в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень та в групі розчинника в якості плацебо, ніж в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу та в групі препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу. Порівняння в усіх групах лікування частоти позитивної відповіді на лікування на 76-му тижні не показало статистично значущих відмінностей при жодному із апробованих підходів.

При розрахунках параметрів моделі лінійної регресії жоден з трьох режимів застосування препарату Р-3058 не показав статистично значущої відмінності порівняно з групою розчинника в якості плацебо ($p = 0,4281$ в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу, $p = 0,5270$ в групі препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу та $p = 0,6915$ в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень при застосуванні підходу LOCF). Відношення шансів в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень порівняно з групою розчинника в якості плацебо становило 1,15 (з урахуванням поправки Бонферроні для 95% ДІ: 0,49-2,72), що свідчить про можливий, хоча і не статистично значущий ефект лікування. Жодних статистично значущих відмінностей в групах, які отримували активне лікування та розчинник в якості плацебо, також не спостерігалось при застосуванні алгоритму у найкращому, найгіршому або завершеному випадках.

Результати оцінки моделі лінійної регресії для даних повторних вимірювань не продемонстрували статистично значущий ефект лікування. Відношення шансів в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень порівняно з групою розчинника в якості плацебо при застосуванні підходу LOCF становило 1,31 (95% ДІ: 0,72-2,40), що свідчить про можливий, хоча і не статистично значущий ефект лікування. Аналогічні результати були отримані при застосуванні інших підходів.

МІТТ-популяція, яка отримувала лікування протягом не менше 28 тижнів

Результати оцінки частоти позитивної відповіді на лікування під час кожного візиту у МІТТ-популяції пацієнтів, які отримували лікування протягом щонайменше 28 тижнів, показали, що частота позитивної відповіді на лікування на 76-му тижні була дещо вищою, ніж у МІТТ-популяції, та (при застосуванні підходу LOCF) вищою в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (25,00%; точний 95% ДІ: 15,99-35,94%), ніж в інших групах (що коливалось від 17,05% в групі препарату Р-3058 в концентрації

	<p>10% з режимом прийому один раз на добу до 21,84% в групі розчинника в якості плацебо). При порівнянні частоти позитивної відповіді на лікування на 76-му тижні в усіх групах статистично значущих відмінностей при застосуванні будь-якого підходу продемонстровано не було.</p> <p><u>Популяція за протоколом</u></p> <p>При застосуванні підходу LOCF частота відповіді на 76-му тижні була вищою в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (27,45%; точний 95% ДІ: 15,89-41,74%) та в групі розчинника в якості плацебо (28,07%; точний 95% ДІ: 16,97-41,54%), ніж в групах прийому препарату з режимом дозування один раз на добу, а саме, в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (21,05%; точний 95% ДІ: 11,38-33,89%) та в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (16,95%; точний 95% ДІ: 8,44-29,97%). При порівнянні частоти відповіді в усіх групах статистично значущих відмінностей продемонстровано не було ($p = 0,4375$). Частота відповіді на 76-му тижні при застосуванні алгоритму у найкращому випадку, при застосуванні алгоритму у найгіршому випадку та при застосуванні алгоритму у завершеному випадку була подібною до тієї, що спостерігалася при застосуванні підходу LOCF.</p> <p>При розрахунках параметрів моделі лінійної регресії (оцінки максимальної імовірності) жоден з трьох режимів застосування препарату P-3058 не показав статистично значущої відмінності порівняно з групою розчинника в якості плацебо, а взаємозв'язок між лікуванням при розрахунках параметрів моделі лінійної регресії для повторних вимірювань значущим не був. У цій останній моделі відношення шансів у групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень порівняно з групою розчинника в якості плацебо при застосуванні підходу LOCF становило 1,28 (95% ДІ: 0,63-2,60), що свідчить про можливий, хоча і не статистично значущий ефект лікування.</p> <p>Вторинні зміни ефективності:</p> <p><u>Частота позитивної відповіді на лікування на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му та 64-му тижнях</u></p> <p>У МПТГ-популяції при порівнянні в усіх групах частоти позитивної відповіді на лікування статистично значущих відмінностей у будь-який момент часу продемонстровано не було. Максимальний показник ефективності P-3058 спостерігався на 64-му тижні, а саме, через 12 тижнів після закінчення лікування. При розрахунках параметрів моделі лінійної регресії дозування препарату P-3058 в концентрації 10% один раз на тиждень було найефективнішим дозуванням на 64-му тижні, при цьому, відношення шансів порівняно з групою розчинника в якості плацебо дорівнювало 2,00 (з урахуванням поправки Бонферроні для 95% ДІ: 0,77-5,18), тоді як в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу та в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу співвідношення шансів порівняно з групою розчинника в якості плацебо становило 1,08 (з урахуванням поправки Бонферроні для 95% ДІ: 0,39-3,04) та 1,07 (з урахуванням поправки Бонферроні для 95% ДІ: 0,38-3,00). Однак жодна з трьох схем застосування препарату P-3058 не показала статистично значущої відмінності порівняно з групою розчинника в якості плацебо у частоті позитивної відповіді на лікування на 64-му тижні при розрахунках параметрів моделі лінійної регресії.</p> <p>У популяції за протоколом при порівнянні в усіх групах частоти позитивної відповіді на лікування статистично значущих відмінностей у будь-який момент часу продемонстровано не було, за винятком 16-го тижня, коли відповідь</p>
--	---

концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу та 1,77 (з урахуванням поправки Бонферроні для 95% ДІ: 0,49-6,43) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, отже, що свідчить про тенденцію більшої ефективності (хоча й не значущої) всіх доз препарату P-3058 в порівнянні з розчинником в якості плацебо. Результати оцінки моделі лінійної регресії для повторних вимірювань при застосуванні алгоритму у найкращому випадку показали, що взаємозв'язок із лікуванням не був значущим, при цьому найвище відношення шансів порівняно з групою розчинника в якості плацебо спостерігалось в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (1,73; 95% ДІ: 0,95-3,15).

Частота одужання на 76-му тижні в популяції за протоколом була вищою, ніж частота, яка спостерігалась в МІТТ-популяції. Найвища частота одужання відмічалась в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (17,65%; точний 95% ДІ: 8,40-30,87%), ніж в інших групах (в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу: 10,53, точний 95% ДІ: 3,96-21,52%; в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу: 10,17, точний 95% ДІ: 3,62-20,83%; в групі розчинника в якості плацебо: 10,53, точний 95% ДІ: 3,96-21,52%). Як і в МІТТ-популяції, результати, отримані в популяції за протоколом, з точки зору частоти одужання, в аналізі логістичної регресії частоти одужання на 64-му тижні та на 76-му тижні, а також при розрахунках параметрів моделі лінійної регресії для повторних вимірювань, показали, що препарат P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень був найбільш ефективним, хоча відмінності між групами лікування не були значущими. При порівнянні в усіх групах частоти одужання у будь-який момент часу у МІТТ-популяції пацієнтів, які отримували лікування протягом щонайменше 28 тижнів, статистично значущі відмінності у будь-який момент часу продемонстровані не були, за винятком 28-го тижня при застосуванні алгоритму у найкращому випадку ($p = 0,044$), у зв'язку з вищою частотою одужання в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу, ніж в інших групах.

Час до одужання

У МІТТ-популяції одужання у 25% пацієнтів спостерігалось в порівнянний час в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (18,37 місяців), в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (18,56 місяців) та в групах розчинника в якості плацебо (18,20 місяців), тоді як час до повного одужання у 25% пацієнтів був дещо передбачуваним в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (17,38 місяців) порівняно з іншими групами. Однак логранговий критерій не показав статистично значущих відмінностей у порівнянні будь-яких трьох режимів застосування препарату P-3058 та розчинника в якості плацебо. Результати оцінки часу до одужання в популяції за протоколом відповідали тим, що спостерігалися в МІТТ-популяції.

Частота одужання за результатами мікологічного дослідження на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях

У МІТТ-популяції частка пацієнтів, які досягли клінічного одужання за результатами мікологічного дослідження на 76-му тижні, становила (при використанні підходу LOCF) 43,01% (точний 95% ДІ: 32,78-53,69%) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу, 38,30% (точний 95% ДІ: 28,46-48,90%) в групі препарату P-3058 в концентрації

	<p>спостерігалась тільки у пацієнтів в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (5,26%). Результати оцінки моделі лінійної регресії в популяції за протоколом відповідали тим, що спостерігалися в МІТТ-популяції.</p> <p>У МІТТ-популяції пацієнтів, які отримували лікування протягом щонайменше 28 тижнів, порівняння між усіма групами не показало статистично значущих відмінностей у будь-який момент часу. У будь-якому випадку, показники, що спостерігалися в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, були клінічно значущими: насправді на 64-му тижні відсоток респондентів становив 25% у порівнянні з 13,79% в групі розчинника в якості плацебо.</p> <p><u>Час до позитивної відповіді на лікування</u></p> <p>У МІТТ-популяції відповідь у 25% пацієнтів спостерігалась у порівнянних випадках в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (17,18 місяців), в групі препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (17,74 місяців) та в групах розчинника в якості плацебо (17,38 місяців), тоді як час до досягнення відповіді у 25% пацієнтів був дещо прогнозованим в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (15,11 місяців) порівняно з іншими групами. Однак логранговий критерій не показав статистично значущих відмінностей у порівнянні будь-яких трьох режимів застосування препарату Р-3058 та розчинників в якості плацебо. Результати оцінки часу до досягнення позитивної відповіді на лікування в популяції за протоколом узгоджувались з результатами, які спостерігалися в МІТТ-популяції.</p> <p><u>Частота одужання на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях</u></p> <p>У МІТТ-популяції (при застосуванні підходу LOCF) найбільша частота одужання спостерігалась на 64-му тижні в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (10,99%, точний 95% ДІ: 5,40-19,28%) та зберігалась до 76 тижнів, тоді як найбільша частота одужання в усіх групах лікування препаратом з режимом дозування один раз на добу спостерігалась наприкінці періоду спостереження (76 тижнів) та становила 8,60% в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (точний 95% ДІ: 3,79-16,25%) та 8,51% (точний 95% ДІ: 3,75-16,08) в групі препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу. Найнижча частота одужання спостерігалась в групі розчинника в якості плацебо (6,52%; точний 95% ДІ: 2,43-13,66%). Порівняння між усіма групами не показало статистично значущих відмінностей у будь-який момент часу. Результати оцінки частоти одужання при застосуванні алгоритму у найкращому випадку показали, що частота одужання на 76-му тижні була вище в групах пацієнтів, які отримували активне лікування, ніж в групі розчинника в якості плацебо, однак без статистично значущих відмінностей між групами лікування у будь-який момент часу. Нижча частота одужання, проте вища в групах, які отримували активне лікування, ніж в групі розчинника в якості плацебо, спостерігалась при застосуванні алгоритму у найгіршому випадку та при застосуванні алгоритму у завершеному випадку.</p> <p>При розрахунках параметрів моделі лінійної регресії співвідношення шансів в порівнянні з розчинником в якості плацебо становило 1,35 (з урахуванням поправки Бонферроні для 95% ДІ: 0,35-5,17) в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу, 1,33 (з урахуванням поправки Бонферроні для 95% ДІ: 0,35-5,11) в групі препарату Р-3058 в</p>
--	---

5% з режимом прийому один раз на добу (частка була вже досягнута на 64-му тижні), 41,76% (точний 95% ДІ: 31,50-52,57%) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень та 42,39% (точний 95% ДІ: 32,15-53,14%) в групі розчинника в якості плацебо. В групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень найвища частка пацієнтів, які досягли клінічного одужання за результатами мікологічного дослідження, була досягнута на 64-му тижні (46,15%, точний 95% ДІ: 35,64-56,92%). Порівняння між усіма групами не показало статистично значущих відмінностей у будь-який момент часу.

Результати, отримані при застосуванні алгоритму у найкращому випадку, показали, що частота одужання за результатами мікологічного дослідження на 64-му тижні була вищою в двох групах пацієнтів, які отримували активне лікування препаратом в концентрації 10% (група препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу: 61,29%; група препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень: 65,93%), ніж в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (56,38%) та в групі розчинника в якості плацебо (54,35%). причому більш порівнянні показники спостерігаються в усіх групах на 76-му тижні. Порівняння між усіма групами показало статистично значущі відмінності на 4-му тижні ($p = 0,0451$), що обумовлено нижчим показником, що спостерігався в групі розчинника в якості плацебо, порівняно з усіма іншими групами. Нижча частота одужання спостерігалася при застосуванні алгоритму у найгіршому випадку та при застосуванні алгоритму у завершеному випадку, при цьому, нижча частота одужання за результатами мікологічного дослідження на 76-му тижні відмічалась в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу порівняно з іншими групами.

Результати оцінки частоти одужання за результатами мікологічного дослідження в популяції за протоколом відповідали тим, що спостерігалися в МІТТ-популяції, при цьому, нижча частота одужання за результатами мікологічного дослідження на 76-му тижні відмічалась в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу, ніж в інших групах.

Показник негативних результатів посіву на дерматофіти на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях

У МІТТ-популяції найвищий коефіцієнт перерахунку на негативний результат посіву на дерматофіти на 76-му тижні (при використанні підходу LOCF) був досягнутий в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (73,12%; точний 95% ДІ: 62,92-81,79%), в інших групах співставні показники. На 64-му тижні найвищий коефіцієнт перерахунку на негативний результат посіву спостерігався в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (74,73%; точний 95% ДІ: 64,53-83,25%). Статистично значущі відмінності між групами лікування відмічались на 4-му тижні ($p < 0,0001$), 16-му тижні ($p = 0,0012$), 40-му тижні ($p = 0,0166$) та на 52-му тижні ($p = 0,0064$) через вищий коефіцієнт перерахунку у групах, які отримували активне лікування, порівняно з групою розчинника в якості плацебо. Результати, отримані при застосуванні алгоритму у найгіршому, завершеному та найкращому випадках, були порівнянними з результатами, що спостерігалися при застосуванні підходу LOCF (однак спостерігалась тенденція до отримання вищих показників при застосуванні алгоритму у найкращому випадку та нижчих показників при застосуванні алгоритму у найгіршому випадку). Статистичні значущі ефекти лікування в усіх групами пацієнтів, які

отримували активне лікування, порівняно з групою розчинника в якості плацебо на 4-му, 16-му, 40-му та 52-му тижнях також спостерігалися в аналізі логістичної регресії.

Результати оцінки моделі лінійної регресії для повторних вимірювань показали статистично значущий ефект лікування ($p = 0,0004$) та статистично значущу залежність між візитом та терапевтичним ефектом ($p = 0,0365$). Співвідношення шансів (95% довірчі інтервали) в групах, які отримували лікування, порівняно з групою розчинника в якості плацебо становили 2,29 (1,47-3,58) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу, 2,03 (1,31-3,15) в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу та 2,10 (1,34-3,27) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень.

Результати попарного порівняння показника негативних результатів посіву на дерматофіти під час кожного візиту у МІТТ-популяції показали, що відмінності між групами пацієнтів, які отримували активне лікування, та групою розчинника в якості плацебо були значущими на 16-му тижні, 40-му тижні та 52-му тижні (кінець лікування).

У популяції за протоколом статистично значущі відмінності між групами лікування спостерігались на 4-му тижні ($p = 0,0013$) та на 52-му тижні ($p = 0,0068$) через вищий коефіцієнт перерахунку у групах, які отримували активне лікування, порівняно з групою розчинника в якості плацебо. Найбільший коефіцієнт перерахунку на негативний результат посіву на дерматофіти на 76-му тижні був досягнутий в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (77,19%), хоча відмінності між групами лікування не були статистично значущими. На 64-му тижні найвищий відсоток перерахунку на негативний результат посіву спостерігався в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (78,43%).

Показник позитивних результатів КОН-мікроскопії на 4-му, 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях

У МІТТ-популяції найбільший відсоток пацієнтів з перерахунком на позитивний результат КОН-мікроскопії відмічався (при використанні підходу LOCF) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень на 64-му тижні (49,45%; точний 95% ДІ: 38,80-60,14%). На 76-му тижні відсоток пацієнтів з позитивним результатом КОН-мікроскопії була порівнянною у всіх групах, які отримували активне лікування, та в групі розчинника в якості плацебо. Порівняння між усіма групами не показало статистично значущих відмінностей у будь-який момент часу.

Результати, отримані при застосуванні алгоритму у найгіршому, завершеному та найкращому випадках, не показали відмінностей між групами лікування у будь-який момент часу. При застосуванні всіх алгоритмів відсоток пацієнтів з позитивним результатом КОН-мікроскопії на 76-му тижні був нижчим в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу, ніж в інших групах.

Результати оцінки показника позитивних результатів КОН-мікроскопії у популяції за протоколом відповідали тим, що спостерігалися в МІТТ-популяції.

Частота клінічного одужання на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях

У МІТТ-популяції найвищий відсоток пацієнтів, які досягли клінічного одужання, спостерігався на 76-му тижні в усіх групах лікування. Частота (при використанні підходу LOCF) на 76-му тижні, що спостерігалась в групі

препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (16,48%; точний 95% ДІ: 9,53-25,73%) та в групі розчинника в якості плацебо (16,30%; точний 95% ДІ: 9,42-25,46%), була вищою, ніж та, що спостерігалась в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (15,05%; точний 95% ДІ: 8,48-23,97%) та в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (12,77%; точний 95% ДІ: 6,77-21,24%). Порівняння між усіма групами не показало статистично значущих відмінностей у будь-який момент часу.

Результати оцінки частоти клінічного одужання при застосуванні алгоритму у найгіршому, завершеному та найкращому випадках не показали відмінностей між групами лікування у будь-який момент часу, за винятком 16-го тижня ($p = 0,0392$) та 28-го тижня ($p = 0,0359$) при застосуванні алгоритму у найкращому випадку через вищі показники, що спостерігались в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу та в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень порівняно з групою препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу та групою розчинника в якості плацебо. При застосуванні всіх алгоритмів показник, що спостерігався у пацієнтів, які досягли клінічного одужання на 76-му тижні, був вищим в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, ніж в інших групах.

У популяції за протоколом частота клінічного одужання на 76-му тижні (при використанні підходу LOCF) була вищою в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (25,49%), ніж в інших групах (групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу: 15,79%; групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу: 15,25%; групі розчинника в якості плацебо: 21,05%). Порівняння між усіма групами не показало статистично значущих відмінностей у будь-який момент часу, за винятком 64-го тижня ($p = 0,0319$) через вищий показник на тиждень (21,57%) та нижчий показник в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (3,51%) порівняно з групою препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (10,17%) та групою розчинника в якості плацебо (12,28%). Результати оцінки частоти клінічного одужання при застосуванні алгоритму у найгіршому, завершеному та найкращому випадках узгоджувалися з результатами, які спостерігалися при використанні підходу LOCF.

Частота рецидивів на 76-му тижні

У МІТТ-популяції рецидив на 76-му тижні серед респондентів на 52-му тижні спостерігався у 5/7 пацієнтів (71,43%) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу, у 3/4 пацієнтів в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (75,00%), у 5/7 пацієнтів (71,43%) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень та у 4/7 (57,14%) пацієнтів в групі розчинника в якості плацебо. Відмінності між групами лікування не були статистично значущими ($p = 1,000$). Результати оцінки частоти рецидивів на 76-му тижні при застосуванні алгоритму у найгіршому, завершеному та найкращому випадках не показали відмінностей між групами лікування в будь-який момент часу, а також статистично значущих відмінностей між групами лікування, які спостерігалися в популяції за протоколом.

Відсоток респондентів на 64-му та 76-му тижнях серед нереспондентів на 52-му тижні

У МІТТ-популяції найбільший відсоток респондентів серед нереспондентів на 52-му тижні відмічався наприкінці періоду спостереження (76 тижнів) в усіх групах лікування та (при застосуванні підходу LOCF) був вищим в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (19,05%; точний 95% ДІ: 11,30-29,08%) та в групі розчинника в якості плацебо (17,65%; точний 95% ДІ: 10,23-27,43%), ніж в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (11,63%; точний 95% ДІ: 5,72-20,35%) та в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (14,44%; точний 95% ДІ: 7,92-23,43%). При порівнянні в усіх групах статистично значущих відмінностей на 64-му та 76-му тижнях не продемонстровано. Результати при застосуванні алгоритму у найгіршому випадку та при застосуванні алгоритму у завершеному випадку співпадали з результатами, які були отримані при застосуванні підходу LOCF, тоді як результати, отримані при застосуванні алгоритму у найкращому випадку, показали вищий показник на 76-му тижні в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (33,33%), ніж в інших групах (26,03% в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу, 25,33% в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу та 23,19% в групі розчинника в якості плацебо), хоча без статистичних значущих відмінностей між групами лікування. Результати оцінки респондентів на 64-му та 76-му тижнях серед нереспондентів на 52-му тижні в популяції за протоколом співпадали з результатами, які були отримані у МІТТ-популяції, хоча без статистичних значущих відмінностей між групами лікування при застосуванні будь-якого підходу.

Швидкість відростання здорового(их) нігтя(ів) на 16-му, 28-му, 40-му, 52-му, 64-му та 76-му тижнях

Поверхня нігтя, що вивчалась під час кожного візиту

У МІТТ-популяції середні значення випадків оніхомікозу на ділянках нігтя-мішені прогресивно знижувалися в період від скринінгу до 76-го тижня в усіх групах лікування. Ступінь абсолютного зниження в період від скринінгу до 76-го тижня був більш вираженим в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, ніж в усіх інших групах. Результати, отримані у популяції за протоколом, узгоджувались із результатами, отриманими у МІТТ-популяції.

Відстань від проксимального краю пластинки до епоніхію

У МІТТ-популяції середні значення відстані від проксимального краю пластинки до епоніхію збільшувались в період від скринінгу до 76-го тижня в усіх групах лікування. Ступінь абсолютного збільшення в період від скринінгу до 76-го тижня був більш вираженим в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, ніж в усіх інших групах. Результати, отримані у популяції за протоколом, узгоджувались із результатами, отриманими у МІТТ-популяції.

Швидкість відростання поверхні здорового нігтя

У МІТТ-популяції середні значення швидкості відростання поверхні здорового нігтя збільшувались в період від 4-го тижня до 76-го тижня в усіх групах лікування. Ступінь абсолютного збільшення в період від 4-го тижня до 76-го тижня був більш вираженим в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень та в групі розчинника в якості плацебо,

ніж в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу та в групі препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу. Порівняння між групами з моделлю лінійної регресії для повторних вимірювань показало статистично значущий ефект лікування у порівнянні між групою препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу та групою розчинника в якості плацебо ($p = 0,0130$), а також статистично значущу залежність між візитом та терапевтичним ефектом у порівнянні між групою препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу та групою розчинника в якості плацебо на 16-му тижні ($p = 0,0441$), 52-му тижні ($p = 0,0174$), 64-му тижні ($p = 0,0449$) та 76-му тижні ($p = 0,0073$), а також у порівнянні між групою препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу та групою розчинника в якості плацебо на 76-му тижні ($p = 0,0228$). Результати, отримані у популяції за протоколом, узгоджувались із результатами, отриманими у МІТТ-популяції.

Швидкість відростання від проксимального краю пластинки до епоніхію
 У МІТТ-популяції середні значення швидкості відростання від проксимального краю пластинки до епоніхію збільшувались в період від 4-го тижня до 76-го тижня в усіх групах лікування. Ступінь абсолютного збільшення в період від 4-го тижня до 76-го тижня був дещо більш вираженим в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень та в групі розчинника в якості плацебо, ніж в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу та в групі препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу. Порівняння між групами лікування з моделлю лінійної регресії для повторних вимірювань не продемонструвало статистично значущий ефект лікування або залежність між візитом та терапевтичним ефектом. Результати, отримані у популяції за протоколом, узгоджувались із результатами, отриманими у МІТТ-популяції. Однак моделі лінійної регресії для повторних вимірювань показали статистично значущу залежність між візитом та терапевтичним ефектом у порівнянні між групою препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу та групою розчинника в якості плацебо на 40-му тижні ($p = 0,0310$).

Кількість нігтів стоп/кистей з клінічними ознаками оніхомікозу
 У МІТТ-популяції середнє значення загальної кількості нігтів стоп з ознаками оніхомікозу було нижче на 76-му тижні порівняно зі значенням, отриманим під час скринінгу, в усіх групах лікування. Порівняння між групами лікування з моделлю лінійної регресії для повторних вимірювань показало статистично значущий ефект лікування у порівнянні між групою препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу та групою розчинника в якості плацебо ($p = 0,0449$) через кращий результат, що спостерігався в колишній групі (переважно до 28-го тижня), а також статистично значущу залежність між візитом та терапевтичним ефектом у порівнянні між групою препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу та групою розчинника в якості плацебо на 16-му тижні ($p = 0,0202$) на 28-му тижні ($p = 0,0102$) та 40-му тижні ($p = 0,0218$) і у порівнянні між групою препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень та групою розчинника в якості плацебо на 16-му тижні ($p = 0,0231$), знову ж таки через кращий результат, що спостерігався у групах, які отримували активне лікування, (переважно до 28-го тижня).

Середня кількість нігтів кистей на 76-му тижні була порівнянна з середньою кількістю нігтів кистей під час візиту скринінгу. Таким чином, результати оцінки

загальної кількості нігтів (стоп та кистей) з ознаками оніхомікозу узгоджувалися з результатами оцінки нігтів стоп.

Результати, отримані у популяції за протоколом, узгоджувалися з результатами, отриманими в МПТТ-популяції. Однак порівняння між групами лікування щодо кількості нігтів стоп з ознаками оніхомікозу з моделлю лінійної регресії для повторних вимірювань (розділ 14, таблиця 2.3.14.2-2) не продемонструвало статистично значущий ефект лікування, але показало статистично значущу залежність між візитом та терапевтичним ефектом у порівнянні між групою препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу та групою розчинника в якості плацебо на 16-му тижні ($p = 0,0264$) та на 52-му тижні ($p = 0,0214$) через кращий результат, що спостерігався в групі препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (переважно до 28-го тижня).

Прихильність пацієнта до терапії

У МПТТ-популяції $\geq 90\%$ пацієнтів в усіх групах лікування повідомляли про помірну та дуже добру прихильність до терапії наприкінці лікування (52-й тиждень): показники становили 90,00% в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу, 93,51% в групі препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу, 93,59% в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, 93,88% в групі розчинника в якості плацебо один раз на добу та 100,00% в групі розчинника в якості плацебо один раз на тиждень. Не було жодних статистичних значущих відмінностей між групами лікування та групами розчинника в якості плацебо. Результати оцінки прихильності пацієнтів до терапії в популяції за протоколом узгоджувалися із результатами, отриманими в МПТТ-популяції.

Оцінки, проведені місцевим Дослідником

Результати оцінки вторинних кінцевих точок ефективності, проведеної місцевим Дослідником (частота позитивної відповіді на лікування, ураження $\leq 10\%$ площі нігтя та частота клінічного одужання) загалом відповідали результатам центральної оцінки, хоча показники, отримані за результатами оцінки місцевого Дослідника, були нижчими, ніж показники, отримані за результатами оцінки Засліпленого центрального експерта з оцінки.

Аналізи в підгрупах пацієнтів

Пацієнти віком ≤ 70 років

Як і в загальній МПТТ-популяції, найвища частота відповіді на 76-му тижні спостерігалась в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (23,26%), тоді як частота відповіді в групі розчинника в якості плацебо (22,35%) була вищою, ніж частота, що спостерігалась в групах препарату з режимом прийому один раз на добу, – в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (16,28%) та в групі препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (17,98%). Найвища частота позитивної відповіді на лікування відмічалась в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень на 64-му тижні (24,42%). Найвища частота одужання на 76-му тижні відмічалась в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (10,47%), в той час як частота відповіді, що спостерігалась в групах препарату з режимом прийому один раз на добу, – в групі препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (8,14%) та в групі препарату Р-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (8,99%), була порівнянна з такою, що спостерігалась в групі розчинника в якості

	<p>плацебо (7,06%). Найвища частота позитивної відповіді на лікування відмічалась в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень на 64-му тижні (11,63%).</p> <p><i>Ділянка нігтя-мішені з ураженням $\leq 50\%$</i></p> <p>Найвища частота відповіді на 76-му тижні відмічалась в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (25,00%), тоді як частота відповіді в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (15,48%) та в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (19,05%) була порівнянна з такою, що спостерігалася в групі розчинника в якості плацебо (18,60%). Частота позитивної відповіді на лікування в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень на 76-му тижні вже спостерігалася на 64-му тижні. Найвища частота одужання на 76-му тижні відмічалась в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (11,25%), тоді як частота відповіді в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (8,33%) та в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (9,52%) була дещо вищою, ніж частота відповіді, що спостерігалась в групі розчинника в якості плацебо (6,98%). Частота одужання в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень на 76-му тижні вже спостерігалась на 64-му тижні.</p> <p><i>Пацієнти віком ≤ 70 років та ділянка нігтя-мішені з ураженням $\leq 50\%$</i></p> <p>Найвища частота відповіді на 76-му тижні відмічалась в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (25,33%), тоді як частота відповіді в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (20,00%) та в групі розчинника в якості плацебо (20,25%) була вищою, ніж частота відповіді, що спостерігалась в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (15,58%). Найвища частота позитивної відповіді на лікування відмічалась в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень на 64-му тижні (26,67%). Частота одужання на 76-му тижні була вищою в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу (10,00%) та в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (10,67%), ніж в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу (7,79%) та в групі розчинника в якості плацебо (7,59%). Найвища частота одужання відмічалась в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень на 64-му тижні (12,00%).</p>
21. Результати безпеки	<p>Небажані явища:</p> <p>Із 585 пацієнтів, включених в популяцію для оцінки безпеки, 174 пацієнти загалом (29,74%) повідомляли щонайменше про одне небажане явище (всі причини).</p> <p>Частка пацієнтів з небажаними явищами була нижче в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, ніж у всіх інших групах. Небажані явища були зареєстровані у 51 пацієнта (34,69%) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу, у 50 пацієнтів (34,01%) в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу, у 30 пацієнтів (20,00%) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, у 27 пацієнтів (28,72%) в групі розчинника в якості плацебо один раз на добу та у 16 пацієнтів (34,04%) в групі розчинника в якості плацебо один раз на тиждень. Інфекції та</p>

інвазії, а також порушення з боку нервової системи були найпоширенішими за SOC. Головний біль та назофарингіт були найпоширенішими небажаними явищами за переважним терміном.

Всього вісім пацієнтів (1,37%) – 4 пацієнта (2,72%) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу, 2 пацієнта (1,36%) в групі препарату P-3058 в концентрації 5% з режимом прийому один раз на добу, 1 пацієнт (0,67) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень та 1 пацієнт (1,06%) в групі розчинника в якості плацебо один раз на добу повідомляли про серйозні небажані явища. Жодне з серйозних небажаних явищ не було летальним.

Небажані явища, пов'язані з прийомом препарату, були зареєстровані у 6 пацієнтів загалом (1,03%) та у 1 пацієнта (0,68%) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу, у 2 пацієнтів (1,33%) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, у 1 пацієнта (1,06%) в групі розчинника в якості плацебо один раз на добу та у 2 пацієнтів (4,26%) в групі розчинника в якості плацебо один раз на тиждень. Крім одного випадку нервозності у 1 пацієнта в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, всі небажані явища, пов'язані з прийомом препарату, включали місцеві реакції у місці нанесення.

Загалом 4 пацієнти (0,68%) припинили участь у дослідженні через небажані явища, – 2 пацієнта (1,36%) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу та 2 пацієнта (1,36%) в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень. Жодне з цих явищ не було пов'язане із проведеним лікуванням.

Лабораторні аналізи:

Результати оцінки лабораторних аналізів (гематологічні дослідження, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі) не продемонстрували зміни середніх значень від початку і до кінця лікування; клінічно значущих відхилень, пов'язаних з лікуванням, не було. Важливо, що в жодній групі лікування ознаки зміни функцій печінки не відмічались (це потенційний побічний ефект після перорального прийому тербінафіну). Результати лабораторних аналізів у вигляді таблиць зсуву на підставі низьких/нормальних/високих значень відносно діапазону нормальних значень від вихідного рівня до отримання останнього значення після вихідного рівня показали, що в усіх групах лікування у більшості пацієнтів зафіксовані нормальні значення за всіма показниками як на вихідному рівні, так і під час останнього візиту після вихідного рівня, або значення, які не змінили категорію від вихідного рівня і до останнього візиту після вихідного рівня. Більше того, частка пацієнтів з нормальними значеннями на вихідному рівні та аномальними значеннями під час останнього візиту після вихідного рівня була порівнянна з часткою пацієнтів з аномальними значеннями на вихідному рівні, які нормалізувались під час останнього візиту після вихідного рівня.


Життєво важливі показники:

Результати оцінки життєво важливих показників (частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, маси тіла та температури тіла) не продемонстрували зміни середніх показників від початку і до кінця лікування.

ЕКГ:

Незважаючи на проведення ЕКГ у мінімальної кількості пацієнтів, клінічно значущих змін на ЕКГ після початку лікування в жодній групі не було.

	<p>Медичний огляд: В усіх групах лікування частка пацієнтів з відхиленнями від норми наприкінці лікування (52-му тижні), наприкінці періоду спостереження (76-му тижні) або під час візиту припинення участі у дослідженні як правило, була нижчою, ніж спостережувана на початку лікування щодо всіх обстежених ділянок тіла.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Результати оцінки первинної змінної ефективності показали, що частота позитивної відповіді на лікування наприкінці періоду спостереження (76-го тижня) була вищою в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, ніж в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на добу, в групах препарату P-3058 в концентрації 5% та в групі розчинника в якості плацебо. • Незважаючи на те, що жоден з випробуваних режимів дозування не показав більш значну ефективність на 76-му тижні порівняно з препаратом P-3058, що містить розчинник в якості плацебо, досягнення ще більшої ефективності при застосуванні препарату в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень та спостережувану частоту відповіді в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень (23,08%) можна вважати клінічно значущими при порівнянні з опублікованими даними основних досліджень, отриманими щодо нещодавно затверджених протимікробних препаратів для місцевого застосування. • Результати оцінки первинного результату при використанні підстановки змінних LOCF чітко вказують на те, що максимальний показник ефективності препарату P-3058 досягається вже через три місяці після закінчення лікування. Зокрема, в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень найвища частота відповіді (23,08%) відмічалась на 64-му тижні та зберігалась ще три місяці (час останнього спостереження). • Результати субаналізу, проведеного у пацієнтів віком ≤ 70 років та з ураженням $\leq 50\%$ нігтя-мішені на вихідному рівні на 64-му тижні загалом були найбільш клінічно значущими серед тих, що були отримані в інших популяціях (МІТТ-популяції, МІТТ-популяції пацієнтів, які отримували лікування протягом щонайменше 28 тижнів, МІТТ-популяції пацієнтів з ураженням $\leq 50\%$ нігтя-мішені та МІТТ-популяції пацієнтів віком ≤ 70 років). • В популяції за протоколом (за методом LOCF), незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей порівняно з розчинником в якості плацебо, відсоток респондентів тавилікуваних пацієнтів в групі препарату P-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень на 64-му тижні був чисельно клінічно значущим. Фактично ці показники становили відповідно 29,4% та 15,7%. У разі прихильності пацієнтів до лікування результати дослідження PM0731 узгоджуються за величиною ефекту в двох основних дослідженнях ефінаконазолу (найновішого протимікробного препарату, схваленого FDA), про які повідомив Елевскі в 2013 році. Більше того, у популяції пацієнтів, які застосовували препарат, величина ефекту при прийомі препарату P-3058 в концентрації 10% один раз на тиждень порівняно з розчинником в якості плацебо за частотою позитивної відповіді на лікування становила 13,6%, що майже можна порівняти зі значенням 14%, про яке повідомлялось при застосуванні тербінафіну перорально один раз на добу протягом 12 тижнів в дозі 250 мг у порівнянні з розчинником в якості плацебо (Svejgard, 1997). • Результати щодо більшості вторинних кінцевих точок (наприклад, частота одужання, час до позитивної відповіді на лікування, час до одужання,

	<p>частота одужання за результатами мікологічного дослідження, клінічне одужання, оцінки, проведені місцевим Дослідником, швидкість відростання здорових нігтів) показали що, загалом, препарат Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень був найефективнішим, хоча порівняння між групами не продемонстрували статистично значущих відмінностей. Як і очікувалося, в аналізі в МІТТ-популяції була доведена статистично значуща відмінність між групами препарату Р-3058, що містить розчинник в якості плацебо, та кожною з трьох груп активного лікування препаратом Р-3058 по відношенню до негативних результатів посіву на дерматофіти.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарат Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень призводить до незначної системної експозиції тербінафіну у пацієнтів порівняно з режимом дозування один раз на добу. • Всі лікарські форми та режими дозування Р-3058 добре переносилися з точки зору місцевих та загальних побічних реакцій та системної безпеки. • Препарат Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень був більш ефективним, ніж дві лікарські форми з режимом дозування один раз на добу в первинній та у більшості вторинних кінцевих точок ефективності. Більше того, ефективність препарату Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень на 64-му тижні по відношенню до розчинника в якості плацебо була навіть кращою в підгрупі пацієнтів віком ≤ 70 років та з ураженням $\leq 50\%$ нігтя-мішені на вихідному рівні. <p>Враховуючи більш виражений показник ефективності в популяції пацієнтів віком ≤ 70 років та з ураженням нігтя-мішені $\leq 50\%$ на вихідному рівні, що спостерігався через три місяці після закінчення лікування, низьку експозицію препарату при трьох випробуваних режимах дозування препарату Р-3058, зручність переходу на прийом один раз на тиждень і відмінний профіль безпеки, препарат Р-3058 в концентрації 10% з режимом прийому один раз на тиждень, якому передувала навантажувальна доза з режимом прийому один раз на добу протягом 4 тижнів, є найбільш підходящим варіантом для випробувань фази 3 з вивчення лікування дистальної піднігтьової форми оніхомікозу від легкого до помірного ступеня, спричиненого дерматофітами.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Корновська А.В. Начальник відділу з реєстрації лікарських засобів</p> <p>(П. І. Б.)</p>

Додаток 30
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 клінічне випробування №8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Екзотерін
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	<i>(дозвіл на випуск серій)</i> Салютас Фарма ГмбХ / Salutas Pharma GmbH Адреса місця провадження діяльності: Отто-вон-Гюріке-Аллее 1, 39179, Барлебен, Саксонія-Анхальт, Німеччина / Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179, Barleben, Sachsen-Anhalt, Germany <i>(виробництво за повним циклом)</i> Альфасігма С.п.А. / Alfasigma S.p.A. Адреса місця провадження діяльності: Віа Енріко Фермі, 1, Аланно (ПЕ), 65020, Італія / Via Enrico Fermi, 1, Alanno (PE), 65020, Italy
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	за повним досьє (автономним досьє) (відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований	БАГАТОЦЕНТРОВЕ, РАНДОМІЗОВАНЕ, ПОДВІЙНЕ СЛІПЕ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ПРОВОДИТЬСЯ В ПАРАЛЕЛЬНИХ ГРУПАХ З МЕТОЮ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА

номер клінічного випробування	БЕЗПЕЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ P-3058, 10% РОЗЧИН ДЛЯ НІГТІВ, У ЛІКУВАННІ ОНІХОМКОЗУ Код дослідження: PM1331
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 20 серпня 2015 р. по 17 вересня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено всього у 114 центрах, 18 з яких розташовані у Німеччині, 6 у Швеції, 11 у Чеській Республіці, 5 у Греції, 1 в Ісландії, 5 у Литві, 6 у Латвії, 4 у Бельгії, 13 у Болгарії, 7 в Угорщині, 24 у Польщі, 7 у Росії та 7 у Словаччині
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 980 пацієнтів Скринінгована: 4944 пацієнти Рандомізована: 953 пацієнти Завершила дослідження: 822 пацієнти Оцінена на предмет безпеки: 950 пацієнтів Оцінена на предмет ефективності (аналіз в ІГТ-популяції): 953 пацієнти Оцінена на предмет ефективності (аналіз в популяції за протоколом): 799 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження фази III було встановити ефективність і безпеку препарату P-3058 (тербінафін, 10% розчин для нігтів), який застосовувався один раз на добу протягом перших 4 тижнів і один раз на тиждень протягом ще 44 тижнів під час загального 48-тижневого періоду порівняно з розчинником в якості плацебо подвійним сліпим методом. Відповідно до Поправки 1 до протоколу, прийнятої до рандомізації будь-якого пацієнта, відкрита третя група лікування була додана для описового порівняння ефективності препарату P-3058 та активного препарату порівняння (аморолфін 5%), що застосовувались місцево один раз на тиждень протягом 48 тижнів.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження являло собою багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, дослідження фази III, що проводилося в паралельних групах з метою оцінки ефективності та безпеки препарату P-3058, 10% розчин для нігтів, що наносився місцево один раз на добу протягом перших 4 тижнів та один раз на тиждень протягом ще 44 тижнів порівняно з розчинником в якості плацебо. Препарат P-3058 також порівнювали з активним препаратом порівняння, а саме, з аморолфіном 5% з режимом дозування один раз на тиждень (Лоцерил®) відкритим методом. Дослідження було представлено 3 групами лікування, у які рандомізовано 980 пацієнтів у співвідношенні 3:3:1, тобто, 420 пацієнтів в групу P-3058, 420 в групу розчинника в якості плацебо та 140 в групу аморолфіну. Дослідження складалося з етапу скринінгу тривалістю до 10 тижнів, етапу лікування тривалістю 48 тижнів і 12-тижневого періоду подальшого спостереження. Для кожного пацієнта було заплановано вісім медичних оглядів.

Скринінг (B1): у дослідження включені пацієнти із клінічним діагнозом дистально-латеральна піднігтьова форма оніхомікозу від легкого до помірного ступеня, спричиненого дерматофітами, з ураженням від 20% до 50% площі нігтя-мішені на великому пальці стоп без залучення росткової зони/матриксу, без шипів/ дерматофітоми або оніходистрофії, а також товщиною нігтя не більше 2 мм. Якщо були уражені нігті обох великих пальців стоп, то в якості нігтя-мішені вибирали один ніготь з ураженням в межах 20-50%. Якщо ураження було однакового ступеня тяжкості, обирали ніготь на правій стопі.

Передумовами для включення у дослідження були позитивний результат мікроскопії з КОН (гідроксидом калію), позитивний результат посіву зі зразків клінічного матеріалу з нігтя-мішені на великому пальці стоп на дерматофіти або як на дерматофіти, так і на гриби роду *Candida*, та відповідне відростання нігтя-мішені на великому пальці стоп. Повторний скринінг протягом двох тижнів проводився у разі отримання негативного результату мікроскопії з КОН або результатів посіву. Крім того, пацієнти, які отримали позитивні результати мікологічних досліджень нігтя-мішені на великому пальці стоп, але з ураженням дещо меншим (макс. на 30% менше), ніж передбачено критеріями включення, також могли пройти повторний скринінг один раз протягом щонайменше 1 місяця.

Було зроблено чотири цифрові фотографії нігтя-мішені стоп, перша пара фотографій демонструвала початковий вигляд нігтя стоп, як в стандартному вигляді, так і з використанням кросполяризації – остання - щоб уникнути будь-яких відблисків від спалаху, які заважають чіткій візуалізації - та друга пара після того як Дослідник накреслив межу ураженої зони нігтя перманентним маркером та зробив насічку як орієнтир для відростання нігтя та прогресування захворювання. Насічка являла собою прямий відрізок довжиною від 3 мм до 5 мм, паралельний епоніхію та дотичний до точки, де ураження було найближче до області епоніхію. Насічка була зроблена скальпелем та зафарбована перманентним маркером, щоб залишатися видимою протягом наступних візитів. Цифрові фотографії нігтя-мішені на великому пальці стоп були відправлені компанії Canfield Scientific, фахівця у галузі медичної візуалізації, для якісного огляду технічних аспектів зображення, і, якщо застосовно, пацієнтам, які отримали позитивний результат мікроскопії з КОН, проводилась планіметрія на базі контуру, намальованого Дослідником, і щоб розрахувати відсоток площі ураженого нігтя-мішені. Всі зображення на етапі скринінгу, отримані у пацієнтів, які мали позитивний результат мікроскопії з КОН, та планіметричні показники нігтя були надані згодом Незалежній групі рецензентів (IPR), що складалася з чотирьох експертів (3 рецензентів та 1 заступника) із захворювань нігтів, сертифікованих комітетом з дерматології та ортопедії, для аналізу критеріїв включення/виключення до включення пацієнтів у дослідження та наступної їх рандомізації. Для включення пацієнта у дослідження IPR (принаймні 2 з 3 рецензентів) повинна була підтвердити, що Дослідник правильно зробив маркування уражених ділянок на нігті-мішені великого пальця стоп, а також відповідність нігтя-мішені на великому пальці стоп критеріям прийнятності, щоб підтвердити, що на ньому не виявлено жовтих шипів / поглиблень, або дерматофітом, та щоб виключити проксимальну піднігтьову або білу поверхневу форму оніхомікозу, або альтернативні діагнози, такі як псоріаз, червоний плоский лишай та меланоніхія. Також проведена перевірка на відсутність

оніходистрофії та/або гематоми такого ступеня, які б могли вшинути на проведення клінічної оцінки, та товщини нігтя, що перевищує 2 мм. Якщо маркування, на думку IPR, було нанесено неправильно, дослідник мав надати підтвердження точного нанесення оригінальної насічки. У разі відсутності такого підтвердження, етап скринінгу та фотографування повторювали. Результати, отримані IPR і занесені до Форми звіту про оцінку, разом із результатами планіметрії нігтів служили підставою для прийняття остаточного рішення щодо відповідності пацієнта критеріям включення в дослідження.

На 0-й тиждень (В2) пацієнти, які відповідали всім критеріям прийнятності, були рандомізовані в групу лікування препаратом Р-3058 (Група А), розчинником в якості плацебо (Група В) або аморолфіном (Група С) відповідно до рандомізації перестановкою блоків (у співвідношенні 3:3:1). Пацієнти, які отримували лікування препаратом Р-3058 або розчинником в якості плацебо, наносили розчин для нігтів на ніготь-мішень великого пальця стоп та на всі інші нігті стоп, а також на нігті кистей у разі підозри на грибкову інфекцію (на думку Дослідника) один раз на добу протягом перших 4 тижнів та один раз на тиждень протягом ще 44 тижнів під час загального 48-тижневого періоду лікування. Аморолфін наносили один раз на тиждень протягом 48 тижнів відкритим методом через різні характеристики препарату після застосування та процедур видалення, які необхідні перед кожним новим застосуванням.

Тест на чутливість *in vitro* мав бути проведений на всіх скринінгових ізолятах у рандомізованих пацієнтів для визначення МІК дерматофітів, а наприкінці дослідження – на ізолятах тільки у пацієнтів в групі препарату Р-3058.

Дослідник проводив клінічні оцінки та цифрове фотографування нігтя-мішені на великому пальці стоп під час кожного візиту, починаючи з 12-го тижня (В4) по 60-й тиждень (В8, кінцева точка дослідження). Засліплений центральний експерт з оцінки (СВЕ) аналізував отримані результати. Потім компанія, що виробляє оптичну техніку, проводила планіметричні вимірювання, щоб розрахувати відсоток площі ураженого нігтя-мішені.

Зразки клінічного матеріалу з нігтів були зібрані та відправлені до центральної лабораторії для проведення мікроскопії з КОН та посіву під час кожного візиту, починаючи з 4-го тижня (В3) по 60-й тиждень.

Валідований опитувальник для оцінки якості життя у хворих на оніхомікоз (ONYCHO© - Toenail, Mari Research Trust) заповнювався на 0-му тижні, 48-му тижні (В7) та на 60-му тижні. Місцеву переносимість у місці аплікації оцінювали під час кожного візиту, починаючи з 4-го тижня по 60-й тиждень за шкалою оцінки ступеня тяжкості подразнення шкіри з потенційним діапазоном балів від 0 до 7 щодо шкірних реакцій та від А до G щодо інших ефектів згідно з Настановою FDA для промисловості.

Прихильність до терапії досліджуваним препаратом оцінювали за 4-бальною шкалою (1, погана; 2, помірна; 3, добра; 4, дуже добра) на 48-му тижні. Загальну безпеку оцінювали шляхом реєстрації небажаних явищ. Життєво важливі показники вимірювали під час кожного візиту в рамках дослідження. Лабораторні аналізи для визначення безпеки (гематологічні дослідження,

	біохімічний аналіз крові та аналіз сечі) проводили на 0-му тижні, 4-му тижні, 12-му тижні, 24-му тижні (B5) та 48-му тижні.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Письмова інформована згода • Амбулаторні пацієнти чоловічої та жіночої статі будь-якої раси та віком старше 12 років • Підтверджений IPR клінічний діагноз дистально-латеральної піднігтьової форми оніхомікозу від легкого до помірного ступеня щонайменше одного нігтя великого пальця стоп, спричиненого дерматофітами, з ураженням від 20% до 50% площі нігтя-мішені на великому пальці стоп Позитивний результат мікроскопії з КОН, позитивний результат посіву на дерматофіти чи як на дерматофіти, так і на гриби роду <i>Candida</i> , нігтя-мішені на великому пальці стоп, а також відростання нігтя-мішені на великому пальці стоп, про що свідчать результати щомісячного аналізу зрізів нігтів пацієнта.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва: P-3058 10% розчин для нігтів Шлях введення: місцево Доза та режим: P-3058 наносили один раз на добу протягом перших 4 тижнів і потім один раз на тиждень протягом ще 44 тижнів на сухий(і) ніготь(і), переважно ввечері безпосередньо перед сном після прийняття душу або ванни. Всі нігті, окрім нігтя-мішені на великому пальці стоп, підлягали лікуванню у разі підозри на оніхомікоз, як визначено Дослідником.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо Назва: розчинник в якості плацебо препарату P-3058, 10% розчин для нігтів Шлях введення: місцево Доза та режим: розчинник в якості плацебо наносили один раз на добу протягом перших 4 тижнів і потім один раз на тиждень протягом ще 44 тижнів аналогічно досліджуваному препарату. Активний препарат-порівняння Назва: Аморолфін 5% (Лоцерил®) Шлях введення: місцево Доза та режим: Аморолфін наносили один раз на тиждень протягом 48 тижнів відповідно до Короткої характеристики лікарського засобу (SPC). Слід зазначити, що перед першим нанесенням лаку уражені ділянки нігтя необхідно якомога ретельніше відшліфувати за допомогою пилочки, що входить у комплект, а поверхню нігтя слід очистити та знежирити за допомогою очищувального тампону, що входить у комплект. Перед наступними нанесеннями аморолфіну слід обережно видалити залишок лаку з нігтів, потім уражені нігті знову відшліфувати, якщо необхідно, та в будь-якому випадку очистити тампоном, змоченим спиртом, щоб видалити залишки лаку.
15. Супутня терапія	Протягом всього періоду дослідження заборонено застосування будь-яких інших препаратів, які мають протигрибкову дію, для системного або місцевого застосування на ураженому нігті. Системні глюкокортикостероїди, антиметаболіти, імуностимулятори або імуносупресивні засоби не слід застосовувати протягом всього періоду дослідження, ані місцево (на нігті), ані системно. Пацієнти з грибковими інфекціями шкіри, які потребували лікування під час дослідження, повинні бути виключені з дослідження або отримати лікування до моменту включення у дослідження.

	<p>Застосування інших препаратів було обмежено тими, які вважалися необхідними за умови, що вони не суперечать критеріям включення/виключення з дослідження. Застосування всіх супутніх лікарських засобів відмічалось в ePRK.</p> <p>Дозволено застосування антибіотиків, які не мають протигрибкової активності.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка: Частота повного одужання на 60-му тижні (через 12 тижнів після 48-тижневого лікування), визначена як комбінована кінцева точка, що включає негативний результат мікроскопії з КОН, негативний результат посіву на дерматофіти та відсутність залишкових уражень (ніготь повністю чистий) на нігті-мішені великого пальця стоп.</p> <p>Вторинні кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота позитивної відповіді на лікування на 60-му тижні, визначена як негативний результат мікроскопії з КОН, негативний результат посіву на дерматофіти та залишкове ураження $\leq 10\%$ нігтя-мішені стоп. • Частота одужання за результатами мікологічного дослідження на 60-му тижні, визначена як негативний результат мікроскопії з КОН та негативний результат посіву на дерматофіти з нігтя-мішені стоп. • Загальна безпека шляхом реєстрації всіх небажаних явищ та місцевої переносимості (Шкала оцінки ступеня тяжкості подразнення шкіри). <p>Підтримуючі кінцеві точки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Модифікована частота одужання на 60-му тижні, визначена як негативний результат посіву на дерматофіти та відсутність залишкових уражень (ніготь повністю чистий) на нігті-мішені стоп. • Модифікована частота позитивної відповіді на лікування на 60-му тижні, визначена як негативний результат посіву на дерматофіти та залишкове ураження $\leq 10\%$ нігтя-мішені стоп. • Величина негативних результатів посіву на дерматофіти з нігтя-мішені стоп під час кожного візиту. • Опитувальник для оцінки якості життя у хворих на оніхомікоз (ONYSHO©) нігтів стоп: зміна порівняно з вихідним рівнем на 48-й тиждень та на 60-му тижні. • Прихильність пацієнта до терапії на 48-й тиждень. • Площа ураженого нігтя-мішені (%): зміна з моменту скринінгу під час кожного візиту. • Дерматологічні оцінки (розташування нігтя-мішені на великому пальці стоп, кількість наявних нігтів та кількість нігтів з підозрою на оніхомікоз) під час кожного візиту. <p>Пошукові кінцеві точки ефективності: Кожен із трьох компонентів первинної кінцевої точки оцінювали як додаткову пошукову змінну:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота позитивної відповіді на лікування, визначена як негативний результат мікроскопії з КОН з нігтя-мішені стоп на 60-му тижні. • Частота позитивної відповіді на лікування, визначена як негативний результат посіву на дерматофіти з нігтя-мішені стоп на 60-му тижні. • Частота позитивної відповіді на лікування, визначена як відсутність залишкових уражень (ніготь повністю чистий) на нігті-мішені стоп на 60-му тижні.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Змінні безпеки дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Анамнез

	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища (НЯ) • Лабораторні показники (гематологічні дослідження, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі та тест для визначення вагітності у сечі) • Життєво важливі показники (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск та температура тіла) • Медичний огляд • Подразнення шкіри
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Досліджувані популяції:</p> <p>Рандомізована популяція: всі включені у дослідження пацієнти, які були рандомізовані до групи лікування.</p> <p>Популяція для оцінки безпеки: всі рандомізовані пацієнти, які отримали щонайменше одну аплікацію досліджуваного препарату, тобто, призначений досліджуваний препарат. Пацієнти будуть проаналізовані відповідно до фактично отриманого лікування. Всі аналізи безпеки базувалися на популяції для оцінки безпеки.</p> <p>Популяція усіх рандомізованих пацієнтів (ITT): всі пацієнти, які були рандомізовані та отримали досліджуваний препарат. Основний аналіз ефективності проводили на ITT-популяції. За принципом ITT пацієнтів аналізували відповідно до лікування, яке вони мали отримувати після рандомізації.</p> <p>Популяція за протоколом: всі пацієнти у ITT-популяції, які</p> <ul style="list-style-type: none"> • отримали позитивний результат мікроскопії з КОН на етапі скринінгу (B1); • отримали позитивний результат посіву на дерматофіти або як на дерматофіти, так і на гриби роду <i>Candida</i>, у зразках матеріалу з нігтів, зібраних на етапі скринінгу; • з підтвердженими клінічними критеріями відповідності за оцінками Незалежної групи рецензентів; • не приймали заборонені лікарські засоби; • завершили участь у дослідженні без грубих порушень протоколу. <p>Результати аналізу в популяції за протоколом вважались підтримуючими.</p> <p>Ефективність:</p> <p>Зведена описова статистика використовується для всіх змінних: кількість непропущених спостережень, середнє значення, стандартне відхилення (SD), стандартна помилка середньої арифметичної величини (SE), 95% довірчий інтервал (ДІ) середньої арифметичної величини, медіана, 1-й та 3-й квартиль та</p>

діапазон (мін. та макс.) для аналізу безперервних даних; абсолютні та відносні величини (n, %) для аналізу категоріальних даних.

Всі аналізи ефективності були проведені для ІТТ-популяції за методом LOCF щодо пропущених значень (тобто, пропущені значення були замінені на останні непропущені значення після вихідного рівня). Первинний аналіз ефективності, а також аналіз пошукових змінних ефективності (а саме, перших компонентів частоти повного одужання) були повторно проведені для популяції за протоколом. П'ять аналізів чутливості (тобто, аналіз повних спостережень, аналіз найкращого випадку, аналіз найгіршого випадку, дискретний аналіз з повторними вимірюваннями, аналіз множинних імпутацій) було проведено для ІТТ-популяції, щоб оцінити чутливість результатів до наявності пропущених значень за допомогою підстановки змінних LOCF для визначення первинної кінцевої точки ефективності.

Помилка першого роду з поправкою на ефект численних порівнянь для аналізу первинної та двох вторинних кінцевих точок ефективності контролювали при рівні значущості 0,05 методом 2-етапного вхідного контролю множинних порівнянь.

Для всіх наведених аналізів двосторонні р-значення $\leq 0,05$ вважалися статистично значущими.

Аналіз первинної кінцевої точки ефективності

Первинний аналіз ефективності порівнював методи лікування з частотою повного одужання на 60-му тижні. Порівняння ґрунтувалися на відношеннях шансів, розрахованих на основі побудованої моделі логістичної регресії щодо повного одужання. Фактори включали групи лікування, дослідницький центр та вплив дослідницьких центрів на ефект лікування. У разі порушення конвергенції при оцінці моделі логістичної регресії аналіз проводили на моделі, де дослідницький центр та вплив дослідницьких центрів на ефект лікування не використовувались як фактори. Крім того, описову статистику використовують, щоб відобразити 27 можливих комбінацій спостережуваних реакцій щодо 3 компонентів (КОН, посів на дерматофіти, залишкові ураження) первинної кінцевої точки на 60-му тижні.

Аналіз основних вторинних кінцевих точок ефективності

Подібні аналізи проводились для порівняння методів лікування щодо вторинної кінцевої точки ефективності, тобто, частоти позитивної відповіді на лікування на 60-му тижні та частоти одужання за результатами мікологічного дослідження на 60-му тижні. Порівняння проводилися на основі відношення шансів, розрахованих на основі побудованих моделей логістичної регресії. Фактори включали групи лікування, дослідницький центр та вплив дослідницьких центрів на ефект лікування. У разі порушення конвергенції при оцінці моделі логістичної регресії аналіз проводили на моделі, де дослідницький центр та вплив дослідницьких центрів на ефект лікування не використовувались як фактори.

Аналіз підтримуючих кінцевих точок ефективності

Аналогічним чином, модифіковану частоту одужання та модифіковану частоту позитивної відповіді на лікування на 60-му тижні аналізували за допомогою моделей логістичної регресії із застосуванням тих самих моделей, що раніше описувались для частоти одужання за результатами мікологічного дослідження та частоти позитивної відповіді на лікування.

Розподіл частоти відповідей в опитувальнику ONYCHO, а також зміна балів за шкалою опитувальника порівняно з вихідним рівнем на 48-му тижні та на 60-му тижні наведено за групою лікування та за кожним візитом. Середні зміни були проаналізовані з використанням моделі ANCOVA, де вихідні значення використовувались як коваріати, а група лікування, дослідницький центр та вплив дослідницьких центрів на ефект лікування як фактори.

Абсолютні та відносні величини, отримані у пацієнтів з різним рівнем прихильності до терапії (погана, помірна, добра, дуже добра, не оцінювалась) підсумовуються на 48 тижні за методом лікування з урахуванням спостережуваних даних або відповідно до алгоритму у найгіршому випадку (а саме, пропущені значення/ неоцінені бали були замінені на найгірший бал, тобто, бал, що дорівнює 1, поганий).

Результати оцінки дерматологічних реакцій під час кожного візиту також підсумовані за методом лікування.

Аналіз пошукових кінцевих точок ефективності

Показники негативних результатів посіву, негативних результатів мікроскопії з КОН та відсутності залишкових уражень (ніготь повністю чистий) на нігті-мішені великого пальця стоп наведено за методом лікування та за кожним візитом. Кожен з трьох компонентів первинної кінцевої точки був проаналізований на моделях логістичної регресії з використанням тих самих моделей, які були описані раніше для визначення частоти позитивної відповіді на лікування.

Безпека:

Експозиція досліджуваного препарату визначалась за методом лікування на підставі кількості тижнів застосування препарату (тривалість фактичної експозиції, тобто тижні, що минули від дати початку першої аплікації препарату до дати закінчення останньої аплікації плюс один день і мінус дні пропущених аплікацій), загального обсягу споживання препаратів та щомісячного обсягу споживання препаратів, що оцінювались опосередковано після зважування залишку розчину у повернутих флаконах.

Надається резюме кількості та відсотка пацієнтів (а також кількості та відсотка подій) за НЯ, що виникли під час терапії (ТЕАЕ), ТЕАЕ, що пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату, тяжких ТЕАЕ, серйозних ТЕАЕ та специфічних НЯ, які могли виникнути після попереднього візиту. НЯ, пов'язані із застосуванням препарату, були строго визначені як будь-які НЯ, які, на думку

Дослідника, мали причинно-наслідковий зв'язок із прийомом досліджуваного препарату, тобто, "ймовірний", "можливий" або "малоймовірний".

Зведені таблиці були сформовані для оцінки ступеня тяжкості подразнення шкіри. Дані представлені для кожного візиту окремо, що відображають абсолютну частоту та відсоток пацієнтів з будь-якими ознаками подразнення за типом подразнення та локалізацією подразнення (нігті кистей/стоп). Надано додатковий аналіз частоти повідомлень про випадки подразнення шкіри, окремо за період лікування, за загальний період дослідження та більш детально за добовий період, тижневий період та період спостереження.

Медичні огляди, життєво важливі показники та результати лабораторних аналізів (гематологічні дослідження, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі) також наведені за методом лікування.

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

Огляд демографічних характеристик ІТТ-популяції наведено у Таблиці 11-2 за методом лікування.

Таблиця 11-2: Демографічні характеристики (ІТТ-популяція)

	P-3058 10% N=406	Розчинник в якості плацебо N=410	Аморолфін N=137
Вік (роки)			
Середнє значення (SD)	58,99 (12,65)	59,19 (13,06)	58,19 (12,72)
Від мін. до макс.	від 19 до 86	від 16 до 89	від 24 до 87
Стать, n (%)			
Чоловіча	226 (55,67)	253 (61,71)	85 (62,04)
Жіноча	180 (44,33)	157 (38,29)	52 (37,96)
Раса, n (%)			
Пацієнти європейської раси	405 (99,75)	407 (99,27)	137 (100,00)
Пацієнти негроїдної раси або афро-американці	0	1 (0,24)	0
Пацієнти монголоїдної раси	0	1 (0,24)	0
Американські індіанці / корінні жителі Аляски	0	1 (0,24)	0
Інша	1 (0,25)	0	0

Для тих країн, в яких були зібрані дані про дату народження, вік обчислювався як кількість повних років з моменту народження на момент отримання інформованої згоди.

Якщо не було зібрано всі дані про дату народження, підсумовувався вік на момент отримання інформованої згоди, вказаний у eIPK. Відсотки були розраховані для пацієнтів, які належать до ІТТ-популяції.

У ІТТ-популяції всі групи лікування були однаковими за віком. Середній вік (\pm SD) становив $58,99 \pm 12,65$ років (діапазон: 19; 86 років) у групі препарату P-

	<p>3058, 59,19±13,06 років (діапазон: 16; 89 років) у групі розчинника в якості плацебо та 58,19±12,72 років (діапазон: 24; 87 років) в групі аморолфіну.</p> <p>Більшість пацієнтів у кожній групі лікування були чоловіками: 226 (55,67%) в групі препарату Р-3058, 253 (61,71%) в групі розчинника в якості плацебо та 85 (62,04%) в групі аморолфіну.</p> <p>Майже всі пацієнти були європеїдної раси: всі 137 пацієнтів в групі аморолфіну, 99,75% в групі препарату Р-3058 та 99,27% в групі розчинника в якості плацебо.</p> <p>Більшість пацієнтів не брали участь у спортивних заходах, починаючи від 71,18 в групі Р-3058, які не займалися іншими видами спорту, крім плавання, футболу, баскетболу, волейболу, тенісу, бігу чи занять в тренажерному залі, до 99,51% в групі розчинника в якості плацебо, які не грали в баскетбол.</p> <p>Демографічні дані популяції для оцінки безпеки відповідали даним, вказаним для ІТТ-популяції.</p>
<p>20. Результати ефективності (1)</p>	<p>На 60-му тижні частота повного одужання (%) становила 5,67% в групі Р-3058, 2,20% в групі розчинника в якості плацебо та 2,92% в групі аморолфіну (ІТТ-популяція). Більшість пацієнтів в групі Р-3058 (250 пацієнтів; 61,58%) та в групі аморолфіну (65 пацієнтів; 47,45%) показала закономірність за всіма трьома компонентами первинної змінної ефективності, що включала позитивний результат мікроскопії з КОН, негативний результат посіву на дерматофіти та деякі залишкові ураження на нігті-мішені наприкінці дослідження, а саме, недодягнення двох з трьох компонентів. Додягнення компоненту спостерігалось тільки з точки зору результатів посіву. На відміну від цього, найпоширенішою закономірністю, що спостерігалася у 187 пацієнтів (45.61%) в групі розчинника в якості плацебо, було недодягнення всіх трьох компонентів, а саме, позитивного результату мікроскопії з КОН та посіву на дерматофіти, а також деяких залишкових уражень на нігті-мішені.</p> <p>Первинний аналіз на підставі ІТТ-популяції за методом LOCF показав наявність статистично достовірно вищої частоти повного одужання на 60-му тижні в групі Р-3058 порівняно з групою розчинника в якості плацебо, тобто, пацієнти, які отримували лікування препаратом Р-3058 10% протягом 48 тижнів мали більшу ймовірність повного одужання, ніж пацієнти в групі розчинника в якості плацебо, про що свідчить відношення шансів на рівні 2,68 (95% ДІ: 1,22; 5,86; p=0,0138). Однак різниця в частоті повного одужання на 60-му тижні між групою препарату Р-3058 та групою аморолфіну не була статистично значущою, але спостерігалась тенденція до отримання кращих результатів з точки зору частоти повного одужання в групі препарату Р-3058 (відношення шансів: 2,00; 95% ДІ: 0,68; 5,88; p=0,2095).</p> <p>Порівняльні результати були отримані в популяції за протоколом та з використанням різних схем імпутації для пропущених даних про ІТТ-популяції.</p> <p>Частота позитивної відповіді на лікування (%) на 60-му тижні у ІТТ-популяції (при застосуванні підстановки змінних LOCF) становила 6,65% в групі препарату Р-3058, 3,41% в групі розчинника в якості плацебо та 3,65% в групі</p>

аморолфіну, тоді як 20,44%, 12,20% та 18,98% пацієнтів видужали в кожній групі за результатами мікологічних досліджень. Обидві відсоткові частки пацієнтів, які мали більшу ймовірність позитивної відповіді, що включала клінічну оцінку та одужання за результатами мікологічного дослідження, були значно вищими на 60-му тижні в групі препарату P-3058 порівняно з групою розчинника в якості плацебо (відношення шансів 2,02 [95% ДІ: 1,04; 3,90; $p=0,0377$] та 1,85 [95% ДІ: 1,26; 2,71; $p=0,0016$]), як показують результати моделі логістичної регресії. Відмінності між групою P-3058 10% та групою аморолфіну не були статистично значущими щодо частоти позитивної відповіді на лікування та частоти одужання за результатами мікологічного дослідження при відношенні шансів 1,88 (95% ДІ: 0,71; 4,98; $p=0,204$) та 1,10 (95% ДІ: 0,67; 1,79; $p=0,7113$).

Модифікована частота одужання (%) та модифікована частота позитивної відповіді на лікування (%) на 60-му тижні становили 10,34% та 14,04% в групі препарату P-3058, 6,83% та 9,76% в групі розчинника в якості плацебо та 3,65% та 5,11% в групі аморолфіну. Покращення в групі розчинника в якості плацебо з точки зору модифікованої частоти одужання та модифікованої частоти позитивної відповіді на лікування відмічалось на 60-му тижні при застосуванні препарату P-3058 у ІТТ-популяції за методом LOCF, про що свідчило відношення шансів (1,57 [95% ДІ: 0,96; 2,59; $p=0,0749$] та 1,51 [95% ДІ: 0,98; 2,32; $p=0,06$]) на моделях логістичної регресії, навіть якщо різниця не досягла статистичної значущості на рівні 5%. Навпаки, статистично значуща різниця відмічалась між групою препарату P-3058 та групою аморолфіну щодо модифікованої частоти одужання та модифікованої частоти позитивної відповіді на лікування на користь препарату P-3058 10% (відношення шансів становило 3,05 [95% ДІ: 1,18; 7,86; $p=0,0213$] та 3,03 [95% ДІ: 1,35; 6,82; $p=0,0073$]).

Зміна балів за опитувальником ONYCHO© для оцінки соціальних проблем, емоційного стану та тягаря симптомів, що відмічаються у ІТТ-популяції, порівняно з вихідним рівнем на 48-му тижні та на 60-му тижні була позитивною у всіх групах лікування, що свідчить про подолання соціальних проблем та покращення емоційного стану, а також зменшення тягаря симптомів. Зміна середніх значень, отриманих методом найменших квадратів, порівняно з вихідним рівнем на 60-му тижні для оцінки соціальних проблем, емоційного стану та тягаря симптомів (модель ANCOVA за методом LOCF) становила 4,97, 6,27 та 6,79 в групі препарату P-3058, 5,15, 6,04 та 6,34 в групі розчинника в якості плацебо та 5,23, 8,96 та 12,68 в групі аморолфіну. Між групою препарату P-3058 та групою розчинника в якості плацебо (модель ANCOV) статистично значущої відмінності немає. Подібні результати були отримані в групі препарату P-3058 порівняно з групою аморолфіну, за винятком тягаря симптомів на 60-му тижні, який суттєво відрізнявся між групою препарату P-3058 та групою аморолфіну на користь аморолфіну.

Величина негативного результату мікроскопії з КОН (%) поступово збільшувалась з 12-го тижня по 60-й тиждень в усіх групах лікування, становивши 20,69% в групі препарату P-3058, 13,41% в групі розчинника в якості плацебо та 18,98% в групі аморолфіну на 60-му тижні. Величина негативного результату посіву на дерматофіти (%) становила > 95% з 4-го тижня до 48-го тижня для пацієнтів в групі препарату P-3058 та в групі аморолфіну та знизився до 86,70% та 67,15% на 60-му тижні. В групі розчинника в якості

плацебо величина негативних результатів посіву на дерматофіти становила менше 50% з 4-го тижня до 36-го тижня, але не на 48-му тижні (51,46%) та на 60-му тижні (51,46%).

Величина відсутності залишкових уражень на нігті-мішені стоп поступово збільшувалась з 12-го тижня по 60-й тиждень в групі P-3058 (10,34% на 60-му тижні) та в групі розчинника в якості плацебо (8,54% на 60-му тижні). У пацієнтів в групі аморолфіну показники зросли з 12-го тижня до 48-го тижня та дещо знизилися на 60-му тижні (4,38%). Аналіз компонентів первинної кінцевої точки ефективності в ІТТ-популяції за методом LOCF показав, що препарат P-3058 10% продемонстрував статистично достовірно кращі результати щодо негативних результатів мікроскопії з КОН (відношення шансів 1,68 [95% ДІ: 1,16; 2,44; $p=0,06$]) та негативних результатів посіву на дерматофіти (відношення шансів 6,15 [95% ДІ: 4,35; 8,69; $p<0,0001$]) на 60-му тижні порівняно з розчинником в якості плацебо. Однак, хоча відношення шансів (1,24, 95% ДІ: 0,77; 1,98; $p=0,3777$) для відсутності залишкових уражень на нігті-мішені стоп було на користь препарату P-3058, відмінності між групою P-3058 та групою розчинника в якості плацебо не досягли статистичної значущості. Крім того, препарат P-3058 10% показав достовірно кращі результати щодо негативних результатів посіву на дерматофіти (відношення шансів 3,19 [95% ДІ: 2,02; 5,04; $p<0,0001$]) та відсутності залишкових уражень на нігті-мішені стоп (відношення шансів 2,52 [95% ДІ: 1,05; 6,06; $p=0,0393$]) на 60-му тижні порівняно з аморолфіном, тоді як відносно негативних результатів мікроскопії з КОН спостерігалася тенденція відносно співвідношення шансів (1,11; 95% ДІ: 0,68; 1,82; $p=0,6666$), що вказує на більше покращення при застосуванні препарату P-3058, незважаючи на те, що покращення не було статистично значущим.

Середні зміни площі нігтя-мішені з ураженням (%) (за результатами планіметрії нігтів) з моменту скринінгу під час кожного візиту після скринінгу були негативними в кожній групі лікування, що свідчить про зменшення площі ураженого нігтя-мішені з плином часу.

Відповідно до спостережуваних даних відсоток пацієнтів, які повідомили про погану прихильність пацієнтів до терапії становив 15,14% в групі препарату P-3058, 20,05% в групі розчинника в якості плацебо та 16,67% в групі аморолфіну.

У всіх групах лікування більше 20% пацієнтів повідомляли про помірну прихильність до терапії і близько 30% пацієнтів повідомляли про добру або дуже добру прихильність до терапії.

При застосуванні алгоритму у найгіршому випадку повідомлялося про дещо вищі показники поганої прихильності пацієнтів до терапії (21,67% в групі P-3058, 25,61% в групі розчинника в якості плацебо та 19,71% в групі аморолфіну). У всіх групах лікування майже 20-30% повідомляли про помірну, добру або дуже добру прихильність до терапії. Відсоткова частка пацієнтів була однаковою в усіх групах лікування. Середня прихильність пацієнтів до терапії була подібною в усіх групах лікування – 2,57 в групі P-3058, 2,48 в групі розчинника в якості плацебо та 2,65 в групі аморолфіну.

<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Експозиція досліджуваного препарату була дуже схожою в трьох групах лікування з точки зору кількості тижнів застосування препарату (фактична експозиція). Пацієнти в групі препарату P-3058 та розчинника в якості плацебо застосовували однакові за масою кількості досліджуваного препарату, тоді як середня кількість препарату, що застосовувалася суб'єктами групи аморолфіну була дещо нижчою через різний графік застосування препарату.</p> <p>Загалом, 423 пацієнти з 950 (44,53%) у популяції для оцінки безпеки відмічали ТЕАЕ. Дещо більша частота спостерігалась в групі аморолфіну порівняно з групою препарату P-3058 та групою розчинника в якості плацебо. Найчастішими ТЕАЕ були "Інфекції та інвазії". Загалом найчастішими ТЕАЕ серед тих, що відмічаються з частотою >1% у популяції для оцінки безпеки, були назофарингіт (90 пацієнтів, 9,47%), головний біль (42 пацієнта, 4,42%), біль у спині (28 пацієнтів, 2,95%), артеріальна гіпертензія (26 пацієнтів, 2,74%) та бронхіт (23 пацієнта, 2,42%) при незначній різниці між трьома групами лікування. Більшість пацієнтів повідомляли про ТЕАЕ легкого ступеня тяжкості та переривали або не припиняли лікування через небажані явища. Більшість ТЕАЕ мали наслідок «зникнення симптомів/видужання». Якщо у пацієнта симптоми не зникли на момент останнього повідомлення (наприклад, у разі хронічних захворювань, раку або відсутності додаткової інформації про результат ТЕАЕ), результат позначався як «без зникнення симптомів/без видужання».</p> <p>Навіть за наявності визначення позитивного причинно-наслідкового зв'язку, яке включало б як малоімовірні, так і можливі та ймовірні зв'язки, ТЕАЕ, що пов'язані із застосуванням препарату, були зареєстровані лише у 35 пацієнтів (3,68%): 16 пацієнтів (3,94%) в групі P-3058, 14 пацієнтів (3,44%) в групі розчинника в якості плацебо та 5 пацієнтів (3,65%) в групі аморолфіну. Найчастіші ТЕАЕ, які, як підозрюється, пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату, включали реакції відповідно до класу системи органів «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини» (18 пацієнтів, 1,89% загалом).</p> <p>Загалом 39 пацієнтів (4,11%) повідомляли про тяжкі ТЕАЕ з дещо вищою частотою розвитку в групі аморолфіну порівняно з групою препарату P-3058 та групою розчинника в якості плацебо.</p> <p>П'ятдесят два (52) пацієнти (5,47%) повідомляли про щонайменше одне серйозне ТЕАЕ. Частота серйозних ТЕАЕ була однаковою в групі препарату P-3058 (5,17%) та в групі розчинника в якості плацебо (5,41%), тоді як вона була дещо вищою в групі аморолфіну (6,57%). Найчастіші серйозні ТЕАЕ включали реакції в межах класу «Травми, отруєння та процедурні ускладнення», у 2 пацієнтів – розрив сухожилля, у 1 пацієнта в групі препарату P-3058 (тяжкі) та у 1 пацієнта в групі розчинника в якості плацебо (помірні). Результат в обох групах визначався як «видужання». Всі серйозні ТЕАЕ відповідно до класу системи органів повідомлялись із частотою <1%. Жодна ТЕАЕ не була визнана такою, що була пов'язана із застосуванням препарату.</p> <p>В групі препарату P-3058 повідомлялось про два летальних ТЕАЕ (карцинома підшлункової залози та гостре порушення мозкового кровообігу).</p> <p>Загалом 5 пацієнтів (0,53%) повідомляли про ТЕАЕ, що призвело до припинення прийому досліджуваного препарату – 4 пацієнта в групі P-3058 та 1 пацієнт в групі розчинника в якості плацебо. У двох пацієнтів в групі P-3058 відмічалось ТЕАЕ з летальним наслідком.</p> <p>У двох пацієнтів, 1 в групі препарату P-3058 та 1 в групі розчинника в якості плацебо, відмічалось ТЕАЕ, що призвело до припинення лікування, яке</p>
-------------------------------	---

вважалось малоймовірно пов'язаним із прийомом досліджуваного препарату (наприклад, тяжка епілепсія та помірний оніхомадез). У одного пацієнта в групі препарату P-3058 відмічалось ТЕАЕ, що призвело до припинення лікування. Це ТЕАЕ не вважалось пов'язаним із застосуванням препарату (артралгія легкого ступеня). У пацієнтів в групі аморолфіну не було зареєстровано жодних ТЕАЕ, що призвели до припинення лікування.

Одна пацієнтка з групи розчинника в якості плацебо завагітніла під час дослідження. У пацієнтки був позитивний тест на вагітність на 48-му тижні, коли лікування було припинено згідно з протоколом, а потім вона вирішила зробити аборт. Повідомлялось, що під час вагітності ТЕАЕ було несерйозним та помірною ступеня і не вважалось пов'язаним із застосуванням препарату.


Пацієнтка одужала і завершила участь у дослідженні. Відповідь на запитання про конкретні небажані явища (наприклад, постійна нудота, анорексія, втома, блювання, біль у правій верхній частині живота, жовтяниця, темний колір сечі, блідий кал, порушення смаку/нюху, симптоми депресії та висипання на шкірі), які могли виникнути після попереднього візиту, реєструвалася під час кожного візиту в рамках дослідження. Загалом спостерігався лише низький рівень скарг на ці конкретні небажані явища, максимальним був шкірний висип (0,53%) на 4-му тижні у 3 пацієнтів в групі розчинника в якості плацебо (0,74%) та 2 пацієнтів в групі P-3058 (0,50%), тож конкретних причин для занепокоєння виявлено не було.

Протягом усього дослідження не було виявлено відмінностей між групами лікування за середніми гематологічними параметрами, параметрами біохімічного аналізу крові та аналізу сечі. Іноді відмічались клінічно значущі відхилення, рівномірно розподілені між групами лікування, що спостерігались в окремих пацієнтів за гематологічними параметрами, параметрами біохімічного аналізу крові та аналізу сечі. Однак жоден пацієнт не припинив лікування через ТЕАЕ, виявлені в лабораторних умовах.

Незначні зміни середніх значень усіх життєво важливих показників (маса тіла, температура тіла, частота серцевих скорочень, а також систолічний і діастолічний артеріальний тиск) порівняно з вихідним рівнем спостерігались в середньому протягом усього дослідження в кожній групі лікування. Відмічались періодичні клінічно значущі (зареєстровані як ТЕАЕ) зміни життєво важливих показників. Жодна з них не вважалась пов'язаною із прийомом досліджуваного препарату.

Більшість пацієнтів (> 94%) у кожній групі лікування не мали ознак подразнення нігтів стоп або прилягаючої до них шкіри під час кожного візиту в рамках дослідження. Що стосується нігтів кистей, то протягом усього дослідження лише 1 пацієнт у групі розчинника в якості плацебо мав певні ознаки подразнення на 24-му тижні, тоді як більшість пацієнтів (> 90%) відповіли «Не застосовано» під час кожного візиту через незначну кількість пацієнтів з клінічними проявами інфекції. На 60-му тижні тільки 1 пацієнт (0,28%) в групі P-3058 та 1 пацієнт (0,28%) в групі розчинника в якості плацебо отримали по 1 балу за шкалою оцінки шкірних реакцій (тобто, принаймні, мінімальна еритема, ледь помітна) нігтів стоп, тоді як 1 пацієнт (0,83%) в групі аморолфіну отримав бал А (тобто, щонайменше незначне почервоніння з характерним глянцевою лискучим блиском) і 1 пацієнт отримав бал С (тобто, щонайменше глянцева лискучий блиск з відшаровуванням і тріщинами). Кількість нових випадків подразнення прилеглої до нігтів стоп шкіри (розрахована шляхом ділення кількості випадків подразнення прилеглої до нігтів стоп шкіри на час, тобто, час у групі ризику,

	<p>помножений на кількість нігтів стоп у групі ризику для кожного пацієнта, і потім помножений на 1000) була низькою і подібною в усіх групах протягом всього періоду лікування, наприклад, $0,080 \cdot 1000$ в групі препарату P-3058 та в групі розчинника в якості плацебо і $0,083 \cdot 1000$ в групі аморолфіну. Висока частота подразнення прилеглої до нігтів стоп шкіри спостерігалися протягом періоду щоденного застосування (тобто в дні з 0-го тижня по 4-й тиждень) порівняно з періодом щотижневого застосування (тобто у наступні дні після 4-го тижня до 48-го тижня) або періодом подальшого спостереження (тобто у наступні дні після 48-го тижня по 60-й тиждень) у кожній групі лікування. Протягом періоду щоденного застосування найвища частота подразнення прилеглої до нігтів стоп шкіри відмічалась в групі препарату P-3058, тоді як у пацієнтів цієї групи відмічалась найнижча частота подразнення шкіри протягом періоду щотижневого застосування або періоду подальшого спостереження, порівняно з групою розчинника в якості плацебо та групою аморолфіну.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Дев'ятсот п'ятдесят три (953) пацієнти були рандомізовані та включені до ІТТ-популяції у цьому дослідженні, 406 пацієнтів – до групи препарату P-3058, 410 пацієнтів – до групи розчинника в якості плацебо та 137 пацієнтів – до групи аморолфіну.</p> <p>Чотириста шість (406) пацієнтів отримали щонайменше одну аплікацію препарату P-3058, 407 пацієнтів - розчинника в якості плацебо та 137 пацієнтів - аморолфіну (популяція для оцінки безпеки). Середня комплаєнтність пацієнтів до лікування (%) була високою в усіх групах лікування, тобто 98,76% в групі P-3058, 99,00% в групі розчинника в якості плацебо та 99,27% в групі аморолфіну. Сто шість (106) пацієнтів припинили лікування (12,07% в групі препарату P-3058, 11,22% в групі розчинника в якості плацебо та 8,03% в групі аморолфіну). Загалом 847 пацієнтів завершили лікування. Популяцію за протоколом склали 799 пацієнтів (343 пацієнти в групі P-3058, 339 пацієнтів в групі розчинника в якості плацебо та 117 пацієнтів в групі аморолфіну) після виключення 154 рандомізованих пацієнтів на зборах для аналізу закодованих даних, оскільки вони мають щонайменше одне значне релевантне відхилення.</p> <p>Вік пацієнтів у ІТТ-популяції в середньому становив близько 59 років у кожній групі, від 55,67% до 62,04% були чоловіками і майже всі європейської раси. При порівнянні трьох груп лікування не було виявлено помітних відмінностей у демографічних і вихідних характеристиках. Більшість пацієнтів в групі P-3058 мали ніготь-мішень на великому пальці правої стопи (51,48%), тоді як у більшості пацієнтів в групі розчинника в якості плацебо (53,41%) та у групі аморолфіну (50,36%) нігтем-мішенню був ніготь на великому пальці лівої стопи. У всіх рандомізованих пацієнтів відмічався оніхомікоз з ураженням від $\geq 20\%$ до $\leq 50\%$ нігтя-мішені на великому пальці стоп, а також позитивний результат мікроскопії з КОН та позитивний результат посіву на дерматофіти, переважно на <i>T. rubrum</i> приблизно у 80% випадків, або на початковому етапі або під час другої оцінки протягом періоду скринінгу. Крім того, ураження нігтя кистей було клінічно діагностовано приблизно у 7% пацієнтів.</p> <p>У групі препарату P-3058 зафіксоване статистично значуще зниження ризику первинної кінцевої точки ефективності, тобто, частоти повного одужання на 60-му тижні, а також частоти позитивної відповіді на лікування, частоти одужання за результатами мікологічного дослідження, показника негативних результатів мікроскопії з КОН та негативних результатів посіву на дерматофіти порівняно з групою розчинника в якості плацебо. Більше того, при прийомі препарату P-3058 спостерігалася тенденція до досягнення кращих результатів з точки зору</p>

	<p>модифікованої частоти позитивної відповіді на лікування, модифікованої частоти одужання та відсутності залишкового ураження на нігті-мішені на великому пальці стоп на 60-му тижні, навіть якщо вона не є статистично значущою порівняно з розчинником в якості плацебо.</p> <p>Відмінності в частоті повного одужання на 60-му тижні, а також у частоті позитивної відповіді на лікування та частоті одужання за результатами мікологічного дослідження і показниках негативних результатів мікроскопії з КОН між групою Р-3058 та групою аморолфіну показали тенденцію на користь препарату Р-3058, але не були статистично значущими. Проте статистично достовірно кращі результати в групі препарату Р-3058 порівняно з групою аморолфіну були продемонстровані з точки зору модифікованої частоти позитивної відповіді на лікування, модифікованої частоти одужання, показника негативних результатів посіву на дерматофіти та відсутності залишкового ураження на нігті-мішені на великому пальці стоп.</p> <p>Особливих відмінностей між групами лікування за лабораторними параметрами, життєво важливими показниками та частотою розвитку подразнення шкіри, а також побічних явищ, що виникли під час лікування, не спостерігалось. Слід зазначити, що частота подразнення нігтів стоп чи прилягаючої до них шкіри була низькою в кожній групі лікування протягом всього періоду дослідження.</p> <p>Протягом загального періоду дослідження (з 0-го тижня по 60-й тиждень) кількість нових випадків подразнення прилеглої до нігтів стоп шкіри становила $0,066 \cdot 1000$ в групі Р-3058, $0,071 \cdot 1000$ в групі розчинника в якості плацебо та $0,073 \cdot 1000$ в групі аморолфіну. Жодні серйозні НЯ, пов'язані із лікуванням, 2 летальних НЯ, пов'язаних із лікуванням, які виникли в групі Р-3058, не вважались пов'язаними із прийомом препарату. Таким чином, профіль безпеки препарату Р-3058 відповідає профілю безпеки препарату, який добре переноситься і є безпечним. Комплаєнтність та прихильність до терапії були загалом високими та належними у всіх групах лікування.</p> <p>На закінчення, результати цього дослідження свідчать про те, що препарат Р-3058 є ефективним засобом з огляду на результати клінічного і мікологічного досліджень при порівнянні з розчинником в якості плацебо для лікування пацієнтів з дистально-латеральною піднігтьовою формою оніхомікозу від легкого до помірного ступеня. Ці результати також припускають, що цей препарат може мати деякі переваги порівняно із зареєстрованим наразі препаратом для місцевого застосування, аморолфіном. Препарат добре переносився при місцевому застосуванні; важливих побічних реакцій не спостерігалось.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Беспалько О.І. Спеціаліст з реєстрації лікарських засобів</p> <hr/> <p>(П. І. Б.)</p>

Додаток 30
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 клінічне випробування №9

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Екзотерін
2. Заявник	ТОВ «Сандоз Україна», Україна
3. Виробник	<i>(дозвіл на випуск серій)</i> Салютас Фарма ГмбХ / Salutas Pharma GmbH Адреса місця провадження діяльності: Отто-вон-Гюріке-Аллее 1, 39179, Барлебен, Саксонія-Анхальт, Німеччина / Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179, Barleben, Sachsen-Anhalt, Germany <i>(виробництво за повним циклом)</i> Альфасігма С.п.А. / Alfasigma S.p.A. Адреса місця провадження діяльності: Віа Енріко Фермі, 1, Аланно (ПЕ), 65020, Італія / Via Enrico Fermi, 1, Alanno (PE), 65020, Italy
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	за повним досьє (автономним досьє) (відома діюча речовина)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	БАГАТОЦЕНТРОВЕ, ВІДКРИТЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ОЦІНКИ ПЕРЕНОСИМОСТІ P-3058, РОЗЧИНУ ДЛЯ НІГТІВ, У ДІТЕЙ З ОНІХОМІКОЗОМ ВІД ЛЕГКОГО ДО ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ. Код дослідження: PM Ped-004

6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 26 серпня 2014 р. по 02 серпня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводилося в 5 центрах в Іспанії, Бельгії, Німеччині, Італії та Латвії.
9. Кількість досліджуваних	<p>запланована: мін. 35 фактична: 20</p> <p>Тридцять п'ять (35) пацієнтів педіатричного відділення (13 дітей віком від 2 до 11 років і 22 підлітка віком від 12 до 17 років) спочатку мали бути включені до дослідження. Незважаючи на зусилля Спонсора (додавання дослідницьких центрів, сприяння включенню пацієнтів у дослідження), цілі щодо набору підлітків у дослідження досягнуті не були. Ймовірно, це було пов'язано з психосоціологічними факторами, пов'язаними з підлітками, та їх небажанням брати участь у клінічному дослідженні. За погодженням з Європейським агентством з лікарських засобів План педіатричного вивчення було змінено, а цільову кількість учасників дослідження зменшено до 20 осіб (16 дітей та 4 підлітка).</p> <p>Усі 20 зареєстрованих пацієнтів були включені у популяцію усіх рандомізованих пацієнтів та пацієнтів для оцінки безпеки. Вісімнадцять (18) пацієнтів завершили фазу лікування без будь-яких серйозних відхилень від протоколу та були включені у популяцію за протоколом. З одним пацієнтом (дитиною віком від 2 до 11 років) був втрачений контакт для подальшого спостереження і він не завершив дослідження.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна ціль: Оцінка місцевої переносимості P-3058, 10% розчину для нігтів, у пацієнтів педіатричного відділення з оніхомікозом від легкого до помірного ступеня.</p> <p>Вторинна ціль: Оцінити безпеку та прихильність пацієнтів до терапії препаратом P-3058, 10% розчин для нігтів, та надати попередні показання до застосування з точки зору ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальна безпека шляхом реєстрації всіх небажаних явищ, що відмічались під час дослідження. • Прихильність дітей/батьків чи опікунів до терапії після закінчення лікування. • Повне одужання, що визначається як негативний результат мікроскопії з КОН та посіву на дерматофіти, а також відсутність залишкових клінічних проявів на нігті-мішені. • Частота позитивної відповіді на лікування, що визначається як негативний результат мікроскопії з КОН та посіву на дерматофіти, а також залишкові ураження $\leq 10\%$ на нігті-мішені. • Перерахунок на негативний результат мікроскопії з КОН. • Перерахунок на негативний результат посіву на дерматофіти. • Перерахунок на негативний результат мікологічного дослідження (комбінування негативного результату мікроскопії з КОН та посіву). • Кількість пацієнтів із ураженням $\leq 10\%$ або 0% (клінічне одужання). • Зменшення площі ураженої грибок зони нігтя-мішені.

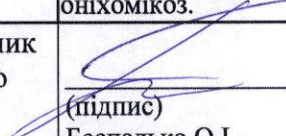
	Час до моменту досягнення ефективних результатів лікування та відповіді.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було багатоцентрове, відкрите міжнародне дослідження без порівнянь. У дослідження включені пацієнти з клінічним діагнозом дистальна піднігтьова форма оніхомікозу (ДПО) від легкого до помірного ступеня без шпів/дерматофітом та без залучення росткової зони чи біла поверхнева форма оніхомікозу, що спричинені дерматофітами, що вражають принаймні один ніготь (ніготь кистей та (або) стоп).</p> <p>Позитивний результат мікроскопії з КОН та посіву на дерматофіти на нігті-мішені, вибраному під час скринінгу, були передумовами для початку лікування препаратом Р-3058, 10% розчин для нігтів. Ніготь великого пальця кистей та (або) стоп було обрано як ніготь-мішень, якщо вони не були уражені, і в цьому випадку був обраний інший ніготь.</p> <p>Місцеву переносимість у місці нанесення оцінювали на всіх нігтях, на які наносили препарат, протягом усього періоду дослідження за шкалою оцінки ступеня тяжкості подразнення шкіри. Загальну безпеку оцінювали шляхом реєстрації всіх небажаних явищ. Параметри ефективності (клінічні та/або мікологічні) оцінювали на нігті-мішені, обраному під час візиту скринінгу.</p> <p>Тривалість дослідження залежала від вікової групи, локалізації інфекції та методу лікування грибка:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Діти (віком від 2 до 11 років) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ніготь(-ті) кистей: 32-41 тижнів (4-5-тижневий період скринінгу + 16 тижнів [до 24 тижнів] терапії + 12 -тижневий період подальшого спостереження) ○ Ніготь(-ті) стоп: 40-49 тижнів (4-5 -тижневий період скринінгу + 24 тижнів [до 32 тижнів] терапії + 12 -тижневий період подальшого спостереження) • Підлітки (віком від 12 до 17 років) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ніготь(-ті) кистей: 40-49 тижнів (4-5-тижневий період скринінгу + 24 тижні [до 32 тижнів] терапії + 12 -тижневий період подальшого спостереження) ○ Ніготь(-ті) стоп: 64-65 тижнів (4-5 -тижневий період скринінгу + 48 тижнів терапії + 12 -тижневий період подальшого спостереження)
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1) Письмова інформована згода пацієнта та батьків/опікунів. 2) Пацієнти обох статей, віком від 2 до 17 років зі встановленим клінічним діагнозом ДПО від легкого до помірного ступеня без шпів/дерматофітоми та без залучення росткової зони або ПБО. <p>Позитивний результат мікроскопії з КОН та посіву на дерматофіти з нігтя-мішені.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва: Р-3058, 10% розчин для нігтів</p> <p>Шлях введення: місцево</p> <p>Доза та режим: Р-3058, 10% розчин для нігтів, наносили місцево один раз на добу протягом перших 4 тижнів і потім один раз на тиждень відповідно до графіка лікування для кожної вікової групи /місця локалізації інфекції. Всі нігті кистей підлягали лікуванню у разі оніхомікозу нігтя кистей та всіх нігтів стоп у разі оніхомікозу нігтів стоп.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дані відсутні
15. Супутня терапія	Пацієнтам не дозволялося приймати жодні інші препарати, що мають протигрибкову активність, місцево на уражений ніготь або систематично протягом усього періоду дослідження. Однак протягом періоду дослідження можуть

	<p>застосовуватися засоби для місцевого лікування мікозів, які розвиваються на інших ділянках шкіри, для короткочасного лікування (≤ 4 тижнів). Дозволено застосування антибіотиків, які не мають протигрибкової активності.</p> <p>Протягом усього періоду дослідження було заборонене застосування системних глюкокортикостероїдів, антиметаболітів, імуностимуляторів або імуносупресантів. Застосування всіх лікарських засобів відмічалось в ePRK; також вказувалась назва генеричного лікарського засобу, а також сила дії, доза, шлях введення та тривалість терапії.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Частота повного одужання: відсоткова частка пацієнтів з ураженням нігтя-мішені 0% пов'язана з перерахунком на негативний результат посіву на дерматофіти та негативний результат мікроскопії з КОН. • Частота позитивної відповіді на лікування: відсоткова частка пацієнтів з ураженням нігтя-мішені $\leq 10\%$ від загальної площі, пов'язана з перерахунком на негативний результат посіву на дерматофіти та негативний результат мікроскопії з КОН. • Частота негативних результатів мікроскопії з КОН: відсоткова частка пацієнтів з перерахунком на негативний результат мікроскопії з КОН на нігті-мішені. • Частота негативних результатів посіву на дерматофіти: відсоткова частка пацієнтів з перерахунком на негативний результат посіву на дерматофіти на нігті-мішені. • Частота одужання за результатами мікологічного дослідження: відсоткова частка пацієнтів з перерахунком на негативний результат посіву на дерматофіти та негативний результат мікроскопії з КОН на нігті-мішені. • Показник площі ураженого нігтя $\leq 10\%$: відсоткова частка пацієнтів з ураженням нігтя-мішені, що нижче або дорівнює 10%. • Частота клінічного одужання: відсоткова частка пацієнтів з ураженням нігтя-мішені 0%. • Час до одужання: час, що минув з моменту першого застосування досліджуваного препарату до повного одужання. • Час до позитивної відповіді на лікування: час, що минув з моменту першого застосування досліджуваного препарату до отримання позитивної відповіді на лікування. • Модифікована частота одужання: відсоткова частка пацієнтів з ураженням нігтя-мішені 0%, пов'язана із з перерахунком на негативний результат посіву на дерматофіти. • Модифікована частота позитивної відповіді на лікування: відсоткова частка пацієнтів з ураженням нігтя-мішені $\leq 10\%$ від загальної площі, що пов'язана з перерахунком на негативний результат посіву на дерматофіти. • Частота рецидивів після одужання: відсоткова частка пацієнтів з ураженням нігтя-мішені $> 10\%$ або позитивним результатом посіву на дерматофіти або позитивним результатом мікроскопії з КОН через 3 місяці після закінчення лікування пацієнтів, які повністю вилікувалися наприкінці візиту в період прийому препарату. <p>Зменшення від вихідного рівня площі ураженого нігтя-мішені: абсолютна зміна від вихідного рівня площі ураженого нігтя-мішені (%) на кожному візиті в рамках дослідження.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Шкала оцінки ступеня тяжкості подразнення шкіри <p>Місцеву переносимість у місці нанесення оцінювали під час кожного візиту в період прийому препарату. Ступінь тяжкості будь-якого навколонуогтьового подразнення</p>

	<p>оцінювався на всіх нігтях, на які наносили препарат, шляхом визначення балів за шкалою оцінки ступеня тяжкості подразнення шкіри, як це пропонується в Настанові FDA для промисловості – Тест на подразнення шкіри та сенсibiliзацію генеричних засобів у формі трансдермальних терапевтичних систем.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Медичний огляд • Життєво важливі показники • Клінічні лабораторні аналізи: тест для визначення вагітності у сечі проводили для кожної пацієнтки репродуктивного віку місцево під час кожного візиту в рамках дослідження та в кінці періоду спостереження. • Небажані явища • Прихильність пацієнта до терапії • Тривалість спостереження та експозиції <p>Комплаєнтність</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Безпека Для оцінки ступеня тяжкості подразнення шкіри були складені зведені таблиці, а дані представлені після кожного візиту, у яких повідомлялося про абсолютну частоту та відсоток пацієнтів з будь-якими ознаками подразнення, а також за типом подразнення, типом нігтя та віковою групою. Надається перелік нігтів або подразнення прилеглої шкіри. Надано додатковий аналіз частоти подразнення шкіри. Надано резюме кількості та відсоткової частки пацієнтів (а також кількості та відсоткової частки подій) з НЯ, що виникли при лікуванні, НЯ, пов'язаними із прийомом досліджуваного препарату, тяжкими НЯ, а також серйозними НЯ. НЯ, пов'язані із прийомом препарату, – це НЯ, які мають причинно-наслідковий зв'язок із прийомом досліджуваного препарату як «ймовірний», «можливий» чи «малоймовірний».</p> <p>Ефективність Всі аналізи ефективності проводили в ІТТ-популяції загалом та за підгрупами пацієнтів, якщо застосовано. Аналізи повторювали в популяції за протоколом для визначення ключових параметрів ефективності, таких як частота повного одужання та частота позитивної відповіді на лікування, і розглядалися як допоміжні. Абсолютні та відносні показники пацієнтів, пов'язані із параметрами ефективності, надаються при (методом Клоппера – Пірсона) точному 95%-ому довірчому інтервалі. Час до повного одужання та до досягнення позитивної відповіді на лікування представлені графічно методом Каплана-Мейера. Зведені статистичні дані наводяться як квартилі (а саме, 25%-50%-75%) при 95%-му довірчому інтервалі. Що стосується частоти повного одужання в будь-який час дослідження, одновибірковий критерій використовувався для перевірки нульової гіпотези частоти повного одужання, що дорівнює 2%, проти альтернативної гіпотези частоти повного одужання > 2%. Статистична значущість була встановлена при односторонньому р-значенні 5%.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У загальній популяції для оцінки безпеки середній (\pmSD) вік становив $8,55 \pm 4,01$ років (діапазон: 2-16 років); $7,19 \pm 3,12$ років (діапазон: 2-11 років) серед дітей та $14,00 \pm 1,83$ років (діапазон: 12-16 років) серед підлітків. Обидві вікові групи були однаковими за статтю, і всі, крім двох пацієнтів, були пацієнтами європеїдної раси.</p>

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Загалом, 30% пацієнтів у ІТТ-популяції продемонстрували принаймні одне повне одужання під час дослідження (4 дітей [25%] та 2 підлітків [50%]), а відсоток пацієнтів з щонайменше одним повним одужанням під час дослідження був статистично значущим (більше, ніж 2%) при р-значеннях < 0,0001. Жоден з пацієнтів не був повністю вилікуваний під час Візиту 3 (4-й тиждень), а відсоток повністю вилікуваних пацієнтів потім зріс від Візиту 3 (4-й тиждень) до Візиту 5 (24-й тиждень) загалом і в кожній віковій групі.</p> <p>Аналіз в підгрупах був проведений з урахуванням 13 дітей, які лікувались протягом 24 тижнів, та 3 дітей, які отримували лікування протягом 28 тижнів окремо. Єдиним значущим р-значенням одновибіркового критерію було р-значення, пов'язане із подальшою оцінкою дітей, яких лікували протягом 28 тижнів (показник дорівнює 0,50 (95% ДІ = (0,01; 0,99)), р-значення дорівнює 0,0396). Використовуючи LOCF-підхід, єдиним значущим р-значенням було р-значення, пов'язане із значенням, отриманим під час Візиту 5 у дітей, які отримували лікування протягом 24 тижнів (показник дорівнює 0,15 (95% ДІ = (0,02; 0,75)), р-значення дорівнює 0,0270).</p> <p>Загалом, у 35% пацієнтів в ІТТ-популяції відмічалась щонайменше одна позитивна відповідь на лікування під час дослідження у 5 дітей (31,25%) та 2 підлітків (50%). Відсоток пацієнтів з позитивною відповіддю на лікування збільшився від Візиту 3 до Візиту 5 загалом і в кожній віковій групі незалежно від методу заповнення пропущених значень. У половини підлітків, які проходили Візит 6 та Візит 7, відмічалась позитивна відповідь на лікування під час цих візитів. Під час Контрольного візиту у 31,25% та 25% пацієнтів із ІТТ-популяції відмічалась позитивна відповідь на лікування з використанням, відповідно, поширеності та LOCF-підходу. Аналізуючи лише дітей, респондентами були в основному ті, хто отримував лікування протягом 24 тижнів, але відсоток дітей з позитивною відповіддю на лікування, збільшився від Візиту 3 до Контрольного візиту в обох підгрупах дітей (отримували лікування протягом 24 тижнів або 28 тижнів).</p> <p>Загалом, 55% пацієнтів мали принаймні один негативний результат мікроскопії з КОН; 8 дітей (50%) та 3 підлітків (75%). Відсоток пацієнтів з негативним результатом мікроскопії з КОН збільшився від Візиту 3 до Візиту 5 загалом та у дітей. Частота отримання негативних результатів мікроскопії з КОН була вищою у дітей, які отримували лікування протягом 28 тижнів, ніж у дітей, які отримували лікування протягом 24 тижнів.</p> <p>Всі пацієнти мали принаймні один негативний результат посіву на дерматофіти. На Візитах 3, 4 і 5 всі діти показали негативний результат посіву, тоді як під час Контрольного візиту 66,67% дітей показали негативний результат посіву. У підлітків відсоток негативних результатів посіву перевищував 65% під час кожного візиту.</p> <p>Загалом, 55% випадків в ІТТ-популяції показали щонайменше один випадок одужання за результатами мікологічного дослідження під час дослідження: 8 дітей (50%) та 3 підлітка (75%). Частота одужання за результатами мікологічного дослідження збільшилась від Візиту 3 до Візиту 5 загалом від 0,15 до 0,36 і потім до 0,44 під час Контрольного візиту. Застосовуючи LOCF-підхід, результати були подібними.</p> <p>Серед дітей частота одужання за результатами мікологічного дослідження була вищою у дітей, які отримували лікування протягом 24 тижнів під час Візиту 4, і нижчою під час Візиту 5.</p> <p>≤ 10% площі нігтів були уражені під час дослідження у половини пацієнтів: 7 дітей (43,75%) та 3 підлітків (75%). Відсоток пацієнтів з ураженням нігтів ≤ 10% збільшився від Візиту 3 до Візиту 5 загалом і в кожній віковій групі. У дітей</p>
------------------------------------	--

	<p>відсоток ураження нігтів $\leq 10\%$ був вище у пацієнтів, які отримували лікування протягом 28 тижнів, ніж у пацієнтів, які отримували лікування протягом 24 тижнів під час кожного візиту.</p> <p>У тридцяти відсотків пацієнтів в ІТТ-популяції спостерігалось щонайменше одне клінічне одужання під час дослідження: 4 дітей (25%) та 2 підлітків (50%). Відсоток пацієнтів з клінічним одужанням збільшено від Візиту 3 до Візиту 5 загалом і в кожній віковій групі.</p> <p>У тридцяти відсотків пацієнтів в ІТТ-популяції спостерігалось щонайменше одне модифіковане одужання під час дослідження: 4 дітей (25%) та 2 підлітків (50%). Відсоток пацієнтів з модифікованим одужанням збільшився від Візиту 3 до Візиту 5 загалом і в кожній віковій групі. Серед дітей цей показник був вищим у пацієнтів, які отримували лікування протягом 28 тижнів під час Візиту 5 та під час Контрольного візиту, але нижчим під час Візиту 4 порівняно з тими, хто отримував лікування протягом 24 тижнів.</p> <p>У сорока п'яти відсотків пацієнтів в ІТТ-популяції спостерігалась щонайменше одна модифікована позитивна відповідь на лікування під час дослідження: 7 дітей (43.75%) та 2 підлітків (50%). Відсоток пацієнтів з модифікованою позитивною відповіддю на лікування був вищим у дітей, ніж у підлітків під час Візитів 3, 4 і 5. Під час Контрольного візиту у підлітків зафіксований вищий показник.</p> <p>Частоту рецидивів розраховували через 3 місяці після закінчення лікування і тільки для тих пацієнтів, які повністю одужали наприкінці лікування: у одного з трьох вилікуваних пацієнтів спостерігався рецидив (частота = 0,33 в ІТТ-популяції). Частота рецидивів, розрахована для пацієнтів із позитивною відповіддю на лікування наприкінці лікування, була ідентичною.</p> <p>Відсоток повністю вилікуваних пацієнтів становив 30% (25% і 50% у двох вікових групах), а оцінка за методом Каплана-Мейера середнього часу до повного одужання становила $231,67 \pm 11,34$ днів. Відсоткова частка пацієнтів, які досягли позитивної відповіді на лікування, становила 35% (31,25% та 50% у двох вікових групах), а оцінка за методом Каплана-Мейера середнього часу $\pm SD$ до досягнення позитивної відповіді на лікування становила $236,66 \pm 18,58$ днів. Значущої різниці між двома віковими групами у часі до повного одужання або часі до досягнення позитивної відповіді на лікування не спостерігалось.</p> <p>Середня кількість нігтів стоп з клінічними ознаками оніхомікозу з часом зменшувалася в обох вікових групах. Середня площа ураженого нігтя-мішені стоп зменшилася від Візиту 2 до Візиту 5, а середня зміна завжди була негативною. Прихильність до терапії оцінювали наприкінці візиту під час лікування, і більшість пацієнтів (86,67%) повідомляли про помірну або дуже добру прихильність до терапії.</p>
21. Результати безпеки	<p>Первинною кінцевою точкою дослідження була місцева переносимість, яка оцінювалася за шкалою оцінки ступеня тяжкості подразнення шкіри. Трьох (3) дітей (15% пацієнтів під час візиту) мали ознаки подразнення шкіри під час Візиту 3 (4-й тиждень), Візиту 4 (12-й тиждень) та Візиту 5 (24-й тиждень). Під час Контрольного візиту тільки у 1 дитини (6,67%) виявлено подразнення шкіри. Найчастішим проявом було «незначне почервоніння з характерним глянцевою блискучим блиском».</p> <p>Протягом періоду лікування у 3 вказаних вище пацієнтів повідомлялось про 6 випадків подразнення шкіри, що відповідає коефіцієнту захворюваності 0,145% (0,218% у дітей). У підлітків не повідомлялося про подразнення шкіри. За весь період дослідження (включаючи період подальшого спостереження) було зареєстровано 6 випадків подразнення шкіри, що відповідає коефіцієнту</p>

	<p>захворюваності 0,103 ‰ (0,146‰ у дітей). Всі випадки подразнення шкіри спостерігались під час щоденного лікування, що відповідає коефіцієнту захворюваності протягом цього періоду 1,027‰. Після Візиту 3 (4-й тиждень) не повідомлялося про нові випадки подразнення шкіри.</p> <p>15 пацієнтів у популяції для оцінки безпеки (75%) повідомляли про тридцять сім (37) небажаних явищ. Найбільш поширеними НЯ були «інфекції та інвазії», особливо вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів. Майже у всіх пацієнтів ці явища зникли, за винятком 1 дитини, хворої на бешиху, з наслідком «зникнення симптомів/видужання з наслідками», та 1 дитини, хворої на оніхоклаз та 1 підлітка з оніхолізісом з наслідком «без зникнення симптомів/без видужання». Повідомлялося про одне СНЯ, не пов'язане з лікуванням в рамках дослідження; випадок бешихи у дитини. У трьох (3) дітей (15% у популяції для оцінки безпеки) повідомлялось про небажані явища, пов'язані із прийомом препарату, всі 3 випадки були несерйозними подразненнями шкіри. Жоден пацієнт не перервав або не припинив лікування через побічне явище.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У це дослідження включено двадцять (20) пацієнтів; 16 дітей та 4 підлітка. Всі включені пацієнти мали тільки оніхомікоз пальців стоп.</p> <p>Метою цього дослідження було оцінити місцеву переносимість препарату Р-3058, 10% розчин для нігтів, у дітей, хворих на оніхомікоз від легкого до помірного ступеня, а також вивчити його безпеку та ефективність у цій популяції пацієнтів. Попередній профіль безпеки – це профіль безпеки безпечного препарату, який має добру переносимість. Єдиною проблемою безпеки, що може стосуватися препарату Р-3058, 10% розчин для нігтів, є подразнення шкіри, локалізоване на місці аплікації. Ці явища, обмежені періодом, протягом якого препарат наносили щоденно, і які вражали тільки наймолодших пацієнтів, виникали рідко та зникали в усіх випадках. Комплаєнтність та прихильність до терапії були належними, і жодні небажані явища не призвели до припинення або зміни лікування.</p> <p>Щодо ефективності, слід зазначити, що досліджувана популяція була значно меншою, ніж планувалась спочатку (особливо стосовно підлітків), і що у дослідження були включені тільки пацієнти з оніхомікозом нігтів стоп. Таким чином, аналіз пацієнтів, які перебували на лікуванні, представляв деякі обмеження порівняно з тим, що було встановлено спочатку, обмеження, пов'язані з наявністю кількох пацієнтів, які пройшли не повну оцінку результатів клінічних/мікологічних досліджень. Тим не менш, спостерігалися сприятливі результати як за результатами клінічних, так і мікологічних досліджень, включаючи статистично значущу кількість пацієнтів, які повністювилікувалися протягом певного часу під час дослідження.</p> <p>Однак ці результати не завжди повністю зберігалися після досягнення результатів, коли можна було виявити втрату позитивної відповіді. На закінчення слід зазначити, що хоча результати цього дослідження не слід узагальнювати в ширшому масштабі, вони є передумовою для проведення додаткових досліджень препарату Р-3058, 10% розчин для нігтів, за участю дітей, які страждають на оніхомікоз.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p> (підпис) Беспалько О.І. Спеціаліст з реєстрації лікарських засобів</p>