

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. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
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	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, просте сліпе, плацебо-контрольоване дослідження групового порівняння зі збільшенням дози у здорових чоловіків для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики ВАУ 73-6327 після разових пероральних доз. ВАУ 73-6327 / 011696
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	3 21 грудня 2005 року по 12 вересня 2006 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 53 Фактична: 52
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Основна мета: безпека та переносимість ВАУ 736327 у вигляді разової пероральної дози у здорових досліджуваних чоловічої статі. • Вторинна мета: фармакокінетика ВАУ 73-6327 та його метаболітів (дослідницька).

11. Дизайн клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • З одним центром • Рандомізоване • Плацебо-контрольоване • Просте сліпе (односторонньо сліпе) • Ескалація разової дози • Дизайн з паралельними групами
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки європеїдної раси у віці від 18 до 45 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ВAY 73-6327 порошок 50 мг, номер серії: VX023F4, номер розробки: 001 (розчин для перорального застосування) ВAY 73-6327, таблетка 20 мг, номер серії: VY0284S; Номер розробки: 009. Тривалість лікування: приймання разової дози.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Розчин плацебо 30 мл на основі ПЕГ, пероральне приймання. Серійний номер нефасованого препарату: VX01NA4, номер розробки: 001. ВAY 73-6327 таблетка плацебо 20 мг; пероральне приймання. Серійний номер нефасованого препарату: VX0297B, номер розробки: 909.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика</p> <ul style="list-style-type: none"> - Основні параметри: AUC, AUC/D, C_{max}, C_{max}/D, t_{max}, і t_{1/2} для ВAY 73-6327. - Вторинні параметри: AUC_{norm}, AUC(0-t_n), AUC(0-t_n)_{norm}, C_{max,norm}, MRT, CL/f, V_z/f, A_{eur} і CLR для ВAY 73-6327. - Інші параметри: %AUC(t_n-∞), вказує кінцевий.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: основні фізіологічні показники, ЕКГ, лабораторні параметри (гематологія, клінічна хімія, аналіз сечі), скринінг на ліки, небажані явища.</p>
18. Статистичні методи	<p>У цьому попередньому дослідженні демографічні дані та дані про безпеку були описані в зведених таблицях і графіках.</p> <p>Курси «концентрація-час» в плазмі крові, слині і сечі для ВAY 73-6327 були підсумовані з поділом за лікуванням. Для кожної точки вибірки були розраховані наступні статистичні дані: середнє арифметичне, стандартне відхилення і коефіцієнт варіації (CV), геометричне середнє, геометричне стандартне відхилення (повторно перетворене стандартне відхилення логарифмів) та CV, мінімальне, медіанне, максимальне значення, і кількість вимірювань.</p>

	<p>Середні значення в будь-який час розраховувалися тільки в тому випадку, якщо принаймні 2/3 індивідуальних даних були оцінені, і були вище нижньої межі кількісної оцінки (LLOQ). Для розрахунку середнього значення точка даних нижче LLOQ була замінена на половину цієї межі.</p> <p>У таблицях, що показують середні значення, де значення нижче LLOQ були включені в розрахунок середніх значень, ці середні значення були відзначені.</p> <p>Графік залежності індивідуальної та середньої концентрації в плазмі від часу будували за дозами з використанням як лінійної, так і напівлогарифмічної шкали.</p> <p>Кількість препарату, що виділяється з сечею, було графічно проілюстровано з поділом за лікуванням для кожного інтервалу відбору зразків.</p> <p>Фармакокінетичні характеристики (без t_{max}) були узагальнені за статистикою, згаданою вище. t_{max} було описано з використанням мінімуму, максимуму та медіани, а також підрахунку частоти.</p> <p>Параметри фармакокінетики характеристик AUC_{norm}, AUC/D, C_{max}, $norm$, C_{max}/D і CL/f були проаналізовані з урахуванням логарифмічно нормального розподіленних даних. Для дослідження пропорційності дозі без будь-яких припущень про форму взаємозв'язку між дозою і цими фармакокінетичними характеристиками, аналіз ANOVA (включаючи фактор «лікування») був виконаний на логарифмічно перетворених значеннях AUC_{norm}, AUC/D, C_{max}, $norm$, C_{max}/D і CL/f з рівнем значущості $\alpha = 0,05$.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>53 здорових чоловіків (середній вік 30,0 років, діапазон 20-45 років) були включені в дослідження і рандомізовані в 1 з груп лікування. 1 учасник вибув з дослідження до приймання будь-якого досліджуваного препарату через небажане явище. Всі інші 52 учасники завершили дослідження. Всі 52 учасники, які одержували досліджуваний препарат, підходили для аналізу фармакокінетики і безпеки.</p>

<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Резюме фармакокінетики:</u></p> <p><u>Розчин:</u> після введення рідкої форми препарату концентрація в плазмі крові підвищувалася швидко, з t_{max} від 0,75 до 1,5 год. для всіх учасників. На етапі збільшення дози перорального розчину все криві залежності концентрації в плазмі від часу були паралельні одна одній. Варіабельність параметрів РК зменшувалася зі збільшенням доз (від помірної при 5 мг до низької при 80 мг). Відносини AUC і C_{max} мали тенденцію збільшуватися більш ніж пропорційно дозі зі збільшенням доз при порівнянні кроку дози 5 мг і 80 мг). Загальний статистичний аналіз показав, що AUC_{norm} і $C_{max, norm}$ збільшуються в 1,75 і 1,86 рази, відповідно, при порівнянні розчину 5 мг з розчином 80 мг, що вказує на перевищуючу пропорційну дозі фармакокінетику при збільшенні доз.</p> <p><u>Таблетки:</u> після прийому таблеток концентрація в плазмі також швидко зростала (порівняно з пероральним розчином); проте спостерігалася більш висока варіабельність (t_{max} від 1,0 до 2,5 год) через часовий лаг. Фармакокінетична поведінка пероральної таблетованої форми в дозі 80 мг була порівняна з пероральним розчином з еквівалентною експозицією (AUC, C_{max}, $t_{1/2}$ і t_{max}) з аналогічною варіабельністю. Невеликі кількості BAY 73-6327 з'являлися в слині, і збільшувалися в залежності від дози при порівнянні доз 80 мг і 120 мг, що вводяться в вигляді таблеток. Фармакокінетика BAY 73-6327 перебувала в прогнозованому діапазоні з тенденцією до непропорційного збільшення зі збільшенням доз, і демонструвала помірну або низьку варіабельність між учасниками. Середній період напіввиведення з плазми коливався від 7,5 до 11,4 год. Непропорційне збільшення експозиції, як правило, тривало при прийманні таблетки в дозі 120 мг. Експозиція збільшилася в 1,26 рази (AUC_{norm}) і 1,12 рази ($C_{max, norm}$) при порівнянні таблетки 120 мг з таблеткою 80 мг.</p>
------------------------------------	--

Таблиця 2-2: Фармакокінетичні параметри ВАУ 73-5327 в плазмі крові після разового перорального приймання ВАУ 73-6327, розчину 5,10, 20, 40 і 80 мг і таблеток 80 і 120 мг (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n = 40)					
Параметр	Од.	Розчин 5 мг n=6	Розчин 10 мг n=5	Розчин 20 мг n=6	Розчин 40 мг n=6
AUC	мкг*год/л	164.2/52.8 (92.22-307.8)	408.3/38.0 (252.9-569.6)	880.6/23.1 (659.1-1277)	2089/17.2 (1732-2789)
AUCnorm	кг*год/л	2.917/52.1 (1.361-4.754)	3.090/33.0 (2.090-4.284)	3.035/30.5 (3.195-7.123)	3.988/19.0 (3.000-5.359)
AUC/D	год/л	0.03279/52.9 (0.01839- 0.00174)	0.04053/38.0 (0.02518- 0.05030)	0.04425/23.1 (0.03294- 0.06300)	0.05216/17.1 (0.04330- 0.06900)
AUC(0-tn)	мкг*год/л	161.5/54.2 (80.44-306.7)	404.0/37.8 (249.8-563.6)	882.1/23.1 (656.7-1273)	2052/18.8 (1653-2705)
AUCnorm(0-tn)	кг*год/л	2.809/53.6 (1.320-4.736)	3.004/33.4 (2.064-4.239)	3.615/30.0 (3.184-7.102)	3.917/19.9 (3.053-5.313)
Cmax	мкг/л	42.25/51.7 (23.27-87.45)	111.0/27.0 (85.19-151.9)	229.4/21.0 (103.2-283.8)	607.9/26.6 (421.8-847.9)
Cmax,norm	кг/л	0.7504/44.1 (0.4681-1.351)	0.8462/27.0 (0.6902-1.142)	1.018/22.7 (0.7910-1.495)	1.161/10.4 (0.9491-1.402)
Cmax/D	л/л	0.008435/51.8 (0.004642- 0.01754)	0.01107/20.9 (0.008482- 0.01503)	0.01145/21.6 (0.008155- 0.01418)	0.01518/20.6 (0.01055- 0.02118)
t1/2	год	7.496-41.7 (4.655-14.44)	11.02/17.7 (9.700-14.98)	8.396/21.2 (6.719-10.43)	11.42/67.8 (6.407-36.18)
MRT	год	6.607/13.6 (5.863-8.424)	7.030/22.2 (5.225-9.503)	6.896/16.6 (5.532-8.442)	8.090/53.2 (5.247-19.76)
Vz/f	л	329.8/85.5 (158.0-1133)	392.5/32.4 (275.5-570.5)	273.8/23.0 (202.2-302.7)	315.7/75.2 (181.2-1154)
CL/f	л/год	30.49/52.9 (10.20-54.37)	24.68/38.0 (17.74-39.72)	22.60/23.1 (15.72-30.30)	19.17/17.1 (14.37-23.10)
Tmax ^a	год	1.000 (1.000-1.000)	1.00D (1.000-1.500)	1.000 (0.7500-1.000)	1.000 (0.7500-1.500)
Продовження таблиці					
Таблиця 2-2 (продовження): Фармакокінетичні параметри ВАУ 73-5327 в плазмі крові після разового перорального приймання ВАУ 73-6327, розчину 5,10, 20, 40 і 80 мг і таблеток 80 і 120 мг (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n = 40)					
Параметр	Од.	Розчин 80 мг n=5	Таблетки 80 мг n=6	Таблетки 120 мг n=6	
AUC	мкг*год/л	5367/20.5 (3667-7128)	5450/27.4 (4282-8908)	10040/24.1 (7109-12400)	
AUCnorm	кг*год/л	5.102/27.7 (3.664-6.493)	5.600/25.4 (4.337-8.908)	7.059/28.3 (5.002-10.91)	
AUC/D	год/л	0.06700/29.4 (0.04580-0.08894)	0.06813/27.4 (0.05353-0.1113)	0.08305/24.1 (0.05974-0.1038)	
AUC(0-tn)	мкг*год/л	5340/30.0 (3598-7117)	5420/27.3 (4272-8902)	10030/24.1 (7107-12450)	
AUCnorm(0-tn)	кг*год/л	5.077/28.3 (3.595-6.483)	5.569/25.4 (4.330-8.902)	7.052/28.2 (5.053-10.89)	
Cmax	мкг/л	1470/26.3 (1003-1903)	1528/10.2 (1356-1777)	2498/31.6 (1420-3495)	
Cmax,norm	кг/л	1.397/23.0 (1.003-1.734)	1.570/5.1 (1.484-1.694)	1.757/31.8 (1.093-2.554)	
Cmax/D	л/л	0.01835/26.2 (0.01253-0.02375)	0.01911/10.2 (0.01695-0.02221)	0.02082/31.6 (0.01188-0.02912)	
t1/2	год	9.320/29.3 (7.296-15.15)	10.91/49.0 (7.778-25.77)	9.863/44.8 (5.135-15.04)	
Tmax ^a	год	1.000 (0.7500-1.500)	1.000 (1.000-2.500)	1.250 (1.000-2.500)	
MRT	год	8.108/27.9 (5.474-11.80)	6.830/26.4 (5.142-9.753)	6.659/17.1 (4.954-7.751)	
Vz/f	л	200.8/55.2 (133.1-477.2)	231.0/56.2 (100.8-486.3)	170.1/41.2 (100.4-310.5)	
CL/f	л/год	14.92/29.4 (11.24-21.83)	14.68/27.4 (8.981-18.68)	11.95/24.1 (9.632-10.74)	
Aeur ^b	%	0.2705/0.07343 (0.1769-0.3514)	0.2758/0.03574 (0.2334-0.3299)	0.3417/0.06589 (0.2789-0.4190)	
Aeur ^c	мкг	210.7/58.84 (141.7-281.4)	220.0/28.00 (186.7-203.9)	410.0/79.07 (334.6-502.8)	
CL _R (0-4)	л/год	0.03726/27.0 (0.02642-0.05252)	0.03926/43.8 (0.01925-0.05029)	0.04114/9.8 (0.03627-0.04008)	
CL _R (4-8)	л/год	0.04544/62.4 (0.02782-0.1095)	0.04061/47.3 (0.01891-0.06777)	0.02997/91.2 (0.006151-0.04328)	
CL _R (8-12)	л/год	0.04605/11.3 (0.04025-0.05231)	0.04195/49.1 (0.01908-0.07134)	0.05189/27.6 (0.03307-0.07335)	
CL _R (12-24)	л/год	0.03222/13.9 (0.02791-0.03911)	0.02695/30.8 (0.01973-0.04507)	0.03301/27.8 (0.02250-0.04459)	
CL _R (24-48)	л/год	0.04233/8.7 (0.03878-0.04727)	0.03443/10.8 (0.02831-0.03947)	0.03911/61.4 (0.01890-0.07784)	
CL _R (48-72)	л/год	0.04849/33.1 (0.03371-0.06218) ^b	0.02648/37.8 (0.02045-0.03428) ^c	0.03990/38.7 (0.02840-0.05951)	
^a Медіана (діапазон)					
^b n=3					
^c n=2					
Джерело: від Таблиці 14.4/2 по Таблицю 14.4/3.1					
21. Результати безпеки		Резюме безпеки: Серйозних небажаних явищ не було.			

13 пацієнтів зазнали 17 небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (таблиця 2-1). Всі небажані явища були помірної тяжкості, і зникли до кінця періоду спостереження.

Кількість пацієнтів, у яких виникли небажані явища в зв'язку з лікуванням, становила 2 з 12 пацієнтів після прийому плацебо, жодного пацієнта після прийому розчину 5 мг, 1 з 5 після розчину 10 мг, 1 з 6 після розчину 20 мг, 3 з 6 після розчину 40 мг, 3 з 5 після розчину 80 мг, 2 з 6 після прийому таблетки 80 мг, і 1 з 6 після лікування таблеткою 120 мг.

Кількість пацієнтів, у яких виникли пов'язані з лікуванням небажані явища, становило 1 з тих, що отримували плацебо, 3 з тих, що отримували розчин ВАУ 73-6327 80 мг, і 2 пацієнта з тих, що отримували ВАУ 73-6327 80 мг у вигляді таблеток.

Найбільш частими побічними ефектами були ринофарингіт (застида) у 6 учасників (5 на активній речовині, 1 на плацебо; всі вважалися не пов'язаними з досліджуваним препаратом) і діарея (рідке/м'яке випорожнення) у 5 учасників (4 на активній речовині, 1 на плацебо; всі вважалися не пов'язаними з досліджуваним препаратом).

Викликані лікуванням лабораторні відхилення > 1,5 ВМН спостерігалися у 7 учасників: рівень ГЛДГ був змінений в 3 випадках (максимум 2,20 x ВМН), креатинінази (максимум 2,43 x ВМН) - в 3 випадках, і ліпази (максимум 1,92 x ВМН) - в 1 випадку.

Всі відхилення лабораторних значень вище ВМН були незначними, минуцими, не мали клінічного значення, і повернулися до нормальних або майже нормальних рівнів в кінці періоду спостереження. Не було виявлено значимих лабораторних відхилень, що виникли в результаті лікування, нижче нижньої межі норми (НМН) (таблиця 14.3.4 / 2.2). Сигналу про зміни лабораторних параметрів, викликані лікарськими засобами, не надходило. Основні фізіологічні показники, такі як частота серцевих скорочень і артеріальний тиск, і інші дані ЕКГ, включаючи аналіз QTc, не виявили будь-яких несподіваних або небажаних ефектів, пов'язаних з ВАУ 73-6327.

Таблиця 2-1: Учасники з небажаними явищами, що виникають під час лікування, включаючи ідентифікатор учасника, відношення до досліджуваного препарату і найгіршу ступінь тяжкості (учасники підходять для аналізу безпеки; n = 52)				
Переважний термін основного СОК MedDRA	Плацебо n=12	Розчин 5 мг n=6	10 мг n=5	20 мг n=6
Кількість учасників з будь-якими НЯ ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКТ Дискомфорт у животі Діарея Здуття кишківника Нудота ІНФЕКЦІЇ ТА ІНВАЗІЇ Назофарингіт ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ Головний біль ПОРУШЕННЯ З БОКУ НИРОК І СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ Імперативні позиви до сечовипускання	2 (17%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (17%)
Переважний термін основного СОК MedDRA	40 мг n=6	Розчин 80 мг n=5	80 мг n=6	Таблетки 120 мг n=6
Кількість учасників з будь-якими НЯ ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКТ Дискомфорт у животі Діарея Здуття кишківника Нудота ІНФЕКЦІЇ ТА ІНВАЗІЇ Назофарингіт ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ Головний біль ПОРУШЕННЯ З БОКУ НИРОК І СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ Імперативні позиви до сечовипускання	3 (50%)	3 (60%)	2 (33%)	1 (17%)
22. Висновок (заключення)	<p>У цьому рандомізованому, простому сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні разової дози з її ескалацією в паралельних групах вивчали безпеку, переносимість та фармакокінетика ВАУ 73-6327 в першому випробуванні на людях після одноразових пероральних доз 5, 10, 20, 40 і 80 мг у вигляді розчину, і 80 і 120 мг у вигляді таблеток.</p> <p>У плазмі крові фармакокінетична поведінка таблеток для перорального прийому в дозі 80 мг була порівняна з поведінкою перорального розчину з еквівалентною експозицією (AUC, C_{max}, t_{1/2} і t_{max}) з аналогічною варіабельністю. ВАУ73-6327 швидко абсорбувався після перорального прийому розчину і таблеток. Концентрації в плазмі крові знижувалися двофазним чином, з кінцевим періодом напіввиведення приблизно від 7,5 до 11 годин. Варіабельність ФК між учасниками була помірною з тенденцією до зниження при більш високих дозах. AUC_{norm} і C_{max, norm} збільшуються в 1,75 і 1,86 рази відповідно при порівнянні розчину 5 мг з розчином 80 мг, що вказує на фармакокінетику, що перевищує пропорційну дозі при збільшенні доз.</p>			

Надмірне збільшення експозиції, як правило, тривало з таблеткою 120 мг. Експозиція збільшилася в 1,26 рази (AUC_{norm}) і 1,12 ($Stax_{norm}$) при порівнянні таблетки 120 мг з таблеткою 80 мг.

Після прийому таблетки 80 і 120 мг експозиція в слині (AUC і $Stax$) була значно нижче, ніж відповідна експозиція в плазмі крові. Експозиція в слині також мала вищу варіабельність у порівнянні з такою в плазмі крові. У сечі екскреція ВАУ 73-6327 в цілому була низькою. Виведення з сечею незміненого ВАУ 73-6327 показало, що ВАУ 73-6327 виводиться переважно не нирковими шляхами.

Ніяких серйозних побічних ефектів не спостерігалось. 13 пацієнтів зазнали 17 небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (таблиця 2-1). Всі небажані явища були помірної тяжкості, і зникли до кінця періоду спостереження. Кількість пацієнтів, у яких виникли небажані явища в зв'язку з лікуванням, становила 2 з 12 пацієнтів після прийому плацебо, жодного пацієнта після прийому розчину 5 мг, 1 з 5 після розчину 10 мг, 1 з 6 після розчину 20 мг, 3 з 6 після розчину 40 мг, 3 з 5 після розчину 80 мг, 2 з 6 після прийому таблетки 80 мг, і 1 з 6 після лікування таблеткою 120 мг.

Найбільш частими побічними ефектами були ринофарингіт (застуда) у 6 учасників (5 на активній речовині, 1 на плацебо; всі вважалися не пов'язаними з досліджуванним препаратом) і діарея (рідке/м'яке випорожнення) у 5 учасників (4 на активній речовині, 1 на плацебо; всі вважалися не пов'язаними з досліджуванним препаратом).

Виникнення діареї (рідке/м'яке випорожнення) у 5 з 52 пацієнтів є незвичайним.

Ці явища можуть бути пов'язані з кількістю допоміжних речовин досліджуваного лікарського засобу в розчині, що підтверджується 1 випадком, що стався з плацебо, і 3 випадками з активним лікарським засобом (розчин 80 мг); однак у 1 пацієнта, який одержував 80 мг у вигляді таблеток, також було рідке/м'яке випорожнення, але в групі таблеток по 120 мг не спостерігалось ніяких шлунково-кишкових симптомів. Крім того, потенційною причиною явища можуть бути інші подібні дієтичні фактори.

Свідчень зміни лабораторних показників, викликаних лікарськими засобами, не було. Зокрема, не було виявлено сигналів про токсичність для печінки за результатами аналізу відхилень ферментів печінки. Основні фізіологічні показники, такі як частота серцевих скорочень і артеріальний тиск, і інші дані ЕКГ, включаючи аналіз QTc, не виявили будь-яких несподіваних або небажаних ефектів, пов'язаних з ВАУ 73-6327. Застосування разової дози ВАУ 73-6327 в дозах 5, 10, 20, 40 і 80 мг у вигляді розчину, і 80 і 120 мг у вигляді таблеток було безпечним і добре переносилося.

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
(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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превиміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
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	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження відносної біодоступності для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики ВАУ 73-6327 після прийому разових пероральних доз 5 мг і 20 мг в таблетках в порівнянні з 20 мг розчину 0,2%, а також для вивчення впливу їжі з високим вмістом жиру і калорій на таблетки 20 мг ВАУ 73-6327 у 12 здорових чоловіків в рандомізованому 4-факторному перехресному дизайні з відкритою етикеткою. (ВАУ 73-63 / 011697)
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 20 квітня 2006 року по 02 червня 2006 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12 Фактична: 11

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • дослідити відносну біодоступність 5 мг та 20 мг таблеток ВАУ 73-6327 після разових пероральних доз порівняно з пероральним розчином 20 мг • оцінити вплив споживання їжі (з високим вмістом жиру, високою калорійністю) на біодоступність таблетки 20 мг • дослідити безпеку та переносимість цих лікарських засобів
11. Дизайн клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Рандомізований • Не сліпий • З одним центром • 4-факторний перехресний • Не контрольований плацебо
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки (віком від 18 до 45 років), індекс маси тіла в межах від 18 до 30 кг/м ²
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ВАУ 73-6327 РОЗЧИН 0.2% 25Г 001 ПЕРОРАЛЬНИЙ, номер розробки: 001 ПЕРОРАЛЬНИЙ, пероральне застосування 20 мг у вигляді розчину (натщесерце), Номер серії: VX023F4</p> <p>ВАУ 73-6327 ТАБЛЕТКА 5 МГ 008 ВКРИТА ОБОЛОНКОЮ, номер розробки: 008 ПЕРОРАЛЬНИЙ, пероральне застосування таблетки 5 мг (натщесерце), Номер серії: VX0284R.</p> <p>ВАУ 73-6327 ТАБЛЕТКА 20 МГ 009 ВКРИТА ОБОЛОНКОЮ, номер розробки: 009 ПЕРОРАЛЬНИЙ, пероральне застосування таблетки 20 мг (натщесерце і після вживання їжі), Номер серії: VX0284S.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Фармакодинаміка: Не застосовується • Фармакокінетика: Основні параметри: AUC/D, C_{max}/D для ВАУ 73-6327 і f_{rel} (розчин ВАУ 73-6327 у якості еталона) Вторинні параметри: AUC, AUC_{norm}, C_{max}, C_{max, norm}, t_{max}, t_{1/2}, MRT, AUC(0-t_n) Інші параметри: AUC(t_n-∞), CL/f, вказує кінцевий
17. Критерії оцінки безпеки	Частота відхилень від норми при вимірах об'єктивної переносимості: основні фізіологічні показники, результати ЕКГ, лабораторні дані і виникнення небажаних явищ

	після приймання препарату.
18. Статистичні методи	<p>У цьому попередньому дослідженні демографічні дані та дані про безпеку були описані в зведених таблицях та графіках.</p> <p>Курси «концентрація-час» в плазмі, слині і сечі для ВАУ 73-6327 були підсумовані з поділом за лікуванням. Для кожної точки вибірки були розраховані наступні статистичні дані: середнє арифметичне, стандартне відхилення і коефіцієнт варіації (CV), геометричне середнє, геометричне стандартне відхилення (повторно перетворене стандартне відхилення логарифмів) та CV, мінімум, медіана, максимальне значення, і кількість вимірювань.</p> <p>Середні значення в будь-який час розраховувалися тільки в тому випадку, якщо принаймні 2/3 індивідуальних даних були оцінені, і були вище нижньої межі кількісної оцінки (LLOQ). Для розрахунку середнього значення точка даних нижче LLOQ була замінена на половину цієї межі.</p> <p>У таблицях, що показують середні значення, де значення нижче LLOQ були включені в розрахунок середніх значень, ці середні значення були відзначені.</p> <p>Графік залежності індивідуальної та середньої концентрації в плазмі від часу будували за дозами з використанням як лінійної, так і напівлогарифмічної шкали.</p> <p>Фармакокінетичні характеристики (без t_{max}) були узагальнені за статистикою, згаданою вище. t_{max} було описано з використанням мінімуму, максимуму та медіани, а також підрахунку частоти. Параметри фармакокінетики характеристик AUC/D і C_{max}/D були проаналізовані з урахуванням логарифмічно нормального розподіленних даних.</p> <p>Логарифми цих характеристик були проаналізовані з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA), включаючи послідовність, ефекти учасника (послідовність), періоду і лікування. На основі цих аналізів точкові оцінки (LS-Means) і дослідні 90% довірчі інтервали для AUC/D і C_{max}/D для відношень 20 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце, 20 мг таблетки після їжі/20 мг таблетки натщесерце, 5 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце, і 5 мг таблетки натщесерце/20 мг таблетки натщесерце розраховували повторним перетворенням логарифмічних даних з використанням інтраіндивідуального стандартного відхилення ANOVA.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	11 учасників (усі чоловіки; середній вік 32,6 роки, від 25 до 44 років)

20. Результати ефективності

Фармакокінетика:
Резюме фармакокінетичних параметрів BAY 736327 наведене в таблиці 2-2.

Таблиця 2-2: Фармакокінетичні параметри BAY 73-6327 в плазмі крові після разового перорального прийому 20 мг розчину BAY 73-6327 (натщесерце), таблетки 5 мг (натщесерце) і таблетки 20 мг (після їжі і натщесерце) (середнє геометричне % CV (діапазон), всі учасники придатні для аналізу ФК, n = 11)

Параметр	Одиниці	20 мг розчин натщесерце (n=11)	5 мг таблетки натщесерце (n=11)	20 мг таблетки натщесерце	20 мг таблетки після їжі (n=11)
AUC	мкг*год/л	966.6/46.0 (493.4-2200)	209.2/40.8 (114.9-433.1)	949.0/43.6 (542.8-2246)	934.6/38.0 (513.2-1962)
AUCnorm	кг*год/л	3.833/38.2 (2.210-8.351)	3.325/35.6 (2.051-6.583)	3.772/38.6 (2.413-8.537)	3.715/35.7 (2.001-7.457)
AUC/D	год/л	0.04822/46.0 (0.02464 0.1099)	0.04183/40.8 (0.02297 0.08662)	0.04745/43.6 (0.02714 0.1123)	0.04673/38.0 (0.02566 0.09812)
AUC(0-tn)	мкг*год/л	960.7/46.3 (490.2-2198)	207.3/40.9 (113.6-430.5)	945.5/43.7 (537.3-2244)	929.6/38.2 (509.2-1957)
AUCnorm(0-tn)	кг*год/л	3.810/38.5 (2.204-8.343)	3.296/35.6 (2.038-6.543)	3.758/38.6 (2.407-8.526)	3.694/35.9 (1.986-7.437)
Cmax	мкг/л	208.7/41.6 (116.2-437.1)	48.87/36.3 (26.66-71.20)	241.9/43.3 (97.95-463.7)	186.7/47.2 (90.31-331.0)
Cmax,norm	кг/л	0.8274/35.1 (0.5259-1.659)	0.7770/30.0 (0.5155-1.239)	0.9615/33.4 (0.5877-1.762)	0.7421/49.9 (0.3612-1.311)
Cmax/D	л/л	0.01041/41.6 (0.005800 0.02183)	0.009774/36.3 (0.01424)	0.01210/43.3 (0.004897 0.02319)	0.009336/47.2 (0.004515 0.01655)
t1/2	год	8.071/36.8 (5.049-16.16)	7.561/44.6 (4.601-19.38)	7.502/34.3 (4.448-15.45)	7.842/35.9 (4.874-13.73)
MRT	год	7.830/14.5 (6.811-10.97)	7.156/21.1 (5.489-10.23)	6.928/13.8 (5.913-8.206)	8.885/31.4 (5.156-14.96)
Tmax*	год	1.000 (0.7500-1.500)	1.500 (1.000-4.000)	1.500 (1.000-3.000)	4.000 (1.000-12.00)

* медіана (діапазон)

Джерело: Таблиця 14.4/2, Таблиця 14.4/3 і Таблиця 14.4/4

Таблиця 2-3 підсумовує точкові оцінки (LS-means) і відповідні 90% довірчі інтервали для AUC/D і Cmax/D для відношень: 20 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце, 20 мг таблетки після їжі/20 мг таблетки натщесерце, 5 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце, і 5 мг таблетки натщесерце/20 мг таблетки натщесерце.

При порівнянні застосування 20 мг BAY 73-6327 або у вигляді таблетки, або у вигляді розчину натщесерце, спостерігалася аналогічна AUC/D, а 90% довірчий інтервал знаходився в діапазоні від 92,38% до 105,45%, що вказує на біоеквівалентність по відношенню до AUC. Що стосується Cmax/D, розрахункове відношення становило 114,97%, що вказує на більш високі значення для таблетки, але 100% було включено в 90% довірчий інтервал, який варіювався від 97,23% до 135,94%.

Порівнюючи застосування таблетки 20 мг натщесерце або після їжі, знову спостерігали аналогічну AUC/D, а 90% довірчий інтервал знаходився в діапазоні від 91,56% до 104,52%. Що стосується Cmax/D, розрахункове відношення становило 76,40%, показуючи нижчі пікові значення в стані ситості (90% довірчий інтервал: від 64,61% до 90,33%).

При порівнянні застосування таблеток 5 мг і 20 мг натщесерце, AUC/D (відношення LS-means: 87,30%, 90% довірчий інтервал: від 81,71% до 93,27%) і Cmax/D (відношення LS-means: 81,46%, 90% довірчий інтервал: від 68,90% до 96,32%) були меншими після прийому таблетки 5 мг, що вказує на збільшення AUC і Cmax, що перевищує пропорційне дозі, зі збільшенням дози.

Таблиця 2-3: Точкові оцінки (LS-means) і відповідні 90% довірчі інтервали для AUC/D і Cmax/D для відношень: 20 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце, 20 мг таблетки після їжі/20 мг таблетки натщесерце, 5 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце, і 5 мг таблетки натщесерце/20 мг таблетки натщесерце (всі учасники придатні для аналізу ФК, n = 11)

Відношення	Параметр	Розрахункове відношення (%)	90% довірчий інтервал (%)
20 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце	AUC/D	98.70	[92.38 ; 105.45]
	Cmax/D	114.97	[97.23 ; 135.94]
20 мг таблетки після їжі/20 мг таблетки натщесерце	AUC/D	97.82	[91.56 ; 104.52]
	Cmax/D	76.40	[64.61 ; 90.33]
5 мг таблетки натщесерце/20 мг розчину 0,2% натщесерце	AUC/D	86.16	[80.64 ; 92.05]
	Cmax/D	93.66	[79.21 ; 110.74]
5 мг таблетки натщесерце/20 мг таблетки натщесерце	AUC/D	87.30	[81.71 ; 93.27]
	Cmax/D	81.46	[68.90 ; 96.32]

Джерело: Таблиця 14.4 / 5

21. Результати безпеки

У це дослідження було включено в цілому 11 учасників, і всі учасники завершили його. В цілому про 15 небажаних явищ, що виникли при лікуванні, повідомили 8 з 11 учасників. Серйозних небажаних явищ не було, все явища були помірної тяжкості, і зникли протягом курсу дослідження. Причинний зв'язок із застосуванням ВАУ 736327 передбачався тільки для 3 явищ (двічі головний біль, і один раз печія), які відбулися в тісному зв'язку з введенням ліків, але які також можуть бути пов'язані з іншими причинами під час дослідження. Частота небажаних явищ, що виникають при лікуванні, представлена в таблиці 2-1.

Не повідомлялося про клінічно значущі зміни лабораторних показників, основних фізіологічних показників або даних ЕКГ, специфічних для препарату, для яких передбачається наявність причинного зв'язку з прийомом досліджуваного препарату.

Таблиця 2-1: Кількість учасників з небажаними явищами, що виникають при лікуванні (всі учасники придатні для аналізу безпеки, n = 11)				
Переважаючий термін основного СОК MedDRA	20 мг розчин натщесерце (n=11)	5 мг таблетки натщесерце (n=11)	20 мг таблетки натщесерце (n=11)	20 мг таблетки після їжі (n=11)
Кількість учасників з будь-якими НЯ	^b 4 (36%)	4 (36%)	^a 4 (36%)	3 (27%)
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКТ				
Діарея		1 (9%)		1 (9%)
Диспепсія	^a 1 (9%)			
Нудота		1 (9%)		
Бльовота		1 (9%)		
УСКЛАДНЕННЯ ЗАГАЛЬНОГО ХАРАКТЕРУ І РЕАКЦІЇ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ				
Реакція в місці проколу судини		1 (9%)		
ИНФЕКЦІЇ ТА ИНВАЗІЇ				
Назофарингіт				1 (9%)
ПОРУШЕННЯ З БОКУ СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВОЇ ТА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ				
Біль в спині		1 (9%)		
М'язова скутість	1 (9%)		1 (9%)	
ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ				
Запаморочення	1 (9%)			1 (9%)
Головний біль	^a 1 (9%)	2 (18%)	^a 3 (27%)	1 (9%)
Парестезія	1 (9%)			
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ І ПІДСКІРНОЇ ТКАНИНИ				
Пухир			1 (9%)	
^a Включає явище, яке було оцінено як пов'язане з прийомом досліджуваного препарату. ^b Включає 2 явища, які були оцінені як пов'язані з прийомом досліджуваного препарату.. Джерело: Таблиця 14.3.1/2				

22. Висновок (заключення)

- Разові дози до 20 мг ВАУ 73-6327 безпечні і добре переносяться здоровими учасниками чоловічої статі, які отримували таблетки або розчин.
- Біодоступність 20 мг таблетки ВАУ 73-6327 гарна в порівнянні з 0,2% розчином натщесерце щодо AUC/D (відношення LS-mean [таблетка / розчин]: 98,70%, довірчий інтервал 90% для відношення: від 92,38 % до 105,45%), Cmax/D (відношення LS-mean [таблетка / розчин]: 114,97%, 90% довірчий інтервал: від 97,23% до 135,94%) і медіана tmax (1 година [розчин] в порівнянні з 1,5 години [таблетка]).
- Застосування таблетки 20 мг ВАУ 73-6327 в стані ситості призводить до зниження швидкості абсорбції (середнє tmax: 1,5 порівняно з 4 годинами і більш низька Cmax/D (відношення LS-mean [після їжі/натщесерце]: 76,40%, 90% довірчий інтервал: від 64,61% до 90,33%), але еквівалентна AUC/D (відношення LS-mean [після їжі/натщесерце]: 97,82%, довірчий інтервал 90%: від 91,56% до 104,52%), що вказує на відсутність статистично значущого впливу на ступінь абсорбції при дозі 20 мг.
- Збільшення дози з 5 мг до 20 мг призводить до збільшення, що перевищує пропорційне дозі, для AUC/D (відношення LS-mean [5 мг/20 мг]: 87,30%, довірчий інтервал 90%: від 81,71% до 93,27%) і Cmax/D (відношення LS-mean [5 мг/20 мг]: 81,46%, 90% довірчий інтервал: від 68,90% до 96,32%) при прийманні таблеток натщесерце.

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів

Маковей О.О.

(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

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Превіміс (Prevymis)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	<ul style="list-style-type: none"> • МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу) • Шерінг-Плау Лабо Н.В.
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	Летермовір концентрат для розчину для інфузій, 240 мг
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження збільшення багаторазових доз у здорових чоловіків для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики BAY 73-6327 (BAY 73-6327 / 011698)
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	З 21 серпня 2006 року по 15 січня 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 34 Фактична: 29
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Основна мета: безпека і переносимість BAY 736327 після пероральних доз 40 мг 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу або 80 мг 2 рази на добу у вигляді таблеток протягом 7 днів у 8 (6 на активному препараті в порівнянні з 2 на плацебо) здорових учасників чоловічої статі на першому етапі кожного кроку збільшення дози.

	<ul style="list-style-type: none"> • Вторинна мета: фармакокінетика BAY 73-6327 після багаторазового прийому. У групі учасників досліджували можливий вплив BAY 73-6327 на активність СYP3A з використанням модельного лікарського препарату мідазоламу на другому етапі кроків підвищення дози 2 і 3, як тільки будуть продемонстровані безпека і переносимість відповідних монотерапій.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Одноцентровий • Рандомізований • Плацебо-контрольований (монотерапія); не контрольований плацебо (комбінація з мідазоламом) • Односторонньо сліпий (монотерапія); не сліпий (комбінація з мідазоламом) • З багатократними дозами • Дизайн групового порівняння <p>У цьому одноцентровому рандомізованому дослідженні з груповим порівнянням вивчали безпеку, переносимість та фармакокінетику BAY 73-6327 після пероральних доз 40 мг 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу таблеток протягом 7 днів. Вторинна мета полягала в тому, щоб оцінити можливий вплив BAY 73-6327 на активність СYP3A з використанням модельного препарату мідазоламу. Хоча загальна кількість учасників, які отримували досліджуваний препарат, придатних для аналізу безпеки, становить 32 людини, тільки 31 учасник фактично отримав досліджуваний препарат.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові учасники чоловічої статі і європеїдної раси у віці від 18 до 45 років.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>BAY 73-6327 таблетка 20 мг; 40 мг (2 x таблетка 20 мг) 1 раз на добу; 40 мг (2 x таблетка 20 мг) 2 рази на добу; 80 мг (4 x таблетка 20 мг) 2 рази на добу; пероральний спосіб застосування. Номер серії нефасованого препарату: VX0284S. BAY 73-6327 таблетка плацебо 20 мг; 40 мг плацебо (2 x таблетка 20 мг) 1 раз на добу; 40 мг плацебо (2 x таблетка 20 мг) 2 рази на добу; 80 мг плацебо (4 x таблетка 20 мг) 2 рази на добу; пероральний спосіб застосування. Номер серії нефасованого препарату: VX0297B. Тривалість лікування: 7 днів. Розчин мідазоламу (Domicum®V 5 мг/5 мл, Roche); 1 мг в/в; 2 мг перорально; Застосування в День -1(-1д), День 1 (0д) та День 7 (6д). Номер серії нефасованого препарату: VX02DWU.</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	Не застосовується.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>• Фармакокінетика BAY 73-6327</p> <p>- Основні параметри: День 1 (0д): AUC, AUC/D, AUCnorm (якщо застосовне), AUC(t1-t2), AUCnorm(t1-t2), AUC/D(t1-t2), Cmax, Cmax/D, Cmax,norm, Ct, %AUC(tn-∞), tmax, t1/2, Aeur, CLR. День 7 (6д): AUCт, AUCт/D, AUCт,norm, Cmax, Cmax/D, Cmax,norm, Ct, tmax, t1/2, Aeur, CLR(t1-t2).</p> <p>- Вторинні параметри: День 1 (0д): MRT, PTF, CL/f. День 7 (6д): MRT, PTF, RA1, RA2, RA3, RA4, CLss/f. Додатково, Sreak і Strough були безпосередньо отримані з даних концентрації.</p> <p>Мідазолам</p> <p>- Основні параметри: День -1 (-1д), День 1 (0д) і День 7 (6д): AUC, AUCnorm, AUC/D, Cmax, Cmax/D, Cmax,norm, tmax (тільки пероральне застосування), t1/2, CL, f, fg, fh, Vss.</p> <p>α-гідрокси-мідазолам</p> <p>- Основні параметри: День -1 (-1д), День 1 (0д) і День 7 (6д): AUC(0-tn), Cmax, tmax, t1/2.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінками безпеки були основні фізіологічні показники, показники ЕКГ, лабораторні аналізи (гематологія, клінічна хімія, аналіз сечі), скринінг на ліки, небажані явища.
18. Статистичні методи	У цьому попередньому дослідженні демографічні дані та дані про безпеку були описані в зведених таблицях і на графіках. Курси концентрація-час для BAY 736327 в плазмі крові і сечі, а також для мідазоламу і α-гідрокси-мідазоламу в плазмі крові були підсумовані з поділом за лікуванням. Для кожної точки вибірки були розраховані наступні статистичні дані: середнє арифметичне, стандартне відхилення і коефіцієнт варіації (CV), геометричне середнє, геометричне стандартне відхилення (повторно перетворене стандартне відхилення логарифмів) та CV, мінімальне значення, медіана, максимальне значення і кількість вимірювань. Середні значення в будь-який час розраховувалися тільки в тому випадку, якщо було отримано не менше 2/3 індивідуальних даних, і вони були вище межі кількісної оцінки (LLOQ).

	<p>Для розрахунку середнього значення точка даних нижче LLOQ була замінена на половину цієї межі. У таблицях, що показують середні значення, де значення нижче LLOQ були включені в розрахунок середніх значень, ці середні значення були відзначені.</p> <p>Індивідуальні та середні криві залежності концентрації від часу були побудовані з використанням як лінійної, так і напівлогарифмічної шкали. Кількість препарату, що виділяється з сечею, було графічно проілюстровано з поділом по лікуванню для кожного інтервалу відбору проб. Фармакокінетичні характеристики (виключаючи t_{max}) були узагальнені статистичними даними, зазначеними вище. t_{max} був описаний з використанням мінімуму, максимуму і медіани, а також показника частоти.</p> <p>Фармакокінетичні характеристики були проаналізовані виходячи з логарифмічно нормально розподілених даних.</p> <p>Щоб вивчити пропорційність дозі без будь-яких припущень про форму взаємозв'язку між дозою і фармакокінетичними характеристиками AUC/D, AUCnorm, Cmax/D, Cmax,norm в День 1, і AUCnorm (144-156), AUC/D (144- 156), Cmax/D, Cmax,norm в День 7, був виконаний аналіз ANOVA (включаючи фактор «лікування») на логарифмічно перетворених значеннях цих фармакокінетичних характеристик препаратів із застосуванням двічі на добу.</p> <p>Щоб дослідити вплив BAY 73-6327 на конкретний CYP3A, був проведений дослідний дисперсійний аналіз ANOVA (включаючи фактор «день дозування») на логарифмічно перетворених значеннях фармакокінетичних параметрів AUC/D, AUCnorm, Cmax/D і Cmax, norm для мідазоламу, і AUC(0-tn) і Cmax для α-гідрокси-мідазоламу. На основі цього аналізу точкові оцінки (LS-means) і дослідні 90% довірчі інтервали для відносини «День 1/День -1», «День 7/День -1» і «День 7/День 1» мідазоламу і α-гідрокси-мідазоламу розраховували шляхом повторного перетворення логарифмічних даних. Додатково були розраховані метаболічні відношення (Cmax) для «α-гідрокси-мідазоламу/мідазоламу».</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>34 здорових чоловіки (середній вік 33,0 року, діапазон від 22 до 45 років) були включені в дослідження і рандомізовані в 1 з груп лікування. 2 учасники вибули з дослідження до того, як отримали будь-яке досліджуване лікування. 32 учасники отримали як мінімум 1 дозу досліджуваного препарату, і були включені в аналіз безпеки.</p>

	<p>3 учасники отримували тільки мідазолам, і вибули з дослідження до приймання ВАУ 73-6327, оскільки введена доза мідазоламу була помилково вище запланованої (10 мг 1 раз на добу замість 2 мг). Решта 29 учасників завершили дослідження, і були придатні для аналізу ФК.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Резюме фармакокінетики:</p> <p>Фармакокінетичні результати і аналіз див. у Таблиці 2-3, Таблиці 2-4, Таблиці 2-5, Таблиці 2-6, Таблиці 2-7 і Таблиці 2-8.</p> <p>ВАУ 73-6327 40 мг 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу</p> <p>На 7 день експозиція ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу збільшилася більше, ніж очікувалося з урахуванням лінійної фармакокінетики, що показало відношення накопичення R_{A4} 1,38 (40 мг 2 рази на добу) і 1,56 (80 мг 2 рази на добу) (Таблиця 2 -4). Результати були аналогічними при одночасному застосуванні мідазоламу: R_{A4} 1,32 і 1,46 відповідно. Пікові концентрації в рівноважному стані також були трохи збільшені в порівнянні з першим застосуванням, з RAC_{max} (R_{A1}) 1,29 і 1,32 для доз 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу. Результати були аналогічними при одночасному застосуванні мідазоламу: RAC_{max} (R_{A1}) 1,16 і 1,26 для 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу, відповідно. $t_{1/2}$ збільшувалося для доз 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу при порівнянні Дня 1 з Днем 7 (День 1: 4,03 години і 3,78 години; День 7: 9,44 години і 9,54 години). $t_{1/2}$ доз 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу було трохи більше при одночасному введенні мідазоламу в День 1 і День 7. t_{max} досягалося між 1,0 год. і 1,25 год. при всіх дозах в День 1 і День 7.</p> <p>Уявний загальний кліренс ($CL_{ss/f}$) ВАУ 73-6327 при дозі 80 мг 2 рази на добу був нижче в порівнянні з дозами 40 мг 1 раз на добу і 40 мг 2 рази на добу. Відношення накопичення збільшувалися в залежності від дози, в той час як коливання між максимальною і мінімальною концентраціями в рівноважному стані (РТФ) знижувалося, що вказує на нелінійну кінетику. Це також підтверджується додозалежним збільшенням AUC_{norm}.</p> <p>Взаємодія лікарського засобу з мідазоламом</p> <p>Дані по 3 учасниках в кожній групі були проаналізовані з використанням компартментних фармакокінетичних методів. При одночасному прийманні ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу системний кліренс мідазоламу знизився на 14,5%, а пероральна біодоступність збільшилася на 76,8% при порівнянні Дня 7 з Днем -1. При одночасному застосуванні з ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу системний кліренс мідазоламу не змінився у відповідній мірі; проте пероральна біодоступність збільшилася на 103,1% при порівнянні Дня 7 з Днем -1.</p>

При одночасному застосуванні з ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу, АUC/D мідазоламу збільшувалася на 30,6% в День 1 і на 35,4% в День 7 в порівнянні з Днем -1. При одночасному застосуванні з ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу, АUC/D мідазоламу збільшувалася на 30,4% в День 1 і на 103,1% в День 7 в порівнянні з Днем -1 (тільки мідазолам).

Це призвело до підвищеної рівноважної експозиції мідазоламу (на основі АUC / D після перорального прийому лікарського засобу) в 1,77 рази після приймання ВАУ 73-6327 40 мг два рази на добу, і в 2,03 рази після приймання ВАУ 73-6327 80 мг два рази на добу.

Після пероральних доз 40 і 80 мг два рази на добу ВАУ 73-6327 діє як слабкий або помірний інгібітор шляхів СYP3A, що призводить до підвищеної пероральної біодоступності мідазоламу через зниження кишкового метаболізму, тоді як системний кліренс мідазоламу залишається практично незмінним.

Таблиця 2-3: День 1 – фармакокінетичні параметри ВАУ 73-6327 в плазмі крові після перорального приймання окремо 40 мг ВАУ 73-6327 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу, і 80 мг два рази на добу, і перорального приймання ВАУ 73-6327 40 мг два рази на добу і 80 мг два рази на добу плюс мідазолам (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК, n = 23)

Параметр	Одиниці	ВАУ 73-6327	ВАУ 73-6327	ВАУ 73-6327
		40 мг 1 раз на добу (n=6)	40 мг двічі на добу (n=6)	80 мг двічі на добу (n=5)
AUC	мкг*год/л	3053/42,1 (1709-5227)	2261/29,2 (1291-2794)	6195/5,9 (5777-6550)
AUC _{norm}	кг*год/л	6,262/38,4 (3,375-10,32)	4,368/28,6 (2,646-5,587)	6,006/19,0 (4,909-7,400)
AUC/D	год/л	0,07631/42,1 (0,04272-0,1307)	0,05652/29,2 (0,03227-0,06984)	0,07743/5,9 (0,07221-0,08188)
AUC(0-t) ^a	мкг*год/л	2964/42,7 (1654-5131)	2052/26,9 (1244-2600)	5674/6,2 (5236-6028)
C _{max}	мкг/л	897,6/31,2 (580,4-1420)	724,3/31,1 (400,4-884,0)	1820/23,1 (1338-2404)
C _{max, norm}	кг/л	1,841/29,0 (1,146-2,804)	1,399/28,1 (0,8208-1,757)	1,765/23,9 (1,323-2,251)
C _{max/D}	л/л	0,02244/31,2 (0,01451-0,03549)	0,01811/31,1 (0,01001-0,02210)	0,02276/23,1 (0,01672-0,03005)
C _{trough}	мкг/л	11,74/38,9 (6,219-17,16)	34,01/48,07 (14,46-46,22)	102,4/7,5 (93,59-112,0)
t _{1/2}	год	5,785/20,9 (4,453-7,221)	4,030/38,3 (2,359-6,050)	3,783/5,8 (3,466-4,044)
T _{max} ^b	год	1,250 (1,000-1,500)	1,250 (0,5000-1,500)	1,000 (1,000-1,500)
MRT	год	5,393/5,6 (5,076-5,720)	4,656/20,8 (3,422-5,722)	4,621/7,3 (4,249-5,114)
CL/f	л/год	13,10/42,1 (7,653-23,41)	17,69/29,2 (14,32-30,99)	12,91/5,9 (12,21-13,85)

^a AUC(0-t)_n = AUC(0-24) для групи дози 40 мг ВАУ 73-6327 раз на добу, та AUC(0-12) для груп дозування ВАУ 73-6327 двічі на добу.

^b Медіана (діапазон)

Джерело: Таблиця 14.4/1, від Таблиці 14.4/2.1 по Таблицю 14.4/3

Таблиця 2-3: День 1 - фармакокінетичні параметри BAY 73-6327 в плазмі крові після перорального приймання окремо 40 мг BAY 73-6327 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу, і 80 мг два рази на добу, і перорального приймання BAY 73-6327 40 мг два рази на добу і 80 мг два рази на добу плюс мідазолам (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n=23) (продовження)

Параметр	Одиниці	BAY 73-6327	
		40 мг двічі на добу плюс мідазолам (n=3)	80 мг двічі на добу плюс мідазолам (n=3)
AUC	мкг*год/л	2980/43,4 (1916-4371)	10220/44,6 (6576-15370)
AUC _{norm}	кг*год/л	5,550/37,8 (4,071-8,304)	10,09/45,1 (6,330-14,80)
AUC/D	год/л	0,07450/43,4 (0,04790-0,1093)	0,1277/44,6 (0,08220-0,1922)
AUC(0-t) ^a	мкг*год/л	2636/43,6 (1762-4053)	8984/38,9 (6120-12950)
C _{max}	мкг/л	826,0/35,6 (593,7-1182)	2313/41,3 (1737-3639)
C _{max, norm}	кг/л	1,538/33,6 (1,262-2,245)	2,282/39,8 (1,671-3,503)
C _{max} /D	л/л	0,02065/35,5 (0,01484-0,02954)	0,02891/41,3 (0,02171-0,04549)
C _{trough}	мкг/л	44,84/54,0 (25,03-61,92)	199,9/78,5 (93,51-363,4)
t _{1/2}	год	4,679/39,8 (3,273-7,019)	4,153/21,3 (3,331-5,063)
T _{max} ^b	год	0,9833 (0,9833-0,9833)	0,9833 (0,9833-1,500)
MRT	год	5,141/27,3 (4,225-6,976)	5,483/19,5 (4,387-6,204)
CL/f	л/год	13,42/43,4 (9,152-20,88)	7,828/44,6 (5,203-12,17)

^a AUC(0-t) = AUC(0-24) для групи дози 40 мг BAY 73-6327 раз на добу, та AUC(0-12) для груп дозування BAY 73-6327 двічі на добу.

^b Медіана (діапазон)

Джерело: Таблиця 14.4/1, від Таблиці 14.4/2.1 по Таблицю 14.4/3

Таблиця 2-4: День 7 - фармакокінетичні параметри BAY 73-6327 в плазмі крові після перорального приймання окремо 40 мг BAY 73-6327 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу, і 80 мг два рази на добу, і перорального приймання BAY 73-6327 40 мг два рази на добу і 80 мг два рази на добу плюс мідазолам (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n=23)

Параметр	Одиниці	BAY 73-6327	BAY 73-6327	BAY 73-6327
		40 мг 1 раз на добу (n=6)	40 мг двічі на добу (n=6)	80 мг двічі на добу (n=5)
AUC(144-t) ^a	мкг*год/л	3130/42,3 (1535-4613)	3113/41,9 (1896-5258)	9638/19,1 (7928-13090)
AUC(144-216)	мкг*год/л	3433/40,1 (1709-4957)	4063/51,2 (2094-7546)	13070/30,9 (8989-20130)
AUC _{norm} (144-t) ^a	кг*год/л	6,420/40,1 (3,031-9,110)	6,015/38,5 (3,887-10,52)	9,345/14,2 (7,593-10,96)
AUC _{norm} (144-216)	кг*год/л	7,043/38,8 (3,375-9,790)	7,849/47,4 (4,293-15,09)	12,668/18,4 (10,22-16,86)
AUC(144-156)/D	год/л	0,07824/42,3 (0,03837-0,1153)	0,07783/41,9 (0,04740-0,1314)	0,1205/19,1 (0,09910-0,1636)
C _{max}	мкг/л	812,9/41,3 (388,9-1153)	934,6/33,5 (516,3-1347)	2394/6,7 (2184-2619)
C _{max, norm}	кг/л	1,668/40,1 (0,7680-2,119)	1,806/29,6 (1,058-2,357)	2,321/12,6 (1,914-2,624)
C _{max} /D	л/л	0,02032/41,3 (0,009721-0,02883)	0,02337/33,5 (0,01291-0,03367)	0,02992/6,7 (0,02730-0,03273)
C _{trough}	мкг/л	22,05/41,9 (11,55-32,43)	74,40/68,3 (28,13-157,9)	273,4/43,0 (155,2-464,8)
t _{1/2}	год	13,56/41,3 (9,397-23,97)	9,442/56,8 (4,157-16,24)	9,536/32,9 (6,248-12,52)
T _{max} ^b	год	1,250 (1,000-2,000)	1,000 (1,000-1,000)	1,000 (1,000-2,000)
MRT	год	8,195/20,7 (6,098-10,89)	7,382/25,3 (4,999-10,03)	8,304/30,6 (5,427-11,12)
CL _{ss} /f	л/год	12,78/42,3 (8,672-26,06)	12,85/41,9 (7,608-21,10)	8,301/19,1 (6,112-10,09)
PTF	%	607,5/6,9 (541,5-662,4)	328,9/26,5 (219,1-487,3)	262,2/17,1 (197,5-307,0)
R _{ss, max} (R _{ss})		0,9056/20,3 (0,6700-1,108)	1,290/15,9 (1,118-1,600)	1,315/26,7 (1,011-1,824)
R _{ss}		1,025/13,4 (0,8825-1,205)	1,377/25,5 (0,9242-1,882)	1,556/23,8 (1,219-2,233)

^a AUC(144-t) = AUC(144-168) для групи дози 40 мг BAY 73-6327 раз на добу, та AUC(144-156) для груп дозування BAY 73-6327 двічі на добу.

^b Медіана (діапазон)

Джерело: Таблиця 14.4/1, від Таблиці 14.4/2.1 по Таблицю 14.4/3

Таблиця 2-4: День 7 - фармакокінетичні параметри ВАУ 73-6327 в плазмі крові після перорального приймання окремо 40 мг ВАУ 73-6327 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу, і 80 мг два рази на добу, і перорального приймання ВАУ 73-6327 40 мг два рази на добу і 80 мг два рази на добу плюс мідазолам (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n=23) (продовження)

Параметр	Одиниці	ВАУ 73-6327	
		40 мг двічі на добу плюс мідазолам (n=3)	80 мг двічі на добу плюс мідазолам (n=3)
AUC(144-tn) ^a	мкг*год/л	3936/39,9 (2591-5515)	14900/23,5 (11540-18150)
AUC(144-216)	мкг*год/л	5506/38,0 (3798-7912)	21640/29,1 (15610-26490)
AUCnorm(144-tn) ^a	кг*год/л	7 331/33 7 (5,506-10,48)	14,71/24,9 (11,11-17,47)
AUCnorm(144-216)	кг*год/л	10,25/34,4 (8,070-15,03)	21,35/32,2 (15,03-27,49)
AUC(144-156)/D	год/л	0,09841/39,9 (0,06478-0,1379)	0,1863/23,5 (0,1442-0,2269)
Cmax	мкг/л	958,5/25,4 (734,9-1207)	2923/18,6 (2432-3514)
Cmax, norm	кг/л	1,785/22,0 (1,562-2,294)	2,885/19,1 (2,341-3,383)
Cmax/D	л/л	0,02396/25,4 (0,01837-0,03018)	0,03654/18,6 (0,03040-0,04393)
Ctrough	мкг/л	132 5/46 5 (83,60-202,1)	622,9/43,3 (403,3-920,4)
t1/2	год	10,61/32,6 (7,468-13,88)	10,32/25,7 (7,742-12,45)
Tmax ^b	год	0,9833 (0,9833-1,500)	1,500 (1,500-1,500)
MRT	год	8,988/12,1 (7,833-9,791)	10,12/23,4 (8,852-13,22)
CLss/f	л/год	10,16/39,9 (7,252-15,44)	5,368/23,5 (4,407-6,934)
PTF	%	251,2/16 6 (218,7-301,6)	184,1/11,9 (171,5-211,0)
Racmax(R _{ss})		1,160/11,1 (1,022-1,238)	1,264/23,9 (0,9657-1,493)
R _{ss}		1,321/4,0 (1,262-1,353)	1,458/20,1 (1,181-1,755)

^a AUC(144-tn) = AUC(144-168) для групи дози 40 мг ВАУ 73-6327 раз на добу, та AUC(144-156) для груп дозування ВАУ 73-6327 двічі на добу.

^b Медіана (діапазон)

Джерело: Таблиця 14.4/1, від Таблиці 14.4/2.1 по Таблицю 14.4/3

Таблиця 2-5: компартментні фармакокінетичні параметри мідазоламу в день -1, день 1 і день 7 в плазмі крові після перорального приймання 2 мг мідазоламу плюс ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n = 23)

Параметр	Одиниці	День -1	День 1	День 7
AUC	мкг*год/л	24,32/13,0 (21,06-27,07)	31,75/28 3 (23,06-38,08)	42,88/23,2 (33,12-52,22)
AUCnorm	кг*год/л	0,9062/12,2 (0,8080-1,029)	1,183/19,7 (0,9800-1,447)	1,597/19,0 (1,408-1,984)
AUC/D	год/л	0,01213/13,0 (0,01050-0,01350)	0,01584/28,4 (0,01150-0,01900)	0,02146/23,5 (0,01660-0,02610)
t1/2	год	2,970/0,3 (2,960-2,980)	2,814/8,2 (2,560-2,970)	2,861/5,1 (2,710-3,000)
CL	л/год	28,88/10,9 (26,04-32,37)	25,52/18,5 (21,65-31,11)	24,69/14,5 (22,31-29,11)
Vss	л	123,7/10,7 (112,1-138,6)	103,6/11,6 (91,37-114,9)	101,9/10,4 (92,68-113,9)
F		0,3515/8,5 (0,3290-0,3870)	0,4053/11,4 (0,3590-0,4500)	0,5291/11,9 (0,4820-0,6050)
f _g		0,7763/12,6 (0,6720-0,8440)	0,7870/10,2 (0,7000-0,8390)	0,9967/10,1 (0,8900-1,080)
f _h		0,4522/8,5 (0,4130-0,4890)	0,5151/16 7 (0,4280-0,5890)	0,5315/11,3 (0,4670-0,5710)

Джерело: Таблиці від 14.4/2.1 по 14.4/3

Таблиця 2-6: компартментні фармакокінетичні параметри мідазоламу в день -1, день 1 і день 7 в плазмі крові після внутрішньовенної дози 1 мг мідазоламу плюс ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n = 23)

Параметр	Одиниці	День -1	День 1	День 7
AUC	мкг*год/л	34,63/10,9 (30,90-38,40)	39,18/18,5 (32,14-46,20)	40,50/14,5 (34,35-44,82)
AUCnorm	кг*год/л	2,580/4,2 (2,458-2,660)	2,919/16,3 (2,592-3,511)	3,017/7,3 (2,869-3,279)
AUC/D	год/л	0,03463/10,9 (0,03090-0,03840)	0,03916/18,6 (0,03210-0,04620)	0,04050/14,3 (0,03440-0,04480)
t1/2	год	2,970/0,3 (2,960-2,980)	2 814/8,2 (2,560-2,970)	2,861/5,1 (2,710-3,000)
CL	л/год	28,88/10,9 (26,04-32,37)	25,52/18,5 (21,65-31,11)	24,69/14,5 (22,31-29,11)
Vss	л	123,7/10,7 (112,1-138,6)	103,6/11,6 (91,37-114,9)	101,9/10,4 (92,68-113,9)

Джерело: Таблиці від 14.4/2.1 по 14.4/3

	<p>Таблиця 2-7: компартментні фармакокінетичні параметри мідазоламу в день -1, день 1 і день 7 в плазмі крові після перорального приймання 2 мг мідазоламу плюс ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n=23)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Одиниці</th> <th>День -1</th> <th>День 1</th> <th>День 7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC</td> <td>мкг*год/л</td> <td>36,40/53,7 (21,64-59,07)</td> <td>47,40/62,7 (25,12-77,30)</td> <td>73,86/34,7 (53,39-104,6)</td> </tr> <tr> <td>AUCnorm</td> <td>кг*год/л</td> <td>1,437/54,2 (0,8330-2,274)</td> <td>1,871/64,2 (0,9670-2,976)</td> <td>2,915/34,7 (2,055-4,027)</td> </tr> <tr> <td>AUC/D</td> <td>год/л</td> <td>0,01819/53,7 (0,01080-0,02950)</td> <td>0,02373/62,6 (0,01260-0,03870)</td> <td>0,03694/34,7 (0,02670-0,05230)</td> </tr> <tr> <td>t1/2</td> <td>год</td> <td>2,710/49,4 (1,620-4,040)</td> <td>3,354/61,0 (1,860-5,700)</td> <td>3,371/43,7 (2,120-4,780)</td> </tr> <tr> <td>CL</td> <td>л/год</td> <td>20,89/19,9 (17,96-26,11)</td> <td>21,68/19,1 (19,10-26,95)</td> <td>19,73/2,7 (19,12-20,08)</td> </tr> <tr> <td>Vss</td> <td>л</td> <td>81,61/31,9 (60,89-113,2)</td> <td>105,0/42,6 (72,47-162,7)</td> <td>95,97/43,0 (61,39-138,1)</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td></td> <td>0,3800/32,5 (0,2820-0,5300)</td> <td>0,5132/40,9 (0,3380-0,7380)</td> <td>0,7287/32,0 (0,5360-1,000)</td> </tr> <tr> <td>fg</td> <td></td> <td>0,6271/22,3 (0,5350-0,8060)</td> <td>0,8723/28,3 (0,6660-1,160)</td> <td>1,133/31,1 (0,8340-1,530)</td> </tr> <tr> <td>fh</td> <td></td> <td>0,6061/12,1 (0,5280-0,6580)</td> <td>0,5882/12,8 (0,5080-0,6350)</td> <td>0,6433/1,7 (0,6330-0,6550)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Джерело: Таблиці від 14.4/2.1 по 14.4/3</p> <p>Таблиця 2-8: компартментні фармакокінетичні параметри мідазоламу в день -1, день 1 і день 7 в плазмі крові після внутрішньовенної дози 1 мг мідазоламу плюс ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу (середнє геометричне % CV [діапазон]; всі учасники, що отримували активну речовину, підходять для аналізу ФК; n=23)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр</th> <th>Одиниці</th> <th>День -1</th> <th>День 1</th> <th>День 7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC</td> <td>мкг*год/л</td> <td>47,88/19,9 (38,30-55,69)</td> <td>46,14/19,1 (37,11-52,35)</td> <td>50,67/2,7 (49,81-52,30)</td> </tr> <tr> <td>AUCnorm</td> <td>кг*год/л</td> <td>3,780/21,7 (2,949-4,288)</td> <td>3,642/21,4 (2,857-4,196)</td> <td>4,000/3,9 (3,835-4,145)</td> </tr> <tr> <td>AUC/D</td> <td>год/л</td> <td>0,04786/19,9 (0,03830-0,05570)</td> <td>0,04613/19,1 (0,03710-0,05230)</td> <td>0,05065/2,8 (0,04980-0,05230)</td> </tr> <tr> <td>t1/2</td> <td>год</td> <td>2,710/49,4 (1,620-4,040)</td> <td>3,354/61,0 (1,860-5,700)</td> <td>3,371/43,7 (2,120-4,780)</td> </tr> <tr> <td>CL</td> <td>л/год</td> <td>20,89/19,9 (17,96-26,11)</td> <td>21,68/19,1 (19,10-26,95)</td> <td>19,73/2,7 (19,12-20,08)</td> </tr> <tr> <td>Vss</td> <td>л</td> <td>81,61/31,9 (60,89-113,2)</td> <td>105,0/42,6 (72,47-162,7)</td> <td>95,97/43,0 (61,39-138,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Джерело: Таблиці від 14.4/2.1 по 14.4/3</p>	Параметр	Одиниці	День -1	День 1	День 7	AUC	мкг*год/л	36,40/53,7 (21,64-59,07)	47,40/62,7 (25,12-77,30)	73,86/34,7 (53,39-104,6)	AUCnorm	кг*год/л	1,437/54,2 (0,8330-2,274)	1,871/64,2 (0,9670-2,976)	2,915/34,7 (2,055-4,027)	AUC/D	год/л	0,01819/53,7 (0,01080-0,02950)	0,02373/62,6 (0,01260-0,03870)	0,03694/34,7 (0,02670-0,05230)	t1/2	год	2,710/49,4 (1,620-4,040)	3,354/61,0 (1,860-5,700)	3,371/43,7 (2,120-4,780)	CL	л/год	20,89/19,9 (17,96-26,11)	21,68/19,1 (19,10-26,95)	19,73/2,7 (19,12-20,08)	Vss	л	81,61/31,9 (60,89-113,2)	105,0/42,6 (72,47-162,7)	95,97/43,0 (61,39-138,1)	F		0,3800/32,5 (0,2820-0,5300)	0,5132/40,9 (0,3380-0,7380)	0,7287/32,0 (0,5360-1,000)	fg		0,6271/22,3 (0,5350-0,8060)	0,8723/28,3 (0,6660-1,160)	1,133/31,1 (0,8340-1,530)	fh		0,6061/12,1 (0,5280-0,6580)	0,5882/12,8 (0,5080-0,6350)	0,6433/1,7 (0,6330-0,6550)	Параметр	Одиниці	День -1	День 1	День 7	AUC	мкг*год/л	47,88/19,9 (38,30-55,69)	46,14/19,1 (37,11-52,35)	50,67/2,7 (49,81-52,30)	AUCnorm	кг*год/л	3,780/21,7 (2,949-4,288)	3,642/21,4 (2,857-4,196)	4,000/3,9 (3,835-4,145)	AUC/D	год/л	0,04786/19,9 (0,03830-0,05570)	0,04613/19,1 (0,03710-0,05230)	0,05065/2,8 (0,04980-0,05230)	t1/2	год	2,710/49,4 (1,620-4,040)	3,354/61,0 (1,860-5,700)	3,371/43,7 (2,120-4,780)	CL	л/год	20,89/19,9 (17,96-26,11)	21,68/19,1 (19,10-26,95)	19,73/2,7 (19,12-20,08)	Vss	л	81,61/31,9 (60,89-113,2)	105,0/42,6 (72,47-162,7)	95,97/43,0 (61,39-138,1)
Параметр	Одиниці	День -1	День 1	День 7																																																																																		
AUC	мкг*год/л	36,40/53,7 (21,64-59,07)	47,40/62,7 (25,12-77,30)	73,86/34,7 (53,39-104,6)																																																																																		
AUCnorm	кг*год/л	1,437/54,2 (0,8330-2,274)	1,871/64,2 (0,9670-2,976)	2,915/34,7 (2,055-4,027)																																																																																		
AUC/D	год/л	0,01819/53,7 (0,01080-0,02950)	0,02373/62,6 (0,01260-0,03870)	0,03694/34,7 (0,02670-0,05230)																																																																																		
t1/2	год	2,710/49,4 (1,620-4,040)	3,354/61,0 (1,860-5,700)	3,371/43,7 (2,120-4,780)																																																																																		
CL	л/год	20,89/19,9 (17,96-26,11)	21,68/19,1 (19,10-26,95)	19,73/2,7 (19,12-20,08)																																																																																		
Vss	л	81,61/31,9 (60,89-113,2)	105,0/42,6 (72,47-162,7)	95,97/43,0 (61,39-138,1)																																																																																		
F		0,3800/32,5 (0,2820-0,5300)	0,5132/40,9 (0,3380-0,7380)	0,7287/32,0 (0,5360-1,000)																																																																																		
fg		0,6271/22,3 (0,5350-0,8060)	0,8723/28,3 (0,6660-1,160)	1,133/31,1 (0,8340-1,530)																																																																																		
fh		0,6061/12,1 (0,5280-0,6580)	0,5882/12,8 (0,5080-0,6350)	0,6433/1,7 (0,6330-0,6550)																																																																																		
Параметр	Одиниці	День -1	День 1	День 7																																																																																		
AUC	мкг*год/л	47,88/19,9 (38,30-55,69)	46,14/19,1 (37,11-52,35)	50,67/2,7 (49,81-52,30)																																																																																		
AUCnorm	кг*год/л	3,780/21,7 (2,949-4,288)	3,642/21,4 (2,857-4,196)	4,000/3,9 (3,835-4,145)																																																																																		
AUC/D	год/л	0,04786/19,9 (0,03830-0,05570)	0,04613/19,1 (0,03710-0,05230)	0,05065/2,8 (0,04980-0,05230)																																																																																		
t1/2	год	2,710/49,4 (1,620-4,040)	3,354/61,0 (1,860-5,700)	3,371/43,7 (2,120-4,780)																																																																																		
CL	л/год	20,89/19,9 (17,96-26,11)	21,68/19,1 (19,10-26,95)	19,73/2,7 (19,12-20,08)																																																																																		
Vss	л	81,61/31,9 (60,89-113,2)	105,0/42,6 (72,47-162,7)	95,97/43,0 (61,39-138,1)																																																																																		
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>З 32 учасників 6 отримували плацебо, а 26 - активні ліки, тільки ВАУ 73-6237 або тільки мідазолам, або обидва препарати в комбінації. У 32 учасників спостерігалися 56 небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (див. Таблицю 2-1 і Таблицю 2-2). 44 небажаних явища були легкого ступеня тяжкості, і 12 - середнього ступеня. Всі небажані явища зникли до кінця періоду спостереження. Про серйозні небажані реакції не повідомлялося.</p> <p>Кількість учасників, у яких виявили викликані лікуванням небажані явища, становила по 5 осіб на плацебо і ВАУ 73-6327 40 мг 1 раз на добу; 4 особи на ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу; 2 особи на ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу; по 3 особи на ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу в поєднанні з мідазоламом; 6 осіб на мідазолами 2 мг перорально / 1 мг внутрішньовенно перед введенням ВАУ 73-6327; і 3 особи на мідазолами 10 мг перорально (помилкове введення).</p> <p>Кількість учасників, у яких виникли пов'язані з досліджуваним препаратом, викликані лікуванням небажані явища, було відсутнє в групі плацебо;</p>																																																																																					

і становило 1 особу на ВАУ 73-6327 40 мг 1 раз на добу; 3 на ВАУ 736327 40 мг 2 рази на добу; 1 на ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу; 3 на ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу в поєднанні з мідазоламом; 3 на ВАУ 73-6327 80 мг 2 рази на добу в поєднанні з мідазоламом; 6 на мідазоламі 2 мг перорально / 1 мг внутрішньовенно перед введенням ВАУ 73-6327; і 3 на мідазоламі 10 мг перорально (помилкове введення). Більшість пов'язаних з досліджуваним препаратом небажаних явищ, викликаних лікуванням, були пов'язані з прийманням мідазоламу.

Найбільш частим побічним ефектом була стомлюваність у 15 учасників (1 на плацебо, 3 на ВАУ 73-6327, 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу в комбінації з мідазоламом, 6 на мідазоламі 2 мг перорально / 1 мг внутрішньовенно до введення ВАУ 73-6327; і 3 на мідазоламі 10 мг перорально). Всі з випадків, за винятком випадку з плацебо, вважалися пов'язаними з прийманням мідазоламу. Про головний біль повідомили 6 учасників: 1 з групи плацебо, 2 з групи ВАУ 73-6327 по 40 мг 2 рази на добу, 2 з групи ВАУ 73-6327 по 80 мг 2 рази на добу, і 1 з групи ВАУ 73-6327 по 40 мг 2 рази на день плюс мідазолам. 26 лабораторних відхилень > 1,5 ВМН спостерігалися у 18 учасників у всіх групах лікування, за винятком групи ВАУ 73-6327 40 мг два рази на добу плюс мідазолам.

У 4 учасників підвищення рівня АЛТ, ГЛДГ і/або ліпази було визнано дослідником, як таке, що має клінічне значення і, таким чином, було зареєстроване як небажане явище. Учасники Х і Х1 отримували ВАУ 73-6327, учасники Х2 і Х3 - плацебо. Учасник Х3 демонстрував незрозуміле минуще збільшення ГЛДГ (максимум > 4,5 x ВМН) між 3 і 9 днями. Всі інші відхилення лабораторних значень вище верхньої межі норми були незначними, тимчасовими, такими, що не мають клінічного значення, а деякі вже були присутні під час скринінгу. Значущих лабораторних відхилень нижче нижньої межі норми (НМН), що виникли в результаті лікування, виявлено не було.

Сигнал про зміни лабораторних параметрів, викликані прийомом ліків, був відсутній.

Основні фізіологічні показники, такі як частота серцевих скорочень і артеріальний тиск, і інші дані ЕКГ, включаючи аналіз QTc, не виявили будь-яких несподіваних або небажаних ефектів, пов'язаних з ВАУ 73-6327.

Таблиця 2-1: Учасники з викликаними лікуванням небажаними явищами щодо BAY 73-6327, включаючи ідентифікатор учасника, зв'язок з досліджуваним препаратом і найгіршу ступінь тяжкості (учасники підходять для аналізу безпеки, n=32)			
Переважаючий термін основного СОК MedDRA	Плацебо (n=6)	BAY 73-6327 40 мг раз на добу (n=6)	BAY 73-6327 40 мг двічі на добу (n=6)
Кількість учасників з будь-якими НЯ	5 (83%)	5 (83%)	4 (67%)
<p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОРГАНУ ЗОРУ</p> <ul style="list-style-type: none"> Аномальні відчуття в очі Біль у очі Підвищення слюзотечі Нечіткий зір <p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКТ</p> <ul style="list-style-type: none"> Біль у животі Диспепсія Нудота Дискомфорт у животі <p>ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ І РЕАКЦІЇ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> Дискомфорт у грудях Дискомфорт Стомлюваність <p>РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ</p> <ul style="list-style-type: none"> Підвищення аланінамінотрансферази Підвищення ліпази Підвищення глутаматдегідрогенази <p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВОЇ ТА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ</p> <ul style="list-style-type: none"> Біль у шні <p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ</p> <ul style="list-style-type: none"> Амнезія Запаморочення Запаморочення постуральне Головний біль <ul style="list-style-type: none"> Скорочення м'язів мимовільні Сонливість 			
Таблиця 2-1: Учасники з викликаними лікуванням небажаними явищами щодо BAY 73-6327, включаючи ідентифікатор учасника, зв'язок з досліджуваним препаратом і найгіршу ступінь тяжкості (учасники підходять для аналізу безпеки, n=32) (продовження)			
Переважаючий термін основного СОК MedDRA	Плацебо (n=6)	BAY 73-6327 40 мг раз на добу (n=6)	BAY 73-6327 40 мг двічі на добу (n=6)
<p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ, ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА СЕРЕДОСТІННЯ</p> <ul style="list-style-type: none"> Закладеність носу Фаринголарингеальний біль <p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ І ПІДШКІРНИХ ТКАНИН</p> <ul style="list-style-type: none"> Алергічний дерматит Еритема <ul style="list-style-type: none"> Нічне потовиділення <p>ПОРУШЕННЯ З БОКУ СУДІН</p> <ul style="list-style-type: none"> Гематома 			

Таблиця 2-1: Учасники з викликаними лікуванням небажаними явищами щодо ВАУ 73-6327, включаючи ідентифікатор учасника, зв'язок з досліджуваним препаратом і найгіршу ступінь тяжкості (учасники підходять для аналізу безпеки, n=32) (продовження)			
Переважаючий термін основного СОК MedDRA	ВАУ 73-6327 80 мг двічі на добу (n=5)	ВАУ 73-6327 40 двічі на добу плюс мідазолам (n=3)	ВАУ 73-6327 80 двічі на добу плюс мідазолам (n=3)
Кількість учасників з будь-якими	2 (40%)	3 (100%)	3 (100%)
НЯ			
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОРГАНУ ЗОРУ			
Аномальні відчуття в оці			
Біль у оці			
Підвищення слюзової			
Нечіткий зір			
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКТ			
Біль у животі			
Диспепсія			
Нудота			
Дискомфорт у животі			
ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ І РЕАКЦІЇ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ			
Дискомфорт у грудях			
Дискомфорт			
Стомленість			
РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ			
Підвищення аланінамінотрансферази			
Підвищення ліпази			
Підвищення глутаматдегідрогенази			
ПОРУШЕННЯ З БОКУ СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВОЇ ТА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ			
Біль у шві			
ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ			
Амнезія			
Запаморочення			
Запаморочення постуральне			
Головний біль			
Скорочення м'язів мимовільні			
Сонливість			
Таблиця 2-1: Учасники з викликаними лікуванням небажаними явищами щодо ВАУ 73-6327, включаючи ідентифікатор учасника, зв'язок з досліджуваним препаратом і найгіршу ступінь тяжкості (учасники підходять для аналізу безпеки, n=32) (продовження)			
Переважаючий термін основного СОК MedDRA	ВАУ 73-6327 80 мг двічі на добу (n=5)	ВАУ 73-6327 40 двічі на добу плюс мідазолам (n=3)	ВАУ 73-6327 80 двічі на добу плюс мідазолам (n=3)
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ, ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА СЕРЕДОСТІННЯ			
Закладеність носу			
Фаринголарингеальний біль			
ПОРУШЕННЯ З БОКУ ШКІРИ І ПІДШКІРНИХ ТКАНИН			
Алергічний дерматит			
Еритема			
Нічне потовиділення			
ПОРУШЕННЯ З БОКУ СУДИН			
Гематома			

	<p>Таблиця 2-2: Учасники з викликаними лікуванням небажаними явищами щодо мідазоламу, включаючи ідентифікатор учасника, зв'язок з досліджуванним препаратом і найгіршу ступінь тяжкості (учасники підходять для аналізу безпеки, n=32)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="737 309 986 360">Переважний термін основного СОК MedDRA</th> <th data-bbox="986 309 1246 360">Мідазолам 2 мг перорально/1 мг внутрішньовенно (n=6)^a</th> <th data-bbox="1246 309 1461 360">Мідазолам 10 мг перорально (n=3)^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="737 360 986 398">Кількість учасників з будь-якими НЯ</td> <td data-bbox="986 360 1246 398">6 (100%)</td> <td data-bbox="1246 360 1461 398">3 (100%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="737 398 986 517">ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ І РЕАКЦІЇ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ Стомлованість</td> <td data-bbox="986 398 1246 517"></td> <td data-bbox="1246 398 1461 517"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="737 517 986 584">ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ Сонливість</td> <td data-bbox="986 517 1246 584"></td> <td data-bbox="1246 517 1461 584"></td> </tr> </tbody> </table>	Переважний термін основного СОК MedDRA	Мідазолам 2 мг перорально/1 мг внутрішньовенно (n=6) ^a	Мідазолам 10 мг перорально (n=3) ^b	Кількість учасників з будь-якими НЯ	6 (100%)	3 (100%)	ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ І РЕАКЦІЇ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ Стомлованість			ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ Сонливість		
Переважний термін основного СОК MedDRA	Мідазолам 2 мг перорально/1 мг внутрішньовенно (n=6) ^a	Мідазолам 10 мг перорально (n=3) ^b											
Кількість учасників з будь-якими НЯ	6 (100%)	3 (100%)											
ЗАГАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ І РЕАКЦІЇ В МІСЦІ ВВЕДЕННЯ Стомлованість													
ПОРУШЕННЯ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ Сонливість													
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Фармакокінетика ВАУ 73-6327 40 мг раз на добу, 40 мг двічі на добу, та 80 мг двічі на добу Експозиція ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу збільшувалася на 7-й день, як показало ставлення накопичення R_{A4}, що склало 1,38 (40 мг 2 рази на добу) і 1,56 (80 мг 2 рази на добу) (таблиця 2-4). Результати були аналогічними при одночасному застосуванні мідазоламу: R_{A4} 1,32 і 1,46 відповідно.</p> <p>Пікові концентрації в рівноважному стані також були трохи збільшені в порівнянні з першим застосуванням, з RAC_{max} (R_{A1}) 1,29 і 1,32 для доз 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу. Результати були аналогічними при одночасному застосуванні мідазоламу: RAC_{max} (R_{A1}) 1,16 і 1,26 для 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу, відповідно. $t_{1/2}$ збільшувалося для доз 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу при порівнянні Дня 1 з Днем 7 (День 1: 4,03 години і 3,78 години; День 7: 9,44 години і 9,54 години). $t_{1/2}$ доз 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу було трохи більше при одночасному введенні мідазоламу в День 1 і День 7. t_{max} досягалося між 1,0 год. і 1,25 год. при всіх дозах в День 1 і День 7.</p> <p>Уявний загальний кліренс (CL_{ss}/f) ВАУ 73-6327 при дозі 80 мг 2 рази на добу був нижче в порівнянні з дозами 40 мг 1 раз на добу і 40 мг 2 рази на добу. Відношення накопичення збільшувалися в залежності від дози, в той час як коливання між максимальною і мінімальною концентраціями в рівноважному стані (РТФ) знижувалося, що вказує на нелінійну кінетику. Це також підтверджується дозозалежним збільшенням AUC_{norm}.</p> <p>Взаємодія лікарського засобу з мідазоламом Дані по 3 учасниках в кожній групі були проаналізовані з використанням компартментних фармакокінетичних методів. При одночасному прийманні ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу системний кліренс мідазоламу знизився на 14,5%, а пероральна біодоступність збільшилася на 76,8% при порівнянні Дня 7 з Днем -1.</p>												

При одночасному застосуванні з BAY 73-6327 80 мг 2 рази на добу системний кліренс мідазоламу не змінився у відповідній мірі; проте пероральна біодоступність збільшилася на 103,1% при порівнянні Дня 7 з Днем -1. При одночасному застосуванні з BAY 73-6327 40 мг 2 рази на добу, AUC/D мідазоламу збільшувалася на 30,6% в День 1 і на 35,4% в День 7 в порівнянні з Днем -1. При одночасному застосуванні з BAY 73-6327 80 мг 2 рази на добу, AUC/D мідазоламу збільшувалася на 30,4% в День 1 і на 103,1% в День 7 в порівнянні з Днем -1 (тільки мідазолам). Це призвело до підвищеної рівноважної експозиції мідазоламу (на основі AUC / D після перорального прийому лікарського засобу) в 1,77 рази після приймання BAY 73-6327 40 мг два рази на добу, і в 2,03 рази після приймання BAY 73-6327 80 мг два рази на добу.

Після пероральних доз 40 і 80 мг два рази на добу BAY 73-6327 діє як слабкий або помірний інгібітор шляхів CYP3A, що призводить до підвищеної пероральної біодоступності мідазоламу через зниження кишкового метаболізму, тоді як системний кліренс мідазоламу залишається практично незмінним. Інгібування відбувається переважно досистемно, в той час як воно практично не зачіпається на системній стороні.

Якщо в майбутньої розробці BAY 73-6327 використовуватимуть внутрішньовенні препарати, рекомендуються додаткові дослідження щодо інгібування CYP3A. Виведення незміненого BAY 73-6327 у людей на сьогоднішній день не продемонстроване.

Безпека та переносимість

У 32 учасників спостерігалися 56 небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (див. Таблицю 2-1 і Таблицю 2-2). 44 небажаних явища були легкого ступеня тяжкості, і 12 - середнього ступеня. Всі небажані явища зникли до кінця періоду спостереження. Про серйозні небажані реакції не повідомлялося. Кількість учасників, у яких виявили викликані лікуванням небажані явища, становила по 5 осіб на плацебо і BAY 73-6327 40 мг 1 раз на добу; 4 особи на BAY 73-6327 40 мг 2 рази на добу; 2 особи на BAY 73-6327 80 мг 2 рази на добу; по 3 особи на BAY 73-6327 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу в поєднанні з мідазоламом; 6 осіб на мідазоламі 2 мг перорально/1 мг внутрішньовенно перед введенням BAY 73-6327; і 3 особи на мідазоламі 10 мг перорально (помилкове введення).

Найбільш частим побічним ефектом була стомлюваність у 15 учасників (1 на плацебо, 3 на BAY 73-6327, 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу в комбінації з мідазоламом, 6 на мідазоламі 2 мг перорально/1 мг внутрішньовенно до введення BAY 73-6327; і 3 на мідазоламі 10 мг перорально). Всі випадки, за винятком випадку з плацебо, вважалися пов'язаними з прийманням мідазоламу.

	<p>Про головний біль повідомили 6 учасників: 1 з групи плацебо, 2 з групи ВАУ 73-6327 по 40 мг 2 рази на добу, 2 з групи ВАУ 73-6327 по 80 мг 2 рази на добу, і 1 з групи ВАУ 73-6327 по 40 мг 2 рази на добу плюс мідазолам.</p> <p>Сигнал про зміни лабораторних параметрів, викликані прийомом ліків, був відсутній. Основні фізіологічні показники, такі як частота серцевих скорочень і артеріальний тиск, і інші дані ЕКГ, включаючи аналіз QTc, не виявили будь-яких несподіваних або небажаних ефектів, пов'язаних з ВАУ 73-6327.</p> <p>Застосування багаторазових доз ВАУ 73-6327 40 мг 1 раз на добу, 40 мг 2 рази на добу і 80 мг 2 рази на добу у вигляді таблеток протягом 7 днів було безпечним і добре переносилося, як і комбіноване застосування ВАУ 73-6327 40 мг 2 рази на добу і 80 мг два рази на добу з мідазоламом.</p>
--	---

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)


Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
(П.І.Б.)