**5.2.2 ИССЛЕДОВАНИЕ С МНОГОКРАТНЫМИ ВОЗРАСТАЮЩИМИ ДОЗАМИ И ДЕЙСТВИЯ ЕДЫ (PN002)**

Фармакокинетика МК-8408 изучалась в завершенном исследовании фазы І с многократной возрастающей дозой и эффектом еды (PN002) у здоровых мужчин. Это было двойное, слепое, плацебоконтролируемое исследование. В трех последовательных группах (группы А,В,С) из восьми пациентов, в каждой применялось МК-8408 в капсулах однократно внутрь или плацебо (N = 2), при этом дозы составляли от 30 до 100 мг 1 раз в день на протяжении 10 дней подряд. В двух дополнительных группах (группы D и Е) по 8 пациентов в каждой применялся МК-8408 (N = 6) в дозе 60 мг однократно внутрь или плацебо (N = 2) с пищей и натощак. Пациенты в группе D получали исследуемый препарат с пищей с высоким содержанием жира или натощак, а пациенты в группе Е получали исследуемый препарат с пищей с умеренным или низким содержанием жира. Применение доз в каждом из периоде в группах D и Е разделялось, по крайней мере, семидневным периодом вымывания.

Предварительные данные фармакокинетики по многократному применению препарата (Таблица 70) показали вариабельность накопления к 10-му дню. Как правило, стабильное состояние достигалось к 6-му дню. Период полувыведения был одинаковым при применении различных доз и составлял около 30-и часов. Медиана Tмакс в нижнем регистре также составляла около 2,5-3 часов в применении трех дох препарата.

Фармакокинетический анализ эффекта пищи (Таблицы 71-73) выявил существенное снижение воздействия, сходное с таковым, при применении суспензии внутрь в исследовании PN001. AUC 0-24 часа и Cмакс снижались приблизительно на 60-70% при применении препарата с пищей с умеренным и высоким содержанием жиров, по сравнению с применение натощак, в то время как С24 часа снижалось приблизительно на 50% и 70% при применении с пищей с высоким и умеренным содержанием жиров соответственно. При применении с пищей с низким содержанием жиров все три параметра снижались приблизительно на 15-30%.

Таблица 70. Заключение по предварительным показателям фармакокинетики МК-8408 после его применения в дозах 30, 60 и 100 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней натощак в виде FFP-капсул у здоровых добровольцев

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Доза (мг)** |  | **Cмаксa (нM)** | **Tмаксb (ч)** | **AUC0-24чa (нM ч)** | **C24чa**  **(нM)** | **AUC0-∞a (нM ч)** | **Термальное значение t1/2a (ч)** | **CL/Fa (L/ч)** | **Vz/Fa**  **(L)** |
| 30 | День 1 | 74.7  (41.1) | 3  (3-4) | 645  (50.8) | 11.3  (66.4) | -- | -- | -- | -- |
| День 10 | 56.8  (91.7) | 3.5  (2-4) | 632  (80.3) | 14.3  (81.1) | 1230 (84.5) | 31.4  (12.8) | 25.7  (84.5) | 1160 (77.1) |
| Rac | 0.76  (0.36-1.2) | -- | 0.98  (0.63-1.4) | 1.3  (0.95-1.7) | -- | -- | -- | -- |
| 60 | День 1 | 94.8  (81.4) | 2.5  (2-4) | 838  (64.3) | 15.4  (58.4) | -- | -- | -- | -- |
| День 10 | 156  (55.2) | 2.5  (2-4) | 1630 (42.1) | 34.5  (37.1) | 2950 (41.4) | 30.0 (6.7) | 21.5  (41.4) | 930  (37.3) |
| Rac | 1.65  (0.836-5.59) | -- | 1.94  (1.09-5.62) | 2.25  (1.34-6.26) | -- | -- | -- | -- |
| 100 | День 1 | 208  (61.9) | 3  (2-4) | 1650 (52.9) | 28.7  (49.4) | -- | -- | -- | -- |
| День 10d | 235 (45) | 3  (2-4) | 2276 (37.6) | 47.7  (41.3) | 4090 (36.4) | 31.5 (7.4) | 25.8  (36.4) | 1172 (34.5) |
| Rac | 1.13  (0.577-2.66) | -- | 1.37 (0.825-2.75） | 1.66  (1.02-2.90) | -- | -- | -- | -- |
| N=6 на дозу  а: геометрическое среднее (геометрическое CV%); b: медиана (мин-макс); c : показатель накопления = ФK день 10/ ФK день 1, геометрическое среднее (мин-макс), d :в образце одного из пациентов через 8 часов после приема дозы на 10-ый день не выявлено концентрации препарат, этот момент времени был исключен из анализов фармакокинетики. ФК рассчитано с использованием номинального времени | | | | | | | | | |

Таблица 71. Описательная статистика по предварительным параметрам ФК МК-8408 после применения препарата в дозе 60 мг в виде капсул FFP с пищей с высоким содержанием жира или натощак у здоровых субъектов

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры фармакокинетики** | **MK-8408 натощак** | | | **MK-8408 с высоким содержанием жиров** | | | **(MK-8408 с высоким содержанием жиров/MK-8408 натощак)** | | **rMSE**  **‡** |
| **N** | **GM** | **95% CI** | **N** | **GM** | **95% CI** | **GMR** | **90% CI** |  | |
| AUC0-∞ (ч\*нM | 1839 (1489.905,  6 2269.826 | | | 6 770.5 (624.259,  951.040) | | | 0.419 (0.306, 0.574) | | 0.270 |
| AUC0-24 (ч\*нM) | 1130 (893.472,  6 1428.666) | | | 6 428.6 (338.977,  542.026) | | | 0.379 (0.263, 0.548) | | 0.316 |
| Cмакс (нM) | 137.4 (103.721,  6 182.111) | | | 6 39.61 (29.892,  52.484) | | | 0.288 (0.187, 0.444) | | 0.371 |
| C24 (нM) | 21.90 (17.498, 6 27.413) | | | 6 10.76 (8.594, 13.463) | | | 0.491 (0.361, 0.667) | | 0.264 |
| Tмакс \* (ч) | 3.00 [2.00, 4.00]  6 | | | 6 5.00 [2.00, 8.00] | | | - - | | - |
| T1/2 \* (ч) | 6 26.5 (7.6) | | | 6 25.9 (20.6) | | | - - | | - |
| 1. Средний показатель по методу наименьших квадратов с обратной трансформацией и доверительный интервал на основе модели смешанных эффектов выполнены с натуральными логарифмическими показателями . \*   Медиана (мин, макс) для Tмакс. Геометрическое среднее (CV%) представлено для очевидного терминального периода полувыведения.   1. rMSE: Квадратный корень из условной средней квадратичной ошибки (остаточной ошибки), полученный в линейной модели в смешанных эффектах rMSE\*100% приблизительно показывает на **raw scale**.   GM: Геометрическое среднее, GMR: Отношение геометрического среднего, CI: Доверительный интервал.  ФK рассчитано с использованием номинального времени. | | | | | | | | | |

Таблица 72. Описательная статистика по предварительным параметрам ФК МК-8408 после применения препарата в дозе 60 мг однократно в виде FFP капсул с пищей с умеренным содержанием жира или натощак у здоровых людей

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры фармакокинетики** | **MK-8408 натощак** | | | **MK-8408 с умеренным содержанием жиров** | | | **(MK-8408 с умеренным содержанием жиров/MK8408 натощак)** | | **rMSE**  **‡** |
| **N** | **GM** | **95% CI** | **N** | **GM** | **95% CI** | **GMR** | **90% CI** |  | |
| AUC0-∞ (ч\*нM) | 6 1839 (1407.103,  2403.396 | | | 6 523.2 (400.327,  683.777) | | | 0.285 (0.208, 0.388) | | 0.308 |
| AUC0-24 (ч\*нMl) | 6 1130 (879.462,  1451.424) | | | 6 341.1 (265.511,  438.187) | | | 0.302 (0.226, 0.404) | | 0.288 |
| Cмакс (нMl) | 6 137.4 (101.517,  186.064) | | | 6 36.05 (26.627,  48.804) | | | 0.262 (0.184, 0.373) | | 0.348 |
| C24 (нMl) | 6 21.90 (17.165,  27.945) | | | 6 6.593 (5.167,  8.413) | | | 0.301 (0.227, 0.400) | | 0.280 |
| Tмакс \* (ч) | 6 3.00 [2.00, 4.00] | | | 6 3.50 [2.00, 6.00] | | | - - | | - |
| T1/2 \* (ч) | 6 26.5 (7.6) | | | 6 20.6 (27.6) | | | - - | | - |
| 1. Средний показатель по методу наименьших квадратов с обратной трансформацией и доверительный интервал на основе модели смешанных эффектов выполнены с натуральными логарифмическими показателями . \*   Медиана (мин, макс) для Tмакс. Геометрическое среднее (CV%) представлено для очевидного терминального периода полувыведения.   1. rMSE: Квадратный корень из условной средней квадратичной ошибки (остаточной ошибки), полученный в линейной модели в смешанных эффектах rMSE\*100% приблизительно показывает на **raw scale**.   GM: Геометрическое среднее, GMR: Отношение геометрического среднего, CI: Доверительный интервал.  ФK рассчитано с использованием номинального времени. | | | | | | | | |  |

Таблица 73. Описательная статистика по предварительным параметрам ФК МК-8408 после применения препарата в дозе 60 мг однократно в виде FFP капсул с пищей с низким содержанием жира или натощак у здоровых людей

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры фармакокинетики** | **MK-8408 натощак** | | | **MK-8408 с низким содержанием жиров** | | | **(MK-8408 с низким содержанием жиров /MK8408 натощак)** | | **rMSE**  **‡** |
| **N** | **GM** | **95% CI** | **N** | **GM** | **95% CI** | **GMR** | **90% CI** |
| AUC0-∞ (ч\*нM) | 1839 (1407.103,  6 2403.396 | | | 1362 (1042.103,  6 1779.960 | | | 0.741 (0.542,  1.011) | | 0.308 |
| AUC0-24 (ч\*нM) | 1130 (879.462,  6 1451.424) | | | 890.7 (693.358,  6 1144.286) | | | 0.788 (0.589,  1.055) | | 0.288 |
| Cмакс (нM) | 137.4 (101.517,  6 186.064) | | | 114.8 (84.801,  6 155.427) | | | 0.835 (0.587,  1.188) | | 0.348 |
| C24 (нM) | 21.90 (17.165,  6 27.945) | | | 15.87 (12.439,  6 20.250) | | | 0.725 (0.546,  0.962) | | 0.280 |
| Tмакс \* (ч) | 3.00 [2.00, 4.00]  6 | | | 4.00 [2.00, 4.00]  6 | | | - - | | - |
| T1/2 \* (ч) | 6 26.5 (7.6) | | | 6 27.2 (19.2) | | | - - | | - |
| 1. Средний показатель по методу наименьших квадратов с обратной трансформацией и доверительный интервал на основе модели смешанных эффектов выполнены с натуральными логарифмическими показателями . \*   Медиана (мин, макс) для Tмакс. Геометрическое среднее (CV%) представлено для очевидного терминального периода полувыведения.   1. rMSE: Квадратный корень из условной средней квадратичной ошибки (остаточной ошибки), полученный в линейной модели в смешанных эффектах rMSE\*100% приблизительно показывает на **raw scale**.   GM: Геометрическое среднее, GMR: Отношение геометрического среднего, CI: Доверительный интервал.  ФK рассчитано с использованием номинального времени. | | | | | | | | |  |

**5.2.3 ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ПРАВИЛЬНОСТИ КОНЦЕПЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ (PN003)**

Исследование МК-8408 PN003 – проходит в настоящее время и посвящено подтверждению правильности концепции применения МК-8408 у пациентов с HCV-инфекцией. PN003 представляет собой рандомизированное открытое исследование с адаптивным дизайном и многократным применением доз препарата для оценки безопасности фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики МК-8408 у пациентов с HCV-инфекцией. Часть І включала 4 группы (группы A-D) пациентов с HCV-инфекцией генотипа 3. Планируется включение группы в часть ІІ (группы Е) пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1А. В часть ІІІ включают две группы (группа G и группа Н) пациентов с HCV-инфекцией генотипа 2В. Каждая группа включает по 3-4 пациента, каждый из которых получает МК-8408 внутрь в дозе от 10 до 120 мг 1 раз в сутки утром натощак на протяжении 5 дней подряд. С учетом сходства ФК при разных генотипах, представлены результаты объединенных данных по различным генотипам при применении дозы 60 мг (Таблица 74).

Предварительные данные по ФК у пациентов с HCV-инфекцией в дозах до 120 мг (Таблица 74) были несколько ниже, чем у здоровых добровольцев при применении той же дозы. Стабильное состояние достигалось к 5-му дню – последнему дню применения препарата. После применения МК-8408 в дозе от 10 до 120 мг на протяжении 5-ти дней, кажущийся терминальный период полувыведения составлял от 24-х до 30-ти часов, что соответствует данным у здоровых добровольцев. Медиана Tмакс составляла 2,0 – 4,0 часа в различных группах.

Таблица 74. Заключение по предварительным показателя фармакокинетики для МК-8408 при применении внутрь в дозах 10, 30, 60 и 120 мг 1 раз в день на протяжении 5 дней натощак в виде капсулы FFP у пациентов с HCV-инфекцией

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Доза (мг)** | **Популяция** | **N** | **День** | **Геометрическое среднее (%GCV)** | | | |  |
| **AUC0-24часа (нM\*ч)** | **Cмакс (нM)** | **C24ч (нM)** | **Tмаксa**  **(ч)** | **T1/2**  **(ч)** |
| 10 | HCV | 3 | 1  5 | 59.6 (194)  177 (10.9) | 7.73 (143)  18.1 (9.55) | 2.28(22.32)e  4.22 (20.5) | 2.00  (2.00 –  2.00)  2.00  (2.00 –  3.00) | --  23.9 (15.6) |
|  |  |  | Rab | 2.97 (164) | 2.34 (126) | 2.03 (42.1) |  |  |
| 30 | HCV | 3 | 1  5 | 348 (39.9)  674 (17.2) | 50.7 (38.6)  79.4 (27.7) | 5.98 (41.8)  13.7 (29.7) | 2.00  (2.00, 2.00)  2.00  (2.00, 2.00) | --  30.4 (30.3) |
|  |  |  | Rab | 1.94 (57.3) | 1.57 (47.9) | 2.3 (75.2) | -- | -- |
| 60 | HCV | 9 | 1 | 703 (33.3) | 88.4 (36) | 11.7 (43.1) | 3.00  (2.00 – 4.00) | -- |
|  | 5 | 1010 (32.3) | 105 (36.7) | 22 (41) | 3.00  (2.00 – 4.00) | 29.1 (21.5) |
|  | Rab | 1.43 (27.9) | 1.18 (24.8) | 1.87 (30.8) | - | -- |
| 120 | HCV | 3 | 1 | 1510 (38.7) | 174 (33.9) | 29.9 (58.4) | 2.00  (2.00 –  3.00) | -- |
|  | 5 | 2130 (12) | 226 (9.82) | 50 (13.5) | 3.00  (2.00 – 4.00) | 28.1 (15.9) |
|  | Rab | 1.41 (39.8) | 1.3 (35.9) | 1.67 (54.5) | -- | -- |
| a  Медиана (мин, макс)  b  Отношение накопления; отношение геометрических средних дня 5/дня 1 (мин-макс)  ФK рассчитывалось с использование номинального времени | | | | | | | | |

**5.2.4 ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МК-8408 И МК-5172 (PN004)**

Представляло собой открытое исследование, состоящее из трех периодов, с фиксированной последовательностью приема для оценки двустороннего взаимодействия МК-8408 и МК-5172 у 14-ти здоровых добровольцев. В периоде І пациенты получали МК-5172 однократно 1 раз в сутки в дозе 200 мг на протяжении 7-ми дней. В дальнейшем следовал период вымывания длительностью 7 дней. На протяжении периода ІІ пациенты получали МК-8408 однократно в дозе 60 мг в сутки на протяжении 7-ми дней. Периода вымывания между периодами ІІ и ІІІ не было. На протяжении периода ІІІ пациенты получали МК-8408 в дозе 60 мг в сутки однократно на протяжении 14-ти дней и МК-5172 одновременно 1 раз в сутки в дозе 200 мг в течение 10 дней. В таблице 75 представлены суммарные данные по фармакокинетике МК-8408 после одновременного значения нескольких доз МК-8408 60 мг 1 раз в сутки и МК-5172 200 мг на протяжении 14-ти дней и после многократного применения МК-8408 1 раз в день в дозе 60 мг на протяжении 7-ми дней. Показатель AUC0-24 часа GMR (90% CI) для МК-8408 после нескольких доз МК-8408 одновременно с несколькими дозами МК-5172 на протяжении 10-ти дней, по сравнению с МК-8408 в виде монотерапии на протяжении 7-ми дней, составил 0,97 (0,87, 1,09).

Таблица 75. Статистические сравнения и заключения по статистике фармакокинетики плазмы МК-8408 после применения нескольких доз МК-8408 внутрь по 60 мг 1 раз в сутки в сочетании с несколькими дозами 200 мг МК-5172 внутрь 1 раз в сутки в виде монотерапии у здоровых взрослых пациентов

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры фармакокинетики** | **MK-8408 Монотерапия** | | | **MK-5172 + MK-8408**|| | | | **MK-5172 + MK-8408/MK-8408 Монотерапия** | | |
| **N** | **GM** | **95% CI** | **N** | **GM** | **95% CI** | **GMR** | **90% CI** | **Псевдо внутрисубъектные**  **%CV†** |
| AUC0-24ч‡ (µM･ч) | 16 | 1.81 | (1.49, 2.19) | 16 | 1.76 | (1.54, 2.01) | 0.97 | (0.87, 1.09) | 18.254 |
| Cмакс‡ (µM) | 16 | 0.181 | (0.145, 0.226) | 16 | 0.156 | (0.132, 0.183) | 0.86 | (0.75, 0.99) | 22.504 |
| C24ч‡ (нM) | 16 | 37.6 | (30.6, 46.1) | 16 | 40.0 | (34.5, 46.5) | 1.07 | (0.96, 1.18) | 16.752 |
| Tмакс§ (ч) | 16 | 3.00 | (1.52, 4.01) | 16 | 4.01 | (3.01, 5.01) |  |  |  |
| MK-8408 Монотерапия: Многократное применение внутрь МК-8408 в дозе 60 мг 1 раз в сутки с 1-го по 7-ой день периода 2.  MK-5172 + MK-8408: Одновременное применение нескольких доз МК-5172 200 мг 1 раз в сутки с 1-го по 10-ый день в сочетании с MK-8408 в дозе 60 мг 1 раз в день с 1-го по 14-ый день периода 3.  † 2 2 2 2  Псевдо внутрисубъектное %CV = 100\*Sqrt[(A + B - 2AB)/2], где A and B представляют собой оценку дисперсии по логарифмической шкале для двух видов лечения, а сигма АВ соответствует оценке ковариации. В каждом случае данные получены из линейной модели смежных эффектов.  ‡ Back-transformed least-squares mean and confidence interval from the ANOVA linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.  §  Медиана (мин, макс) для Tмакс.  GM = геометрическое среднее по методу наименьших квадратов; CI = доверительный интервал; GMR = соотношение геометрического среднего по методу наименьших квадратов.  ||  У пациентов AN 0003 и AN 0007 MK-8408 применялся только в дозе 50 мг в 4-ый день периода ІІІ. | | | | | | | | | |