

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2. Заявник	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	«ЕббВі Айсленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для порівняння біодоступності однієї дози 7,5 мг АВТ-494 у вигляді таблеток для введення один раз на добу з біодоступністю двох доз по 3 мг АВТ-494 у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини у здорових дорослих людей М14-678 Версія 1 06 січня 2017 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 19 січня 2016 р. Останній візит останнього пацієнта: 10 березня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 12 Кількість пацієнтів, яким провели рандомізацію: 12 Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 12 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 12 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність АВТ-494 у вигляді таблеток для введення один раз на добу (7,5 мг; ER9) з біодоступністю АВТ-494 у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини (дві одноразові дози по 3 мг) при введенні натще.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим, рандомізованим дослідженням І фази з одноразовим введенням, яке проводилося за допомогою двох схем, двох періодів, перехресного дизайну. Відповідно до критеріїв відбору для участі у дослідженні вибирали дорослих чоловіків і жінок (N = 12), які мали гарний загальний стан здоров'я. Схема А: дві дози по 3 мг у вигляді капсул АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини, що вводяться з інтервалом 12 годин у стані натще (контроль). Схема В: одна доза 7,5 мг у вигляді таблеток АВТ-494 для введення один раз на добу (формула ER9) у стані натще (тест). При кожній схемі введення під час Періодів 1 і 2 проби крові для кількісного аналізу АВТ-494 брали перед введенням і в період до 72 годин після введення.
12. Основні критерії включення	Здорові особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	АВТ-494, капсули по 3 мг зі швидким вивільненням активної речовини, і АВТ-494, таблетки по 7,5 мг для введення один раз на добу (формула ER9). Всі препарати за цими схемами вводилися перорально.																		
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним																		
15. Супутня терапія	Не є застосовним																		
16. Критерії оцінки ефективності	Не є застосовним																		
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, параметрів ЕКГ та результатів проведення клінічних лабораторних аналізів.																		
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Аналіз за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів проводили для величини T_{max}, константи швидкості виведення під час кінцевої фази (β) і для натуральних логарифмів C_{max}, AUC_t та AUC_{∞}. Ця модель включала ефекти у залежності від послідовності, періоду, схеми, когорти та взаємодії періоду та когорти.</p> <p>Біодоступність схеми В відносно біодоступності контрольної схеми А оцінювали за допомогою співвідношення центральних величин разом з 90%-ми довірчими інтервалами, отриманими при аналізі натуральних логарифмів C_{max}, AUC_t і AUC_{∞}.</p> <p>Безпека:</p> <p>Для абсолютної та відносної кількості пацієнтів, у яких з'явилися побічні явища в період лікування, наводилися таблиці. Для результатів вимірювання лабораторних параметрів і життєво важливих показників визначали зміни, які згідно з попередньо встановленими критеріями були потенційно клінічно значущими.</p>																		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середня величина ± стандартне відхилення (N=12)</th> <th>Мінімальна величина – максимальна величина</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>35,3 ± 11,5</td> <td>24 - 53</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>76,0 ± 10,0</td> <td>63,3 - 91,9</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>171 ± 11,8</td> <td>154 - 195</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">8 чоловіків (67%), 4 жінки (33%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">5 європейців (42%), 6 афроамериканців (50%), 1 американський індіанець / виходець з Аляски (8%)</td> </tr> </tbody> </table>		Середня величина ± стандартне відхилення (N=12)	Мінімальна величина – максимальна величина	Вік (роки)	35,3 ± 11,5	24 - 53	Маса тіла (кг)	76,0 ± 10,0	63,3 - 91,9	Зріст (см)	171 ± 11,8	154 - 195	Стать	8 чоловіків (67%), 4 жінки (33%)		Раса	5 європейців (42%), 6 афроамериканців (50%), 1 американський індіанець / виходець з Аляски (8%)	
	Середня величина ± стандартне відхилення (N=12)	Мінімальна величина – максимальна величина																	
Вік (роки)	35,3 ± 11,5	24 - 53																	
Маса тіла (кг)	76,0 ± 10,0	63,3 - 91,9																	
Зріст (см)	171 ± 11,8	154 - 195																	
Стать	8 чоловіків (67%), 4 жінки (33%)																		
Раса	5 європейців (42%), 6 афроамериканців (50%), 1 американський індіанець / виходець з Аляски (8%)																		

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження І фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наводяться нижче:</p> <p>Узагальнені результати визначення параметрів фармакокінетики АВТ-494 після введення досліджуваних препаратів за двома схемами наводяться у наступних таблицях.</p> <p>Фармакокінетичні параметри (середня величина ± стандартне відхилення) АВТ-494 після введення ранкової та вечірньої дози 3 мг з інтервалом 12 годин у стані натще у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини</p> <table border="1" data-bbox="550 622 1385 869"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Параметри фармакокінетики (одиниці)</th> <th colspan="2">Схема А: АВТ-494, капсули зі швидким вивільненням активної речовини по 3 мг при введенні з інтервалом 12 годин у стані натще (N=12)</th> </tr> <tr> <th>Після ранкової дози (N=12)</th> <th>Після вечірньої дози^а (N=11)^б</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>21,1 ± 6,75</td> <td>16,0 ± 4,25</td> </tr> <tr> <td>T_{max} ^с (год.)</td> <td>1,0 (0,5 – 1,5)</td> <td>1,5 (1,0 – 2,0)</td> </tr> <tr> <td>C_{12} (нг/мл)</td> <td>0,924 ± 0,338</td> <td>1,31 ± 0,369</td> </tr> </tbody> </table> <p>Q12H = кожні 12 годин; C_{12} = концентрація в плазмі через 12 годин після введення останньої дози а. Вечірню дозу вводили через 12 годин після введення ранкової дози.</p> <p>Примітка: N = 11; дані про концентрацію у одного пацієнта було видалено, оскільки величини концентрації у плазмі крові у цього пацієнта, визначені у різний час, вказували на те, що цей пацієнт не приймав вечірню дозу. Середня величина (мінімальна величина – максимальна величина).</p> <p>Фармакокінетичні параметри (середня величина ± стандартне відхилення) АВТ-494 після введення дози 3 мг з інтервалом 12 годин (дві дози) у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини та після введення однієї дози 7,5 мг у вигляді таблеток для введення один раз на добу (формула ER9) у стані натще</p> <table border="1" data-bbox="550 1232 1385 1556"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри фармакокінетики (одиниці)</th> <th>Схема А: АВТ-494, капсули зі швидким вивільненням активної речовини по 3 мг при введенні кожні 12 годин (дві дози)^а (N=12)</th> <th>Схема В: Одна доза АВТ-494, таблетки по 7,5 мг для введення один раз на добу (ER9) (N=12)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>21,2 ± 6,56</td> <td>14,4 ± 7,47</td> </tr> <tr> <td>T_{max} ^б (год.)</td> <td>1,0 (0,5 – 13,0)</td> <td>3,0 (1,5 – 4,0)</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$ ^с (год.)</td> <td>8,44 (5,78)</td> <td>12,3 (7,39)</td> </tr> <tr> <td>AUC_t (нг × год./мл)</td> <td>159 ± 41,7^д</td> <td>139 ± 45,5</td> </tr> <tr> <td>AUC_{∞} (нг × год./мл)</td> <td>162 ± 42,8^д</td> <td>145 ± 51,0</td> </tr> <tr> <td>CL/F (л/год.)</td> <td>39,3 ± 9,65^д</td> <td>56,5 ± 16,5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Схема А = дві дози по 3 мг у вигляді капсул АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини при введенні з інтервалом 12 годин у стані натще. Схема В = одна доза 7,5 мг у вигляді таблеток АВТ-494 при введенні один раз на добу (формула ER9) у стані натще.</p> <p>Q12H = кожні 12 годин а. Параметри після введення ранкової дози та вечірньої дози див. у таблиці 5. б. Середня величина (мінімальна величина – максимальна величина). с. Гармонічна середня величина (псевдостандартне відхилення) д. N = 11; після 12 годин для схеми введення по 3 мг кожні 12 годин (капсули зі швидким вивільненням активної речовини. Дані про концентрацію у одного пацієнта було видалено з розрахунку AUC_t, AUC_{∞} і CL/F, оскільки величини концентрації у плазмі крові у цього пацієнта, визначені у різний час, вказували на те, що цей пацієнт не приймав вечірню дозу.</p>	Параметри фармакокінетики (одиниці)	Схема А: АВТ-494, капсули зі швидким вивільненням активної речовини по 3 мг при введенні з інтервалом 12 годин у стані натще (N=12)		Після ранкової дози (N=12)	Після вечірньої дози ^а (N=11) ^б	C_{max} (нг/мл)	21,1 ± 6,75	16,0 ± 4,25	T_{max} ^с (год.)	1,0 (0,5 – 1,5)	1,5 (1,0 – 2,0)	C_{12} (нг/мл)	0,924 ± 0,338	1,31 ± 0,369	Параметри фармакокінетики (одиниці)	Схема А: АВТ-494, капсули зі швидким вивільненням активної речовини по 3 мг при введенні кожні 12 годин (дві дози) ^а (N=12)	Схема В: Одна доза АВТ-494, таблетки по 7,5 мг для введення один раз на добу (ER9) (N=12)	C_{max} (нг/мл)	21,2 ± 6,56	14,4 ± 7,47	T_{max} ^б (год.)	1,0 (0,5 – 13,0)	3,0 (1,5 – 4,0)	$t_{1/2}$ ^с (год.)	8,44 (5,78)	12,3 (7,39)	AUC_t (нг × год./мл)	159 ± 41,7 ^д	139 ± 45,5	AUC_{∞} (нг × год./мл)	162 ± 42,8 ^д	145 ± 51,0	CL/F (л/год.)	39,3 ± 9,65 ^д	56,5 ± 16,5
Параметри фармакокінетики (одиниці)	Схема А: АВТ-494, капсули зі швидким вивільненням активної речовини по 3 мг при введенні з інтервалом 12 годин у стані натще (N=12)																																			
	Після ранкової дози (N=12)		Після вечірньої дози ^а (N=11) ^б																																	
	C_{max} (нг/мл)	21,1 ± 6,75	16,0 ± 4,25																																	
T_{max} ^с (год.)	1,0 (0,5 – 1,5)	1,5 (1,0 – 2,0)																																		
C_{12} (нг/мл)	0,924 ± 0,338	1,31 ± 0,369																																		
Параметри фармакокінетики (одиниці)	Схема А: АВТ-494, капсули зі швидким вивільненням активної речовини по 3 мг при введенні кожні 12 годин (дві дози) ^а (N=12)	Схема В: Одна доза АВТ-494, таблетки по 7,5 мг для введення один раз на добу (ER9) (N=12)																																		
	C_{max} (нг/мл)	21,2 ± 6,56	14,4 ± 7,47																																	
T_{max} ^б (год.)	1,0 (0,5 – 13,0)	3,0 (1,5 – 4,0)																																		
$t_{1/2}$ ^с (год.)	8,44 (5,78)	12,3 (7,39)																																		
AUC_t (нг × год./мл)	159 ± 41,7 ^д	139 ± 45,5																																		
AUC_{∞} (нг × год./мл)	162 ± 42,8 ^д	145 ± 51,0																																		
CL/F (л/год.)	39,3 ± 9,65 ^д	56,5 ± 16,5																																		

<p>20. Результати ефективності (продовження)</p>	<p>У таблиці нижче наводяться точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для співвідношення центральних значень для оцінки відносної біодоступності</p> <p>Точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності однієї дози 7,5 мг у вигляді таблеток АВТ-494 для введення один раз на добу (формула ER9) відносно біодоступності АВТ-494 після введення дози 3 мг з інтервалом 12 годин (дві дози) у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини у стані натще</p> <table border="1" data-bbox="563 629 1469 792"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Схеми введення Тест порівняно з контролем</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики (одиниці)</th> <th colspan="2">Центральні значення</th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90%-й довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">В порівняно з А</td> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>13,4</td> <td>20,4</td> <td>0,657</td> <td>0,569 - 0,758</td> </tr> <tr> <td>AUC_t (нг х год./мл)</td> <td>133</td> <td>158</td> <td>0,842</td> <td>0,774 - 0,915</td> </tr> <tr> <td>AUC_{∞} (нг х год./мл)</td> <td>138</td> <td>160</td> <td>0,860</td> <td>0,797 - 0,928</td> </tr> </tbody> </table> <p>Схема А = дві дози по 3 мг у вигляді капсул АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини, що вводяться з інтервалом 12 годин у стані натще (контроль).</p> <p>Схема В = одна доза 7,5 мг у вигляді таблеток АВТ-494 для введення один раз на добу (формула ER9) у стані натще (тест).</p>	Схеми введення Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики (одиниці)	Центральні значення		Відносна біодоступність		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал	В порівняно з А	C_{max} (нг/мл)	13,4	20,4	0,657	0,569 - 0,758	AUC_t (нг х год./мл)	133	158	0,842	0,774 - 0,915	AUC_{∞} (нг х год./мл)	138	160	0,860	0,797 - 0,928
Схеми введення Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики (одиниці)			Центральні значення		Відносна біодоступність																					
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал																						
В порівняно з А	C_{max} (нг/мл)	13,4	20,4	0,657	0,569 - 0,758																						
	AUC_t (нг х год./мл)	133	158	0,842	0,774 - 0,915																						
	AUC_{∞} (нг х год./мл)	138	160	0,860	0,797 - 0,928																						
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Перевірені схеми введення АВТ-494 загалом добре переносилися пацієнтами. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін життєво важливих показників, параметрів ЕКГ або лабораторних параметрів. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																										
<p>22. Висновок</p>	<p>Центральні значення для величин C_{max} та AUC_{∞} АВТ-494 при введенні натще разової дози 7,5 мг у вигляді таблеток для введення один раз на добу (формула ER9) становили відповідно 66% та 86% від відповідних величин, отриманих при введенні натще двох доз по 3 мг з інтервалом 12 годин у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини.</p>																										

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні

(підпис)

Наталія Азьмук



ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2. Заявник	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	«ЕббВі Айеленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження I фази для оцінки біодоступності трьох прототипів таблеток АВТ-494 для введення один раз на добу порівняно з біодоступністю референтної форми випуску таблеток АВТ-494 для введення один раз на добу, що використовувалася у дослідженнях III фази при ревматоїдному артриті, а також для оцінки впливу їжі на фармакокінетику нових прототипів форм випуску M14-679, версія 1, 22 червня 2017 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1 (дослідження для оцінки біодоступності та впливу їжі)
7. Період клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 16 квітня 2016 р. Останній візит останнього пацієнта: 04 листопада 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 72 Фактична кількість пацієнтів (включених у дослідження): 73
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Частина 1: Порівняти біодоступність трьох досліджуваних форм випуску таблеток АВТ-494 (30 мг; формули ER10, ER11 та ER12) з референтною формою випуску таблеток АВТ-494 для застосування один раз на добу (30 мг; формула ER8), а також оцінити вплив їжі з високим вмістом жирів на ці три досліджувані форми випуску. Частина 2: Порівняти біодоступність вибраної досліджуваної форми випуску таблеток АВТ-494 (15 мг; ER14) з референтною формою випуску таблеток АВТ-494 для застосування один раз на добу (15 мг; формула ER7). Частина 3: Порівняти біодоступність вибраних досліджуваних форм випуску таблеток АВТ-494 (15 мг; ER13 та ER14) з референтною формою випуску таблеток АВТ-494 для застосування один раз на добу (15 мг; формула ER7).

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Частина 1 проводилася за дизайном відкритого, рандомізованого дослідження з одноразовим введенням, що складалося з чотирьох періодів, дванадцяти послідовностей з неповним переходом. Інтервал між введенням під час чотирьох періодів становив принаймні 4 дні.</p> <p>Частина 2 проводилася за дизайном відкритого, рандомізованого дослідження з одноразовим введенням, що складалося з двох періодів, двох послідовностей з переходом. Інтервал між введенням під час двох періодів становив принаймні 4 дні.</p> <p>Частина 3 проводилася за дизайном відкритого, рандомізованого дослідження з одноразовим введенням, що складалося з трьох періодів, трьох послідовностей з переходом. Інтервал між введенням під час трьох періодів становив принаймні 4 дні.</p> <p>Проби крові для кількісного аналізу АВТ-494 брали протягом 72 годин після введення препарату під час кожного періоду.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Частина 1: АВТ-494, 30 мг, формула ER10 (процес вологого гранулювання з 30% винною кислотою) АВТ-494, 30 мг, формула ER11 (процес вологого гранулювання з 20% винною кислотою) АВТ-494, 30 мг, формула ER12 (процес вологого гранулювання з 10% винною кислотою)</p> <p>Частина 2: АВТ-494, досліджувана форма випуску таблеток по 15 мг (за формулою, вибраною на підставі результатів, отриманих під час частини 1)</p> <p>Частина 3: АВТ-494, 15 мг, формула ER13 (процес вологого гранулювання з 30% винною кислотою) АВТ-494, 15 мг, формула ER14 (процес вологого гранулювання з 20% винною кислотою)</p> <p>Доза: разова доза Спосіб застосування: пероральне введення</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, параметрів ЕКГ та результатів проведення лабораторних аналізів.</p>

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для демографічних показників проводили описовий статистичний аналіз для кожної частини дослідження.</p> <p>Концентрація у плазмі крові та інші параметри фармакокінетики АВТ-494 наводилися у табличному форматі для кожного пацієнта та кожної схеми введення, а підсумковий статистичний аналіз проводили для кожного моменту взяття проб і кожного параметра у залежності від схеми введення. Значущі відхилення параметрів фармакокінетики під час певного моменту взяття проб виявляли та узагальнювали. Дані про концентрацію у плазмі крові наводили з точністю до певної кількості знаків після коми, а не у залежності від певної кількості значущих цифр.</p> <p>Частина 1:</p> <p>Аналіз за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів проводили для тривалості періоду до максимальної спостережуваної концентрації у плазмі крові (T_{max}), константи швидкості виведення під час уявної кінцевої фази (β) і для натуральних логарифмів максимальної спостережуваної концентрації у плазмі крові (C_{max}), площі під кривою залежності концентрації у плазмі від часу – від нуля до часу останньої реєстрації вимірної величини концентрації (AUC_t), а також площі під кривою залежності концентрації у плазмі від часу – від нуля до нескінченності (AUC_{∞}) за допомогою програми статистичного аналізу SAS®, версія 9.3, «PROC MIXED». Ця модель включала ефекти у залежності від послідовності, періоду та схеми введення. У рамках змішаного моделювання досліджувану схему В (АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER10 при введенні у стані натще), досліджувану схему D (АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER11 при введенні у стані натще) і досліджувану схему F (АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER12 при введенні у стані натще) порівнювали з референтною схемою А (АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER8 при введенні у стані натще) за допомогою тесту з рівнем значущості 0,05. Біодоступність досліджуваних схем відносно біодоступності схеми А оцінювали за допомогою 90%-х довірчих інтервалів, визначених за допомогою аналізу натуральних логарифмів C_{max}, AUC_t та AUC_{∞}. Для оцінки співвідношення 90%-і довірчі інтервали отримували за допомогою антилогарифма верхніх та нижніх границь довірчих інтервалів для різниці середньоквадратичних величин на логарифмічній шкалі, отриманій у рамках моделі аналізу повторних вимірювань.</p> <p>Для оцінки ефекту їжі з високим вмістом жирів проводили аналогічні аналізи, що описувалися вище, та порівнювали схему С (АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER10 при введенні після їжі з високим вмістом жирів) зі схемою В, схемою Е (АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER11 при введенні після їжі з високим вмістом жирів), зі схемою D, схемою G (АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER12 при введенні після їжі з високим вмістом жирів), зі схемою F (АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER12 при введенні у стані натще).</p> <p>Частина 2</p> <p>Для оцінки відносної біодоступності досліджувану схему I (АВТ-494 у дозі 15 мг за формулою ER14 при введенні у стані натще) порівнювали з референтною схемою H (АВТ-494 у дозі 15 мг за формулою ER7 при введенні у стані натще). Проводили аналогічний аналіз, як описувалося вище для Частини 1.</p> <p>Частина 3</p> <p>Для оцінки відносної біодоступності досліджувані схеми K і L (АВТ-494 у дозі 15 мг за формулами відповідно ER13 і ER14 при введенні у стані натще) порівнювали з референтною схемою J (АВТ-494 у дозі 15 мг за формулою ER7 при введенні у стані натще). Проводили аналогічний аналіз, як описувалося вище для Частини 1.</p>
--------------------------------------	--

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина
	Частина 1, кількість учасників (N=36)	
Вік (роки)	35,3 ± 8,91	19 - 54
Маса тіла (кг)	81,1 ± 11,5	56,8 - 100
Зріст (см)	178 ± 8,81	158 - 194
Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,6 ± 2,72	20,7 - 29,9
Стать	35 чоловіків (97%), 1 жінка (3%)	
Раса	21 європеоїд (58%), 10 афроамериканців (28%), 5 – змішана раса (14%)	
	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина
	Частина 2, кількість учасників (N=12)	
Вік (роки)	38,3 ± 11,6	24 - 56
Маса тіла (кг)	75,1 ± 9,24	58,1 - 89,3
Зріст (см)	176 ± 5,58	163 - 184
Індекс маси тіла (кг/м ²)	24,3 ± 2,17	20,7 - 27,3
Стать	10 чоловіків (83%), 2 жінки (17%)	
Раса	7 європеоїдів (58%), 5 афроамериканців (42%)	
	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина
	Частина 3, кількість учасників (N=25 ^a)	
Вік (роки)	35,2 ± 10,1	21 - 54
Маса тіла (кг)	78,7 ± 13,3	55,7 - 114
Зріст (см)	173 ± 9,33	160 - 197
Індекс маси тіла (кг/м ²)	26,1 ± 2,75	20,6 - 29,8
Стать	23 чоловіка (92%), 2 жінки (8%)	
Раса	10 європеоїдів (40%), 10 афроамериканців (40%), 3 азіата (12%), 2 – змішана раса (8%)	
а. Один пацієнт відкликав свою згоду на участь.		

20. Результати ефективності

Не є застосовним.
Це дослідження проводилося для оцінки фармакокінетики та безпеки у людей з гарним загальним станом здоров'я, а ефективність не оцінювали.
Результати оцінки фармакокінетики: Частина I

Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність	
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал
Схема В порівняно зі схемою А	C _{max}	54,70	54,47	1,004	0,902 - 1,118
	AUC _t	472,18	478,13	0,988	0,932 - 1,046
	AUC _∞	481,93	494,82	0,974	0,917 - 1,034
Схема D порівняно зі схемою А	C _{max}	56,80	54,47	1,043	0,937 - 1,161
	AUC _t	470,02	478,13	0,983	0,928 - 1,041
	AUC _∞	482,37	494,82	0,975	0,918 - 1,035
Схема F порівняно зі схемою А	C _{max}	55,79	54,47	1,024	0,920 - 1,140
	AUC _t	457,71	478,13	0,957	0,904 - 1,014
	AUC _∞	473,44	494,82	0,957	0,901 - 1,016

Схема А = одноразове введення АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER8 у стані натще (контроль для схем В, D і F).

Схема В = одноразове введення АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER10 у стані натще (тест для схеми А).

Схема D = одноразове введення АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER11 у стані натще (тест для схеми А).

Схема F = одноразове введення АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER12 у стані натще (тест для схеми А).

Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність	
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал
Схема С порівняно зі схемою В	C _{max}	71,50	54,70	1,307	1,125 - 1,518
	AUC _t	610,98	472,18	1,294	1,194 - 1,403
	AUC _∞	615,41	481,93	1,277	1,174 - 1,338
Схема Е порівняно зі схемою D	C _{max}	76,67	56,80	1,350	1,164 - 1,566
	AUC _t	613,72	470,02	1,306	1,205 - 1,414
	AUC _∞	620,16	482,37	1,286	1,183 - 1,397
Схема G порівняно зі схемою F	C _{max}	85,13	55,79	1,526	1,331 - 1,766
	AUC _t	592,71	457,71	1,229	1,197 - 1,40
	AUC _∞	601,98	473,44	1,227	1,171 - 1,380

Схема В = одноразове введення АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER10 у стані натще (контроль для схеми С).

Схема С = одноразове введення АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER10 у стані після їжі з високим вмістом жирів (тест для схеми В).

Схема D = одноразове введення АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER11 у стані натще (контроль для схеми Е).

Схема Е = одноразове введення АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER11 у стані після їжі з високим вмістом жирів (тест для схеми D).

Схема F = одноразове введення АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER12 у стані натще (контроль для схеми G).

Схема G = одноразове введення АВТ-494 у дозі 30 мг за формулою ER12 у стані після їжі з високим вмістом жирів (тест для схеми F).

20. Результати ефективності (продовження)	Результати оцінки фармакокінетики: Частина 2					
	Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність	
			Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал
Схема I порівняно зі схемою H	C_{max} AUC _t AUC _∞	29,92 228,51 236,57	28,37 257,42 274,72	1,05 0,888 0,861	0,900 - 1,236 0,784 - 1,005 0,759 - 0,977	
Схема H = одноразове введення АВТ-494 у дозі 15 мг за формулою ER7 у стані натще (контроль). Схема I = одноразове введення АВТ-494 у дозі 15 мг за формулою ER14 у стані натще (тест).						
	Результати оцінки фармакокінетики: Частина 3					
	Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність	
			Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал
Схема K порівняно зі схемою J	C_{max} AUC _t AUC _∞	29,93 262,22 268,57	28,31 270,17 278,30	1,057 0,971 0,965	0,939 - 1,190 0,900 - 1,046 0,894 - 1,041	
Схема L порівняно зі схемою J	C_{max} AUC _t AUC _∞	29,43 260,36 265,57	28,31 270,17 278,30	1,040 0,964 0,954	0,924 - 1,170 0,894 - 1,039 0,884 - 1,030	
Схема J = одноразове введення АВТ-494 у дозі 15 мг за формулою ER7 у стані натще (контроль). Схема K = одноразове введення АВТ-494 у дозі 15 мг за формулою ER13 у стані натще (тест). Схема L = одноразове введення АВТ-494 у дозі 15 мг за формулою ER14 у стані натще (тест).						
21. Результати безпеки	Перевірені схеми лікування загалом добре переносилися пацієнтами. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін життєво важливих показників або лабораторних параметрів. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.					
22. Висновок	<p>При введенні натще досліджувані прототипи таблеток АВТ-494 по 30 мг для введення один раз на добу, отримані шляхом вологої грануляції (ER10 - 30% винна кислота; ER11 - 20% винна кислота та ER12 - 10% винна кислота) були біоеквівалентними таблеткам, створеним за формулою ER8 шляхом прямої компресії (формула, що використовувалась у дослідженнях III фази при ревматоїдному артриті, 30% винна кислота). При введенні досліджуваних препаратів за формулами ER10, ER11 та ER12 наявність у шлунку їжі з високим вмістом жирів призводила до збільшення величин C_{max} для АВТ-494 відповідно на 31%, 35% та 53% і величини AUC приблизно на 30% порівняно з введенням у стані натще.</p> <p>При одноразовому введенні у стані натще досліджувані таблетки АВТ-494 по 15 мг для введення один раз на добу, отримані шляхом вологої грануляції (ER13 - 30% винна кислота та ER14 - 20% винна кислота) були біоеквівалентними таблеткам, створеним за формулою ER7 шляхом прямого компресії (30% винна кислота та), про що свідчать результати оцінки, проведеної під час частини 3 при застосуванні розміру вибірки – 24 пацієнта.</p>					

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні

(підпис)

Наталія Азьмук



ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2. Заявник	«Е66Ві Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	«Е66Ві Айсленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «Е66Ві Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «Е66Ві», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетика, безпеки та переносимості одноразового та багаторазового введення АВТ-494 у вигляді таблеток для введення один раз на добу та у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини, а також оцінка впливу їжі на фармакокінетику таблеток для введення один раз на добу у здорових добровольців М14-680 Версія 1 02 березня 2017 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 25 вересня 2015 р. Останній візит останнього пацієнта: 03 квітня 2016 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки

<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>Частина 1: Запланована кількість пацієнтів: 12; кількість пацієнтів, включених у дослідження: 11; кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 11; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 11; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 11.</p> <p>Частина 2: Запланована кількість пацієнтів: 12; кількість пацієнтів, включених у дослідження: 12; кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 12; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 12; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 12.</p> <p>Частина 3: Запланована кількість пацієнтів: 34; кількість пацієнтів, включених у дослідження: 34; кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 32; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 34; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 9.</p> <p>Частина 4: Запланована кількість пацієнтів: 12; кількість пацієнтів, включених у дослідження: 0; кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 0; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 0; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 0.</p> <p>Частина 5: Запланована кількість пацієнтів: 12; кількість пацієнтів, включених у дослідження: 12; кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 11; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 12; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 12.</p> <p>Частина 6: Запланована кількість пацієнтів: 12; кількість пацієнтів, включених у дослідження: 12; кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 11; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 10; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 12.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Частина 1: Порівняти у здорових осіб біодоступність АВТ-494 у вигляді таблеток для введення один раз на добу (15 мг; формула ER7) з біодоступністю АВТ-494 у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини (12 мг) при введенні у стані натще.</p> <p>Частина 2: Порівняти у здорових осіб біодоступність АВТ-494 у вигляді таблеток для введення один раз на добу (30 мг; формула ER8) з біодоступністю АВТ-494 у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини (2 капсули по 12 мг) при введенні у стані натще.</p> <p>Оцінити у здорових осіб вплив їжі з високим вмістом жирів на фармакокінетику та безпеку АВТ-494 у вигляді таблеток для введення один раз на добу (30 мг; формула ER8).</p> <p>Частина 3: Оцінити у здорових осіб фармакокінетику, безпеку та переносимість АВТ-494 після його багаторазового введення у вигляді таблеток для введення один раз на добу не у стані натще.</p> <p>Частина 4: Оцінити у здорових осіб фармакокінетику, безпеку та переносимість АВТ-494 після його багаторазового введення у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини не у стані натще.</p> <p>Частина 5: Порівняти у здорових осіб біодоступність АВТ-494 у вигляді таблеток для введення один раз на добу (15 мг, один раз на добу; формула ER7) з біодоступністю АВТ-494 у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини (6 мг, двічі на добу) після багаторазового введення у стані натще.</p> <p>Частина 6: Порівняти у здорових осіб біодоступність АВТ-494 у вигляді таблеток для введення один раз на добу (30 мг, один раз на добу; формула ER8) з біодоступністю АВТ-494 у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини (12 мг, двічі на добу) після багаторазового введення у стані натще.</p>

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження I фази планувалося провести у шести частинах. Згідно з критеріями відбору у дослідження включали дорослих чоловіків і жінок, які мають гарний загальний стан здоров'я.</p> <p>Частина 1 проводилася за дизайном відкритого, рандомізованого дослідження з одноразовим введенням, що складалося з двох періодів, двох послідовностей з переходом. Учасників шляхом рандомізації розподіляли в одну з двох груп для послідовного застосування схем А і В.</p> <p>Частина 2 проводилася за дизайном відкритого, рандомізованого дослідження з одноразовим введенням, що складалося з трьох періодів, двох послідовностей з переходом. Під час Періоду 3 також оцінювали вплив їжі на фармакокінетику, безпеку та переносимість АВТ-494 у вигляді таблеток для введення один раз на добу. Учасників шляхом рандомізації розподіляли в одну з двох груп для послідовного застосування схем С, D і Е.</p> <p>Частина 3 проводилася за дизайном рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження з багаторазовим введенням у трьох паралельних групах учасників. Учасникам шляхом рандомізації призначали застосування препарату за схемами F, G або H.</p> <p>Частина 4 повинна була проводитися за дизайном відкритого, рандомізованого, дослідження з багаторазовим введенням у двох паралельних групах учасників. Цю частину дослідження було скасовано, оскільки вже було завершено ретельну оцінку фармакокінетики АВТ-494 у формі випуску зі швидким вивільненням активної речовини.</p> <p>Частини 5 і 6 проводилися за дизайном відкритого, рандомізованого дослідження з багаторазовим введенням, що складалося з двох періодів, двох послідовностей з переходом. Учасників шляхом рандомізації розподіляли в одну з двох груп для послідовного застосування схем К і L під час Частини 5 або схем М і N під час Частини 6.</p> <p>Під час Частин 1 і 2 серійні проби крові для аналізу фармакокінетики брали протягом 72 годин після введення у кожний період. Під час Частин 3, 5 і 6 серійні проби крові для аналізу фармакокінетики брали протягом 24 годин після введення ранкової дози у День 1 та протягом 72 години після введення ранкової дози у День 7 у кожний період.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років включно.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>АВТ-494 Упадацитиніб Пероральне введення Дози: 3, 12, 15, 30 мг</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, параметрів ЕКГ та результатів проведення лабораторних аналізів.</p>

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Частина 1: Аналіз за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів проводили для величини T_{max}, константи швидкості виведення під час кінцевої фази (β) і для натуральних логарифмів C_{max}, AUC_t та AUC_{∞}. Для оцінки відносної біодоступності схему В (ABT-494 по 15 мг в таблетках для введення один раз на добу, досліджувана форма випуску) порівнювали з контрольною схемою А.</p> <p>Частина 2: Для оцінки відносної біодоступності схему D (30 мг, таблетки для введення один раз на добу) порівнювали з контрольною схемою С (24 мг – 2 капсули \times 12 мг, капсули зі швидким вивільненням активної речовини). Модель оцінки біодоступності схеми D порівняно зі схемою С була такою самою, як і для Частини 1. З метою оцінки впливу їжі схему Е порівнювали зі схемою D (досліджувана форма випуску таблеток по 30 мг для застосування один раз на добу при введенні після їжі порівняно з введенням натще). Для аналізу змін T_{max}, β, C_{max}, AUC_t та AUC_{∞} проводили парний t-тест при рівні значущості 0,05. Біодоступність досліджуваних схем відносно біодоступності відповідних контрольних схем оцінювали разом з 90%-ми довірчими інтервалами, отриманих при аналізі натуральних логарифмів C_{max} та AUC.</p> <p>Частина 3: Для вирішення питання про пропорційність залежності від дози проводили аналіз для наведених нижче параметрів фармакокінетики ABT-494 після введення останньої дози у День 7: нормалізована за дозою величина C_{max}, нормалізована за дозою величина AUC_{0-24} і нормалізована за дозою величина C_{24}. Для оцінки концентрації ABT-494 у плазмі крові перед введенням ранкової дози після досягнення рівноважного стану проводили аналіз повторних вимірювань, використовуючи відповідні дані, отримані в період від Дня 2 до Дня 7. Для оцінки коефіцієнта накопичення проводили аналіз для відношення величин C_{max} та AUC_{0-24}, визначених у День 7 і День 1.</p> <p>Частини 5 і 6: Аналіз за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів проводили для натуральних логарифмів C_{max}, AUC_{0-24}, C_{24} і C_{min} у День 7. Модель для оцінки біодоступності схеми L (15 мг, один раз на добу) порівняно зі схемою K (6 мг, двічі на добу) під час Частини 5, а також модель для оцінки біодоступності схеми N (30 мг, один раз на добу) порівняно зі схемою M (12 мг, двічі на добу) під час Частини 6 була такою самою, як і для Частини 1. Біодоступність досліджуваних схем відносно біодоступності відповідних контрольних схем оцінювали разом з 90%-ми довірчими інтервалами, отриманих при аналізі натуральних логарифмів C_{max}, AUC_{0-24}, C_{24} і C_{min}.</p>
--------------------------------------	---

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина
	Частина 1 (N=11)	
Вік (роки)	39,0 ± 9,43	24,0 - 51,0
Маса тіла (кг)	78,4 ± 9,74	63,8 - 94,4
Зріст (см)	173,6 ± 8,25	159,0 - 183,5
Індекс маси тіла (кг/м ²)	26,0 ± 2,55	19,9 - 28,8
Раса	2 афроамериканця (18%), 9 європеоїдів (82%)	
Стать	9 чоловіків (82%), 2 жінки (18%)	
Частина 2 (N=12)		
Вік (роки)	37,5 ± 10,77	22,0 - 53,0
Маса тіла (кг)	77,1 ± 11,96	61,8 - 98,7
Зріст (см)	172,5 ± 12,13	152,0 - 187,8
Індекс маси тіла (кг/м ²)	26,0 ± 3,68	19,1 - 29,8
Раса	6 афроамериканців (50%), 6 європеоїдів (50%)	
Стать	9 чоловіків (75%), 3 жінки (25%)	
Частина 3 (N=34)		
Схема F (N=12)		
Вік (роки)	33,9 ± 6,39	23,0 - 45,0
Маса тіла (кг)	81,5 ± 12,97	64,5 - 101,4
Зріст (см)	174,5 ± 7,17	160,3 - 184,5
Індекс маси тіла (кг/м ²)	26,5 ± 2,71	22,5 - 29,8
Раса	4 афроамериканця (33%), 4 європеоїда (42%), 3 – змішана раса (25%),	
Стать	11 чоловіків (92%), 1 жінка (8%)	
Схема G (N=12)		
Вік (роки)	36,9 ± 10,01	22,0 - 53,0
Маса тіла (кг)	75,1 ± 11,11	58,8 - 93,8
Зріст (см)	173,9 ± 4,85	165,1 - 180,9
Індекс маси тіла (кг/м ²)	24,8 ± 3,23	19,3 - 29,6
Раса	7 афроамериканців (58%), 4 європеоїда (33%), 1 – змішана раса (8%),	
Стать	12 чоловіків (100%)	
Частина 3 (N=34)		
Схема H (N=10)		
Вік (роки)	37,9 ± 13,9	19,0 - 55,0
Маса тіла (кг)	82,5 ± 11,88	64,7 - 101,1
Зріст (см)	179,4 ± 5,63	170,8 - 185,8
Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,8 ± 2,89	21,0 - 29,3
Раса	3 афроамериканця (30%), 7 європеоїдів (70%)	
Стать	10 чоловіків (100%)	
Частина 5 (N=12)		
Вік (роки)	34,3 ± 11,31	19,0 - 51,0
Маса тіла (кг)	77,7 ± 10,93	55,2 - 89,9
Зріст (см)	174,7 ± 7,65	161,4 - 186,6
Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,5 ± 3,44	18,5 - 29,8
Раса	6 афроамериканців (50%), 6 європеоїдів (50%)	
Стать	11 чоловіків (92%); 1 жінка (8%)	
Частина 6 (N=12)		
Вік (роки)	34,8 ± 10,28	21,0 - 50,0
Маса тіла (кг)	79,2 ± 10,79	59,4 - 94,1
Зріст (см)	173,3 ± 9,43	155,0 - 186,7
Індекс маси тіла (кг/м ²)	26,3 ± 2,21	23,2 - 29,8
Раса	5 афроамериканців (42%), 6 європеоїдів (50%); 1 – змішана раса (8%)	
Стать	9 чоловіків (75%); 3 жінки (25%)	

BMI = індекс маси тіла

20. Результати ефективності

Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження І фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наводяться нижче:

Короткий опис результатів / висновки

Результати оцінки фармакокінетики

Частина 1: У таблиці нижче наводяться точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності

Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність	
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал
Схема В порівняно зі схемою А	C_{max}	23,86	63,93	0,373	0,312 - 0,446
	AUC_t	214,88	228,92	0,939	0,889 - 1,013
	AUC_{∞}	229,81	231,69	0,992	0,909 - 1,082

Схема А = одноразове застосування АВТ-494 у дозі 12 мг у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини при введенні у стані натще (контроль для схеми В).
Схема В = одноразове застосування АВТ-494 у дозі 15 мг у вигляді таблеток для застосування один раз на добу (формула ER7) при введенні у стані натще (тест для схеми А).

Частина 2: У таблиці нижче наводяться точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності

Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність	
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал
Схема D порівняно зі схемою C	C_{max}	60,48	164,41	0,368	0,326 - 0,415
	AUC_t	460,49	505,11	0,512	0,828 - 1,004
	AUC_{∞}	474,54	508,78	0,553	0,845 - 1,029
Схема E порівняно зі схемою D	C_{max}	72,40	60,48	1,197	1,027 - 1,395
	AUC_t	545,07	460,49	1,184	1,042 - 1,344
	AUC_{∞}	555,84	474,54	1,171	1,035 - 1,326

Схема С = одноразове застосування АВТ-494 у дозі 24 мг у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини (2 капсули х 12 мг) при введенні у стані натще (контроль для схеми D).
Схема D = одноразове застосування АВТ-494 у дозі 30 мг у вигляді таблеток для застосування один раз на добу (формула ER8) при введенні у стані натще (тест для схеми С і контроль для схеми E).
Схема E = одноразове застосування АВТ-494 у дозі 30 мг у вигляді таблеток для застосування один раз на добу (формула ER8) при введенні після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі (тест для схеми D).

Частина 3: Результат оцінки середньої нормалізованої за дозою концентрації перед введенням достовірно не розрізнявся у період від Дня 4 до Дня 7, вказуючи на те, що при введенні один раз на добу рівноважний стан досягався до Дня 4.
Аналізи проводили для натуральних логарифмів нормалізованих за дозою величин C_{max} , C_{24} і AUC_{0-24} , а також для β . При введенні АВТ-494 у дозі 15 мг один раз на добу не відмічалися статистично достовірні різниці жодних цих параметрів порівняно зі схемою введення АВТ-494 у дозі 30 мг один раз на добу, вказуючи на те, що при введенні дози 15 мг і 30 мг між параметрами фармакокінетики і дозою існує пропорційна залежність.
Для співвідношення накопичення між дозами 15 мг один раз на добу і 30 мг один раз на добу не відмічалася статистично достовірної різниці.

<p>20. Результати ефективності (продовження)</p>	<p>Частина 5: У таблиці нижче наводяться точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Схеми Тест порівняно з контролем</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики</th> <th colspan="2">Центральні значення</th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90%-й довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Схема L порівняно зі схемою K</td> <td>C_{max}</td> <td>30,34</td> <td>33,40</td> <td>0,909</td> <td>0,736 - 1,122</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-24}</td> <td>270,63</td> <td>288,29</td> <td>0,939</td> <td>0,837 - 1,053</td> </tr> <tr> <td>C_{24}</td> <td>2,90</td> <td>3,51</td> <td>0,826</td> <td>0,646 - 1,057</td> </tr> <tr> <td>C_{min}</td> <td>2,86</td> <td>2,62</td> <td>1,090</td> <td>0,852 - 1,395</td> </tr> </tbody> </table> <p>Схема K = ABT-494 у дозі 6 мг двічі на добу (2 x 3 мг у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини) при введенні у стані натще протягом 7 днів (контроль для схеми L). Схема L = ABT-494 у дозі 15 мг один раз на добу у вигляді таблеток для застосування один раз на добу (формула ER7) при введенні у стані натще протягом 7 днів (тест для схеми K).</p> <p>Частина 6: У таблиці нижче наводяться точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Схеми Тест порівняно з контролем</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики</th> <th colspan="2">Центральні значення</th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90%-й довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Схема N порівняно зі схемою M</td> <td>C_{max}</td> <td>64,83</td> <td>72,04</td> <td>0,900</td> <td>0,732 - 1,107</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-24}</td> <td>511,26</td> <td>524,76</td> <td>0,974</td> <td>0,869 - 1,092</td> </tr> <tr> <td>C_{24}</td> <td>4,03</td> <td>6,53</td> <td>0,617</td> <td>0,499 - 0,764</td> </tr> <tr> <td>C_{min}</td> <td>3,48</td> <td>3,99</td> <td>0,874</td> <td>0,747 - 1,022</td> </tr> </tbody> </table> <p>Схема M = ABT-494 у дозі 12 мг двічі на добу у вигляді капсул зі швидким вивільненням активної речовини при введенні у стані натще протягом 7 днів (контроль для схеми N). Схема N = ABT-494 у дозі 30 мг один раз на добу у вигляді таблеток для застосування один раз на добу (формула ER8) при введенні у стані натще протягом 7 днів (тест для схеми M).</p>	Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал	Схема L порівняно зі схемою K	C_{max}	30,34	33,40	0,909	0,736 - 1,122	AUC_{0-24}	270,63	288,29	0,939	0,837 - 1,053	C_{24}	2,90	3,51	0,826	0,646 - 1,057	C_{min}	2,86	2,62	1,090	0,852 - 1,395	Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал	Схема N порівняно зі схемою M	C_{max}	64,83	72,04	0,900	0,732 - 1,107	AUC_{0-24}	511,26	524,76	0,974	0,869 - 1,092	C_{24}	4,03	6,53	0,617	0,499 - 0,764	C_{min}	3,48	3,99	0,874	0,747 - 1,022
Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики			Центральні значення		Відносна біодоступність																																																									
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал																																																										
Схема L порівняно зі схемою K	C_{max}	30,34	33,40	0,909	0,736 - 1,122																																																										
	AUC_{0-24}	270,63	288,29	0,939	0,837 - 1,053																																																										
	C_{24}	2,90	3,51	0,826	0,646 - 1,057																																																										
	C_{min}	2,86	2,62	1,090	0,852 - 1,395																																																										
Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність																																																											
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал																																																										
Схема N порівняно зі схемою M	C_{max}	64,83	72,04	0,900	0,732 - 1,107																																																										
	AUC_{0-24}	511,26	524,76	0,974	0,869 - 1,092																																																										
	C_{24}	4,03	6,53	0,617	0,499 - 0,764																																																										
	C_{min}	3,48	3,99	0,874	0,747 - 1,022																																																										
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Перевірені схеми лікування загалом добре переносилися пацієнтами. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін життєво важливих показників або лабораторних параметрів. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																																																														

22. Висновок	<p>Одноразові дози 15 мг (формула ER7) та 30 мг (формула ER8) АВТ-494 у вигляді таблеток для застосування один раз на добу забезпечують величини АUC для АВТ-494, які є еквівалентними відповідно дозі 12 мг та 24 мг при введенні у стані натще капсул зі швидким вивільненням активної речовини. Центральні значення для величини C_{max} після одноразового введення доз 15 мг і 30 мг АВТ-494 у вигляді таблеток для застосування один раз на добу є на 63% нижчими порівняно з введенням капсул зі швидким вивільненням активної речовини відповідно у дозі 12 мг і 24 мг у стані натще. Введення АВТ-494 у дозі 30 мг у вигляді таблеток для застосування один раз на добу після сніданку з високим вмістом жирів збільшувало величини C_{max} і АUC для АВТ-494 приблизно на 20% порівняно з введенням у стані натще. При багаторазовому введенні таблеток для застосування один раз на добу не спостерігалось значного накопичення АВТ-494 у плазмі крові, а рівноважний стан у плазмі досягався до Дня 4 введення. При введенні дози 15 мг та 30 мг таблеток для застосування один раз на добу системний вплив АВТ-494 після досягнення рівноважного стану змінювався пропорційною дозі. Багаторазове введення АВТ-494 у дозі 15 мг і 30 мг у вигляді таблеток для застосування один раз на добу забезпечувало еквівалентні величини АUC₀₋₂₄ та величини C_{max} та C_{min}, які були порівнянними з відповідними величинами, отриманими після багаторазового введення капсул АВТ-494 зі швидким вивільненням активної речовини у дозі 6 мг двічі на добу та 12 мг двічі на добу у стані натще. Перевірені схеми лікування загалом добре переносилися пацієнтами. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін життєво важливих показників або лабораторних параметрів. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>
---------------------	---

Менеджер з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ
в Україні



(підпис)

Наталія Азьмук



ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2. Заявник	«Е66Ві Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	«Е66Ві Айсленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «Е66Ві Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «Е66Ві», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження І фази для оцінки впливу багаторазового введення упадацитинібу на фармакокінетику бупропіону у здорових дорослих людей M15-221 Версія 1 11 вересня 2018 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 12 грудня 2017 р. Останній візит останнього пацієнта: 20 березня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 22 Фактична кількість пацієнтів, включених у дослідження: 22 Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 22 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 22 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 22
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження була оцінка впливу багаторазового введення упадацитинібу на фармакокінетику бупропіону у здорових дорослих людей
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим, одноцентровим дослідженням І фази з багаторазовим введенням, що складалося з двох періодів та однієї послідовності введення. Серійні проби крові для кількісного аналізу бупропіону брали двічі – в період до 120 годин після введення ранкової дози у День 1 і в період до 120 годин після введення ранкової дози у День 12 під час Періоду 2 дослідження. Серійні проби крові для кількісного аналізу упадацитинібу брали в період до 24 годин після введення ранкової дози у День 11 під час Періоду 2 дослідження. Безпеку оцінювали протягом усього дослідження.
12. Основні критерії включення	Здорові особи чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 55 років.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат, доза/кількість/концентрація та спосіб введення		
		Упадацитиніб	Бупропіон®
	Лікарська форма	Таблетка у плівковій оболонці	Таблетка
	Формула	ER7	Таблетка з пролонгованим вивільненням активної речовини
	Кількість в 1 таблетці (мг)	15 мг	150 мг
	Спосіб введення	Пероральний	Пероральний
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним		
15. Супутня терапія	Не є застосовним		
16. Критерії оцінки ефективності	Не є застосовним		
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, параметрів ЕКГ та результатів проведення лабораторних аналізів.		
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Для оцінки впливу багаторазового введення упадацитинібу на разову дозу бупропіону проводили аналіз повторних вимірювань натуральних логарифмів величин C_{max} та AUC для бупропіону та гідроксибупропіону за допомогою програми для статистичного аналізу SAS®, версія 9.3, «PROC MIXED», з використанням даних, отриманих у День 1 під час Періоду 1 та у День 12 під час Періоду 2. У цій моделі чинником постійного впливу був період дослідження. Індивідуальну варіабельність величин враховували шляхом використання повторного твердження для впливу періоду. Для вибору ступеня свободи застосовувалася методика Кенворда-Роджера.</p> <p>Відносну біодоступність комбінованої схеми, що складалася із застосування упадацитинібу та бупропіону (День 12, Період 2), по відношенню до введення одного бупропіону (День 1, Період 1) оцінювали на підставі точкових оцінок і відповідних 90%-х довірчих інтервалів, отриманих при аналізі натуральних логарифмів C_{max} та AUC. Ці довірчі інтервали отримували шляхом взяття антилогарифму верхньої та нижньої межі довірчих інтервалів для середньоквадратичної різниці на логарифмічній шкалі у рамках аналізу для повторних вимірювань.</p> <p>Безпека:</p> <p>Всіх пацієнтів, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату, включали до популяції для аналізу безпеки. Побічні явища кодувалися за допомогою медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA). Абсолютну та відносну кількість учасників, у яких з'явилися побічні явища в період лікування, наводили у вигляді таблиць для кожного первинного класу системних органів (SOC) та кожного переважного терміну за класифікацією, наведеною у словнику MedDRA, у залежності від наступних періодів дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Одноразове введення бупропіону (від Дня 1 Періоду 1 до часу перед введенням у День 1 Періоду 2), <input type="checkbox"/> Багаторазове введення упадацитинібу один раз на добу (Період 2, Дні 1–11), <input type="checkbox"/> Багаторазове введення упадацитинібу один раз на добу у комбінації з бупропіоном (від Дня 12 Періоду 2 до завершення процедур у дослідженні в Період 2). <p>Крім того, наводилися зміни лабораторних параметрів та життєво важливих показників, які були потенційно клінічно значущими на підставі попередньо визначених критеріїв</p>		

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Таблиця 3: Короткий опис демографічних показників</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середня величина ± стандартне відхилення</th> <th>Мінімальна величина – максимальна величина</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(N=22)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>41,1 ± 9,68</td> <td>26 - 56*</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>76,3 ± 13,96</td> <td>55,9 - 99,7</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>172,0 ± 10,80</td> <td>154,5 - 192,6</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м²)</td> <td>25,6 ± 2,64</td> <td>20,1 - 29,3</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">16 чоловіків (73%), 6 жінок (27%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">12 європеїдів (54,5%), 7 афроамериканців (32%), 1 азіат (4,5%), 2 – змішана раса (9%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Вік усіх учасників на момент відбору знаходився у діапазоні 18 - 55 років. BMI = індекс маси тіла</p>		Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина	(N=22)			Вік (роки)	41,1 ± 9,68	26 - 56*	Маса тіла (кг)	76,3 ± 13,96	55,9 - 99,7	Зріст (см)	172,0 ± 10,80	154,5 - 192,6	Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,6 ± 2,64	20,1 - 29,3	Стать	16 чоловіків (73%), 6 жінок (27%)		Раса	12 європеїдів (54,5%), 7 афроамериканців (32%), 1 азіат (4,5%), 2 – змішана раса (9%)					
	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина																											
(N=22)																													
Вік (роки)	41,1 ± 9,68	26 - 56*																											
Маса тіла (кг)	76,3 ± 13,96	55,9 - 99,7																											
Зріст (см)	172,0 ± 10,80	154,5 - 192,6																											
Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,6 ± 2,64	20,1 - 29,3																											
Стать	16 чоловіків (73%), 6 жінок (27%)																												
Раса	12 європеїдів (54,5%), 7 афроамериканців (32%), 1 азіат (4,5%), 2 – змішана раса (9%)																												
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження I фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наводяться нижче:</p> <p>Точкові оцінки та 90% довірчі інтервали для фармакокінетичних параметрів бупропіону при введенні у День 12 під час 16-денного періоду багаторазового введення упадацитинібу у дозі 30 мг по відношенню до часу окремого введення:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Препарат</th> <th rowspan="2">Схеми лікування Тест порівняно з контролем</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики</th> <th colspan="2">Центральне значення</th> <th colspan="2">Відношення центральних значень</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90% довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Бупропіон</td> <td rowspan="3">День 12 періоду 2 порівняно з днем 1 періоду 1^a</td> <td>C_{max}</td> <td>69,3</td> <td>79,8</td> <td>0,868</td> <td>0,787; 0,957</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>763</td> <td>830</td> <td>0,919</td> <td>0,868; 0,974</td> </tr> <tr> <td>AUC_∞</td> <td>794</td> <td>859</td> <td>0,924</td> <td>0,873; 0,979</td> </tr> </tbody> </table> <p>a День 12 Періоду 2: упадацитиніб у дозі 30 мг один раз на добу + одна доза бупропіону 150 мг (тест) порівняно з Днем 1 Періоду 1: одна доза бупропіону 150 мг (контроль)</p>	Препарат	Схеми лікування Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральне значення		Відношення центральних значень		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Бупропіон	День 12 періоду 2 порівняно з днем 1 періоду 1 ^a	C _{max}	69,3	79,8	0,868	0,787; 0,957	AUC _t	763	830	0,919	0,868; 0,974	AUC _∞	794	859	0,924	0,873; 0,979
Препарат	Схеми лікування Тест порівняно з контролем				Параметр фармакокінетики	Центральне значення		Відношення центральних значень																					
		Тест	Контроль	Точкова оцінка		90% довірчий інтервал																							
Бупропіон	День 12 періоду 2 порівняно з днем 1 періоду 1 ^a	C _{max}	69,3	79,8	0,868	0,787; 0,957																							
		AUC _t	763	830	0,919	0,868; 0,974																							
		AUC _∞	794	859	0,924	0,873; 0,979																							
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Перевірені схеми лікування загалом добре переносилися пацієнтами. Більшість побічних явищ, які з'явилися під час лікування, мали незначний або помірний ступінь тяжкості, і жодний пацієнт не припинив участь у дослідженні через будь-яке побічне явище. У одного учасника в останній день введення відмічалось безсимптомне зниження кількості нейтрофілів, для якого зв'язок з упадацитинібом був розцінений дослідником як «обґрунтовано можливий», нормалізація кількості нейтрофілів відбулася через вісім днів. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін лабораторних параметрів або життєво важливих показників. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																												

22. Висновок	<p>При введенні бупропіону у День 12 протягом 16-денного багаторазового введення упадацитинібу (у дозі 30 мг один раз на добу) не відмічалось клінічно значущого впливу на величини C_{max} або АUC для бупропіону. Відношення центральних значень для C_{max} і АUC для бупропіону, отриманих на фоні введення та без введення упадацитинібу, становило відповідно 0,87 та 0,92, при цьому 90%-й довірчий інтервал для співвідношення величин АUC для бупропіону знаходився у межах встановленого діапазону еквівалентності 0,8 - 1,25. У цілому, ці результати підтверджують те, що упадацитиніб у дозі 30 мг один раз на добу не індукує активність ізоферменту СYP2B6. Перевірені схеми лікування загалом добре переносилися пацієнтами. Більшість побічних явищ, які з'явилися під час лікування, мали незначний або помірний ступінь тяжкості, і жодний пацієнт не припинив участь у дослідженні через будь-яке побічне явище. У одного учасника в останній день введення відмічалось зниження кількості нейтрофілів, для якого зв'язок з упадацитинібом був розцінений дослідником як «обґрунтовано можливий». Зниження абсолютної кількості нейтрофілів вже відмічалось у клінічних дослідженнях із застосуванням упадацитинібу та інших інгібіторів Янус-кінази. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось інших клінічно значущих змін лабораторних параметрів або життєво важливих показників. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>
---------------------	--

Менеджер з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ
в Україні


(підпис)


ДЛЯ
ДОКУМЕНТІВ
Наталія Азьмук

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2. Заявник	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	«ЕббВі Айсленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження II фази для оцінки безпеки та ефективності АВТ-494 при його застосуванні разом з метотрексатом у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість біологічної терапії проти фактору некрозу пухлини. М13-550 Остаточний звіт про клінічне дослідження 14 жовтня 2016 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 31 жовтня 2013 р. Останній візит останнього пацієнта: 27 липня 2015 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки (включаючи Пуерто-Ріко), Австралія, Чеська Республіка, Угорщина, Іспанія, Великобританія, Польща, Бельгія, Нова Зеландія
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 250 (50 – для групи застосування плацебо; 200 – для групи застосування АВТ-494) Кількість пацієнтів, для яких провели аналіз: 276 (56 – у групі застосування плацебо; 220 – у групі застосування АВТ-494)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження була оцінка безпеки та ефективності АВТ-494 при його багаторазовому введенні порівняно з плацебо у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, яким проводять базисну терапію метотрексатом та у яких раніше відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість біологічної терапії проти фактору некрозу пухлини
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, багатоцентровим дослідженням II фази у паралельних групах для оцінки безпеки та ефективності АВТ-494 при його багаторазовому введенні протягом 12 тижнів порівняно з плацебо у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких раніше відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість біологічної терапії проти фактору некрозу пухлини. Це дослідження включало скринінговий період тривалістю до 30 днів та візит для подальшого спостереження через 30 днів після завершення лікування.

<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Дорослі пацієнти чоловічої та жіночої статі віком не менше 18 років; з діагнозом ревматоїдного артрити, поставленим мінімум 3 місяці тому на підставі класифікаційних критеріїв Американської колегії ревматології (ACR), переглянутих у 1987 р., або класифікаційних критеріїв 2010 ACR / Ліги Європи проти ревматизму (EULAR), з активною формою ревматоїдного артрити, про що свідчить відповідність мінімальним критеріям активності захворювання (наявність ≥ 6 хворобливих суглобів [серед 68 суглобів для оцінки] під час візиту для скринінгу та візиту для початкових обстежень, наявність ≥ 6 набряклих суглобів [серед 66 суглобів для оцінки] під час візиту для скринінгу та візиту для початкових обстежень, підвищення концентрації високочутливого С-реактивного білка до величини, яка під час скринінгових обстежень перевищує верхню границю діапазону нормальних величин, або наявність позитивного ревматоїдного фактору та наявність аутоантитіл до циклічного цитрулінованого пептиду під час скринінгу), пацієнтам повинно проводитися лікування метотрексатом при його пероральному або парентеральному введенні протягом ≥ 3 місяців, а доза повинна залишатися стабільною у межах від 7,5 до 25 мг на тиждень протягом принаймні 4 тижнів перед візитом для початкових обстежень; попереднє лікування пацієнтів повинно було включати застосування принаймні одного біологічного засобу проти фактору некрозу пухлини протягом ≥ 3 місяців, яке довелося припинити або через недостатню ефективність, або через непереносимість; відсутність в анамнезі гострого запального захворювання суглобів, крім ревматоїдного артрити, а також відсутність в анамнезі злоякісного захворювання (у тому числі лімфоми та лейкемії); при проведенні лабораторних аналізів під час скринінгу а пацієнта не повинні відмічатися величини параметрів, які виходять за межі встановлених граничних величин для концентрації аланінтрансамінази та аспартаттрансамінази у сироватці крові, для розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, для загальної кількості лейкоцитів, для абсолютної кількості нейтрофілів, для кількості тромбоцитів, для абсолютного кількості лімфоцитів і для концентрації гемоглобіну.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>ABT-494 у дозі 3 мг, капсули для перорального введення зі швидким вивільненням активної речовини ABT-494 у дозі 12 мг, капсули для перорального введення зі швидким вивільненням активної речовини</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Відповідне плацебо, капсули для перорального введення</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Пацієнти повинні були продовжувати щотижневе введення метотрексату у стабільній дозі</p>

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Основними кінцевими параметрами ефективності була частота досягнення відповіді ACR20 у Тиждень 12. Досягненням у пацієнта відповіді ACR20 вважалося зменшення (покращення) мінімум на 20% кількості набряклих і хворобливих суглобів порівняно з початковим періодом, а також зменшення (покращення) мінімум на 20% принаймні 3 з 5 інших показників ACR порівняно з початковим періодом (кількість балів за такими шкалами: візуально-аналогова шкала для оцінки пацієнтом ступеня болю, шкала для загальної оцінки пацієнтом активності захворювання (PtGA), шкала для загальної оцінки лікарем активності захворювання (PhGA), анкета для оцінки стану здоров'я з визначенням індексу недієздатності (HAQ-DI) або на підставі зменшення концентрації високочутливого С-реактивного білка.</p> <p>Другорядними кінцевими параметрами ефективності були такі показники:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота досягнення відповіді ACR50/70 у Тиждень 12. • Відносна кількість пацієнтів, у яких досягається низька активність захворювання (LDA) на підставі результату оцінки за шкалою DAS 28 (С-реактивний білок) від 2,6 до $\leq 3,2$ балів у Тиждень 12; або у яких досягається клінічна ремісія на підставі наявності $<2,6$ балів за цією шкалою у Тиждень 12. • Відносна кількість пацієнтів, у яких досягається клінічна ремісія на підставі результату оцінки за шкалою DAS 28) (С-реактивний білок) $<2,6$ балів у Тиждень 12. <p>Примітка: кількість балів за шкалою DAS28 [С-реактивний білок] визначали за допомогою безперервної шкали для об'єднаної оцінки кількості хворобливих суглобів (серед 28 суглобів) (TJC28), кількості набряклих суглобів (серед 28 суглобів) (SJC28), активності захворювання за оцінкою пацієнтом (PtGA) з урахуванням концентрації високочутливого С-реактивного білка; а індекс клінічної активності хвороби (CDAI) (без урахування концентрації високочутливого С-реактивного білка) визначали на підставі простого підрахунку загальної кількості балів, отриманій для TJC28 та SJC28 разом з результатами загальної оцінки активності хвороби пацієнтом і лікарем.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Протягом усього дослідження проводили оцінку побічних явищ, фізикальне обстеження, визначали життєво важливі показники та проводили клінічні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та аналіз сечі).</p>

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність:</p> <p>Основний кінцевий параметр – частота відповіді ACR20 у Тиждень 12 – узагальнювали для кожної групи лікування, використовуючи результати точкової оцінки та 95% довірчий інтервал. Частоту відповіді ACR20 у Тиждень 12 у кожній групі дозування АВТ-494 порівнювали з групою застосування плацебо за допомогою критерію χ^2-квадрат або точного критерію Фішера (якщо очікувалося, що для 25% точкових порівнянь результат становитиме менше 5). Точкову оцінку та двосторонній 95% довірчий інтервал розраховували для кожної різниці частоти відповіді між групами; і для кожного порівняння наводили некоректовані величини Р. Для пацієнтів, які припинили лікування до Тижня 12, проводили категоризацію за принципом перенесення вперед результату останнього визначення для поповнення відсутніх даних.</p> <p>Аналіз другорядних кінцевих параметрів: для кожної групи лікування узагальнювали абсолютну та відносну кількість пацієнтів із відповіддю ACR50/70 та пацієнтів, у яких досягалася низька активність захворювання або клінічна ремісія на підставі результату оцінки за шкалою DAS28 [С-реактивний білок] або критерію CDAI у Тиждень 12, використовуючи результати точкової оцінки та 95% довірчий інтервал, а узагальнені дані, отримані у кожній групі дозування АВТ-494, порівнювали з групою застосування плацебо за допомогою критерію χ^2-квадрат або точного критерію Фішера (якщо очікувалося, що для 25% точкових порівнянь результат становитиме менше 5).</p> <p>Безпека:</p> <p>Абсолютну та відносну кількість пацієнтів узагальнювали для всіх побічних явищ, включаючи побічні явища, що становлять особливий інтерес, наприклад, побічні явища, що призвели до смерті, та побічні явища, що призвели до дострокового припинення лікування, для побічних явищ, класифікованих за допомогою Медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA) у залежності від класу системних органів (SOC) та переважного терміну (PT), для побічних явищ у залежності від максимального зв'язку з досліджуваним препаратом, а також для побічних явищ у залежності від максимального ступеня тяжкості.</p> <p>Абсолютну та відносну кількість пацієнтів з побічними явищами та з побічними явищами, що становлять особливий інтерес, надавали для кожної групи лікування; порівняння між кожною групою дозування АВТ-494 та групою застосування плацебо проводили за допомогою точного критерію Фішера. Для всіх побічних явищ, що з'явилися під час лікування, і для серйозних побічних явищ розраховували частоту на 100 пацієнто-років. Крім того, наводилися списки для всіх побічних явищ, що з'явилися під час лікування (включаючи переліки у залежності від зв'язку з лікуванням та від тяжкості), для побічних явищ, що становлять особливий інтерес, для серйозних побічних явищ, для побічних явищ, що призвели до смерті, та побічних явищ, що призвели до дострокового припинення лікування.</p> <p>Зміни лабораторних параметрів та життєво важливих показників узагальнювали за допомогою методів описової статистики, а різниця між групами лікування за допомогою АВТ-494 та групою застосування плацебо буде перевірятися за допомогою однобічного дисперсійного аналізу. Для лабораторних параметрів наводили абсолютну та відносну кількість пацієнтів зі змінами лабораторних параметрів від початкової величини до мінімальної, максимальної та кінцевої величини порівняно з відповідним діапазоном нормальних величин для кожного лабораторного параметра; а також наводили списки порушених параметрів, для визначення яких використовувався діапазон нормальних величин, визначений у лабораторії, в якій проводили аналіз.</p> <p>Для життєво важливих показників та вибраних лабораторних параметрів визначали абсолютну та відносну кількість пацієнтів, у яких відмічалася відповідність критеріям потенційно клінічно значущого порушення (для лабораторій: Ревматологічні загальні критерії токсичності, версія 2.0); а також наводили список усіх пацієнтів зі зміною будь-якого життєво важливого показника або лабораторного параметра, яка відповідає цим критеріям, з наведенням динаміки усієї зміни такого параметру.</p>
--------------------------------------	--

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>У модифікованій популяції для аналізу, згрупованій у залежності від призначеного лікування (популяція mITT) (N = 276), більшість учасників склали жінки, представники європейської раси та особи, які не вживали алкогольних напоїв і не палили і мали індекс маси тіла (ІМТ) 25 і більше.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У цьому плацебо-контрольованому дослідженні II фази була продемонстрована ефективність лікування за допомогою АВТ-494 у досліджуваних дозах (3 мг двічі на добу, 6 мг двічі на добу, 12 мг двічі на добу та 18 мг двічі на добу) у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість біологічної терапії проти фактору некрозу пухлини. У цьому дослідженні досягалася відповідність основному кінцевому критерію ефективності (за результатами аналізу даних за принципом перенесення вперед результату останнього визначення для поповнення відсутніх даних) і було продемонстровано, що відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь ACR20 при лікуванні за допомогою АВТ-494 (популяція mITT: 3 мг двічі на добу, 6 мг двічі на добу, 12 мг двічі на добу та 18 мг двічі на добу), у Тиждень 12 була статистично достовірно ($P \leq 0,05$) вищою порівняно з плацебо. При аналізі чутливості (введення даних без відповіді, змішане введення даних та аналіз тільки спостережуваних даних [без введення даних для поповнення відсутніх даних]) також була продемонстрована статистично достовірно ($P \leq 0,05$) більша відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь ACR20 у Тиждень 12 при застосуванні АВТ-494 по 3 мг двічі на добу, по 6 мг двічі на добу, по 12 мг двічі на добу та по 18 мг двічі на добу, порівняно з групою застосування плацебо, за винятком результату аналізу на підставі спостережуваних даних у групі застосування дози 3 мг двічі на добу. Аналогічним чином, у Тиждень 12 відмічалася статистично достовірно більша ($P \leq 0,05$, аналіз з перенесенням вперед результату останнього визначення для поповнення відсутніх даних) відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася відповідь ACR50 та ACR70 у кожній групі дозування АВТ-494 порівняно з групою застосування плацебо, за винятком результату аналізу у групі застосування дози 3 мг двічі на добу. У групах застосування АВТ-494 у дозі 12 мг двічі на добу та у дозі 18 мг двічі на добу у Тиждень 12 відмічалася статистично достовірно ($P \leq 0,05$) більша відносна кількість пацієнтів, у яких досягалася низька активність захворювання та клінічна ремісія на підставі результатів оцінки за шкалою DAS28 [С-реактивний білок].</p> <p>При порівнянні результатів оцінки кінцевих параметрів ефективності протягом усього періоду (від початку лікування до Тижня 12), отриманих у групах лікування за допомогою АВТ-494, з результатами у групі застосування плацебо, було продемонстровано підвищення частоти відповідей ACR20, ACR50 та ACR70; зменшення активності хвороби (завдяки зниженню індексу клінічної активності хвороби (CDAI) та результату оцінки активності хвороби пацієнтами і лікарями); зменшення кількості хворобливих і набряклих суглобів, зменшення ступеня болі; покращення функціональної активності та зниження недієздатності у зв'язку із захворюванням. Крім того, у Тиждень 12 у кожній групі дозування АВТ-494 відмічалася статистично значуще ($P \leq 0,05$) більше зниження середніх величин концентрації високочутливого С-реактивного білка порівняно з групою застосування плацебо. Серед доз АВТ-494 доза 6 мг двічі на добу послідовно забезпечувала високу ефективність, а для дози 12 мг двічі на добу було продемонстровано більш виразне покращення різних параметрів ефективності.</p>

<p>20. Результати ефективності (продовження)</p>	<p>У жодній групі дозування АВТ-494 порівняно з групою застосування плацебо у Тиждень 12 не спостерігалось значного середнього покращення порівняно з початковим періодом ступеня втоми за шкалою для функціональної оцінки лікування хронічного захворювання (FACIT-F) та впливу втоми на функціональну активність та повсякденну діяльність або ступеня нестабільності роботи, пов'язаної з ревматоїдним артритом (у пацієнтів, які працювали) (RA-WIS). У пацієнти, які приймали АВТ-494 у дозі 12 мг двічі на добу, у Тиждень 12 відмічалось статистично достовірно ($P \leq 0,05$) більш виразне середнє збільшення (покращення) порівняно з початковим періодом показника поточного стану здоров'я, визначеного на підставі 5 категорій за допомогою візуально-аналогової шкали (рухливість, догляд за собою, повсякденна активність, біль / дискомфорт, тривожність / депресія) при самостійній оцінці загального стану здоров'я, а також на підставі власної думки про свій стан здоров'я та самопочуття, тобто за результатами самостійної оцінки пацієнтами того, як вони себе почувають та наскільки добре можуть виконувати свою звичайну роботу. У цілому, лікування за допомогою АВТ-494 порівняно з плацебо призводило до кількісно кращих результатів за оцінкою пацієнтами (оцінка ступеня втоми, нестабільності роботи та стану здоров'я).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У пацієнтів, які отримували АВТ-494 (разом), загальна частота побічних явищ була вищою порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (60,5% проти 44,6%). Найчастішими побічними явищами у групі застосування АВТ-494 (разом) були інфекція сечовивідних шляхів та головний біль (5,5% для кожного явища), а з меншою частотою відмічалися інфекція верхніх дихальних шляхів та нудота (5,0% для кожного явища). Класом системних органів, з боку якого побічні явища відмічалися з найбільшою частотою, були інфекції та інвазії як у групах застосування АВТ-494 (разом) (29,5%), так і для групи застосування плацебо (21,4%). Найчастішими повідомленими побічними явищами, які дослідник вважає явищами з обґрунтованою можливістю наявності зв'язку з АВТ-494 (в усіх групах застосування АВТ-494), були нудота (8 пацієнтів, 3,6%), інфекція сечовивідних шляхів (5 пацієнтів, 2,3%), збільшення концентрації креатинфосфокінази в крові, лейкопенія, інфекція верхніх дихальних шляхів та головний біль (4 пацієнти, 1,8%). Протягом усього дослідження серед усіх пацієнтів не було зареєстровано жодного випадку смерті.</p> <p>Загальна частота серйозних побічних явищ у пацієнтів, які отримували АВТ-494 (разом), становила 2,3% (5 пацієнтів), а у пацієнтів, які приймали плацебо, – 1,8% (1 пацієнт). У групі застосування АВТ-494 у дозі 12 мг двічі на добу не відмічалось жодного випадку серйозних побічних явищ. У групі застосування АВТ-494 у дозі 18 мг двічі на добу у одного пацієнта з'явилося серйозне побічне явище у вигляді гострої дихальної недостатності. Серйозні побічні явища виникали у 2 пацієнтів у групі введення дози 3 мг двічі на добу (легенева емболія та панкреатит) і ще у 2 пацієнтів у групі введення дози 6 мг двічі на добу (у одного пацієнта була легенева емболія та тромбоз глибоких вен, а у другого пацієнта – транзиторне ішемічне порушення мозкового кровообігу та доброякісна гіперплазія передміхурової залози) (3,6% у кожній групі). У дослідженні було зареєстровано 2 випадки легеневої емболії як серйозного побічного явища (по 1 випадку у групах застосування АВТ-494 по 3 мг двічі на добу та по 6 мг двічі на добу, як зазначено вище). У групах введення АВТ-494 не відмічалось випадків інфекції як серйозного побічного явища. У одного пацієнта у групі застосування плацебо з'явилася бронхоектазія як серйозне побічне явище.</p> <p>Побічні явища, що призводили до припинення застосування досліджуваного препарату, виникали у 10 пацієнтів (4,5%) у групах застосування АВТ-494 (загалом) та у 2 пацієнтів (3,6%) у групі застосування плацебо. Побічні явища, які з'являлися під час лікування та призводили до припинення застосування АВТ-494 у групах введення різних доз АВТ-494, включали акародерматит, ревматоїдний артрит, стоматит, гастроентерит, тромбоз глибоких вен, легенева емболія, головний біль, тривожність, порушення апетиту, головний біль напруги, нудоту, інфекцію верхніх дихальних шляхів, лейкопенію та зниження концентрації гемоглобіну.</p>

<p>21. Результати безпеки (продовження)</p>	<p>Інфекції під час лікування з'явилися загалом у 66 (30,0%) пацієнтів у групах застосування АВТ-494 (разом), а найчастішими повідомленими інфекціями були інфекція сечовивідних шляхів (12 пацієнтів, 5,5%) та інфекція верхніх дихальних шляхів (11 пацієнтів, 5,0%). У групах введення АВТ-494 оперізуючий лишай з'явився у 3 пацієнтів (по 1 пацієнту у кожній групі введення АВТ-494 по 3 мг, по 12 мг та по 18 мг двічі на добу). Жодний повідомлений випадок не включав більше ніж 1 дерматом, і у жодному випадку не відбувалося ураження ока або центральної нервової системи; всі випадки оперізуючого герпесу вдалося усунути за допомогою супутніх лікарських засобів під час дослідження, і жоден пацієнт не припинив лікування досліджуваним препаратом через появу оперізуючого лишая. У дослідженні у одного пацієнта було зареєстровано зловживання захворювання (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинний рак [у групі введення 6 мг двічі на добу]), у 2 пацієнтів – порушення функції печінки (збільшення концентрації трансаміназ та збільшення концентрації білірубину в крові [у групі введення 18 мг двічі на добу]; а у 1 пацієнта з'явилася анемія [у групі введення 18 мг двічі на добу]).</p> <p>Лікування за допомогою АВТ-494 призводило до помірного збільшення вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), і цей ефект виходив на плато при системному впливі, що досягалося при введенні дози 6 мг двічі на добу і вище, але при цьому співвідношення холестерину ЛПНЩ та холестерину ЛПВЩ залишалось незмінним протягом періоду до Тижня 12.</p> <p>У 13 пацієнтів (всі пацієнти у групах застосування АВТ-494 [разом]) відбулося збільшення концентрації креатинінофосфокінази до величини, яка більше ніж в 4 рази перевищувала верхню межу діапазону нормальних величин. В усіх пацієнтів з підвищенням концентрації креатинінофосфокінази, включаючи пацієнтів, у яких відмічалися побічні явища, таке збільшення було безсимптомним (тобто не виникала слабкість чи ознаки / симптоми рабдоміолізу), і жодний пацієнт не припинив участь у дослідженні через підвищення концентрації креатинінофосфокінази. За результатами оцінки ступеня тяжкості на підставі ревматологічних загальних критеріїв токсичності було виявлено декілька ізольованих випадків зміни лабораторних показників функції печінки (АВТ-494 [всі групи]): 1 пацієнт з підвищенням концентрації аланінамінотрансферази 3-го ступеня та 1 пацієнт з підвищенням концентрації білірубину 3-го ступеня; проте для цих порушень не був встановлений зв'язок з дозою АВТ-494, і жодний випадок не відповідав критеріям закону Хая для тяжкого лікарського ураження печінки.</p>
--	---

22. Висновок	<p>У дослідженні M13-550 II фази досягався основний кінцевий критерій ефективності; і у групі пацієнтів, які отримували АВТ-494, у статистично достовірно ($P \leq 0,05$) більшої кількості пацієнтів досягалася відповідь АСR20 у Тиждень 12 порівняно з групою застосування плацебо. Аналогічним чином, при більшості перевірених доз АВТ-494 порівняно з плацебо у достовірно ($P \leq 0,05$) більшої відносної кількості пацієнтів досягалася відповідь АСR50 та АСR70 у Тиждень 12, а також відмічалось зниження активності захворювання у Тиждень 12 за результатами оцінки за шкалою DAS28 [С-реактивний білок] або за результатами визначення індексу клінічної активності хвороби (СDAI). У Тиждень 12 клінічна ремісія за результатами оцінки за шкалою за допомогою DAS28 [С-реактивний білок] досягалася у статистично достовірно ($P \leq 0,05$) більшої відносної кількості пацієнтів у групі введення АВТ-494 у дозі 12 мг та у дозі 18 мг двічі на добу порівняно з плацебо. Для частоти клінічної ремісії за результатами визначення індексу СDAI не відмічалось статистично значущої різниці між будь-якою групою дозування АВТ-494 порівняно з групою застосування плацебо. Загалом, дані про ефективність та результати, повідомлені пацієнтами, продемонстрували позитивний ефект лікування за допомогою АВТ-494 у пацієнтів з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких раніше відмічалася неадекватна відповідь або непереносимість біологічної терапії проти фактору некрозу пухлини. АВТ-494 у дозі 6 мг двічі на добу послідовно забезпечував високу ефективність та кращі результати, повідомлені пацієнтами, а для дози 12 мг двічі на добу було продемонстровано більш виразне покращення різних параметрів ефективності. Спостережувані побічні явища, а також зміни життєво важливих показників та результатів клінічних лабораторних аналізів не вказували на появу будь-яких проблем, пов'язаних з безпекою, які можуть перешкоджати подальшій розробці АВТ-494 як лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту.</p>
---------------------	--

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні


(підпис)

Наталія Азьмук



ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2. Заявник	«ЕббВі Байофармасьютикалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	«ЕббВі Айсленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження III фази для порівняння упадацитинібу (АВТ-494) у вигляді монотерапії з метотрексатом у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту з відсутністю адекватної відповіді на метотрексат M15-555 Період 1 07 червня 2018 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 23 березня 2016 р. Останній візит останнього пацієнта: 02 жовтня 2017 р. (Період 1)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австрія, Бельгія, Болгарія, Чилі, Чеська Республіка, Естонія, Греція, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Мексика, Польща, Португалія, Пуерто-Ріко, Румунія, Російська Федерація, Сербія, Південна Африка, Іспанія, Туреччина, Україна, Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 600 Кількість пацієнтів, для яких провели аналіз: 648 (432 – у групі застосування упадацитинібу; 216 – у групі застосування метотрексату)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою Періоду 1 цього дослідження було порівняння безпеки та ефективності (ознак та симптомів) упадацитинібу у дозі 30 мг один раз на добу як монотерапії та у дозі 15 мг один раз на добу як монотерапії з безпекою та ефективністю продовження монотерапії метотрексатом у пацієнтів з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких відмічається неадекватна відповідь на метотрексат. Метою Періоду 2 цього дослідження є оцінка довгострокової безпеки, переносимості та ефективності упадацитинібу у дозі 30 мг один раз на добу та 15 мг один раз на добу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які завершили Період 1 дослідження. Цей звіт про клінічне випробування стосується лише результатів Періоду 1 цього дослідження.

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це багатоцентрове дослідження III фази складається з двох періодів. Період 1 був 14-тижневим рандомізованим, подвійним сліпим, контрольованим періодом лікування у дослідженні у паралельних групах, який проводився для порівняння безпеки та ефективності упадацитинібу у дозі 30 мг один раз на добу як монотерапії та у дозі 15 мг один раз на добу як монотерапії з безпекою та ефективністю продовження монотерапії метотрексатом для усунення ознак і симптомів ревматоїдного артриту у пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, незважаючи на застосування метотрексату в стабільній дозі (неадекватна реакція на метотрексат). Період 2 є сліпим, тривалим, розширеним періодом дослідження для довгострокової оцінки безпеки, переносимості та ефективності упадацитинібу у дозі 30 мг один раз на добу і 15 мг один раз на добу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які завершили Період 1.</p> <p>Тривалість дослідження була такою, щоб включити 35-денний відбірковий період; 14-тижневий рандомізований, подвійно сліпий, контрольований період лікування у паралельних групах (Період 1); 226-тижневий сліпий розширений період (Період 2) і 30-денний період спостереження.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У це дослідження включали дорослих пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком не менше 18 років; з діагнозом ревматоїдного артриту, поставленим мінімум 3 місяці тому на підставі переглянутих у 2010 р. класифікаційних критеріїв Американської колегії ревматології (ACR) / Ліги Європи проти ревматизму (EULAR), у яких відмічалася неадекватна реакція у відповідь на лікування метотрексатом, але які могли переносити тижневу пероральну дозу метотрексату ≥ 15 мг або ≥ 10 мг на тиждень (для пацієнтів, які не переносили метотрексат у дозах $\geq 12,5$ мг на тиждень). При цьому могли застосовуватися місцеві рекомендації стосовно дозування метотрексату. У придатних для участі у дослідженні пацієнтів повинно було відмічатися ≥ 6 набряклих суглобів (серед 66 суглобів для оцінки) та ≥ 6 хворобливих суглобів (серед 68 суглобів для оцінки) під час візиту для скринінгу та візиту для початкових обстежень, а також підвищення концентрації високочутливого С-реактивного білка до величини ≥ 3 мг/л (при визначенні у центральній лабораторії) під час скринінгу.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Упадацитиніб, 15 мг, таблетки з пролонгованим вивільненням активної речовини для перорального введення Упадацитиніб, 30 мг, таблетки з пролонгованим вивільненням активної речовини для перорального введення</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Метотрексат, 7,5; 10; 15; 17,5; 20; 22,5 або 25 мг, капсули для перорального введення Відповідне плацебо для метотрексату, капсули для перорального введення Відповідне плацебо для упадацитинібу, таблетки для перорального введення</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Пацієнти повинні були приймати харчову добавку з фолієвою кислотою протягом усього Періоду 1 участі у дослідженні, починаючи з Дня 1 (візит для початкових обстежень), а під час Періоду 2 (починаючи з Тижня 26) фолієву кислоту слід приймати тільки у тому разі, якщо пацієнту проводиться базисна терапія метотрексатом.</p>

<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Основним кінцевим параметром ефективності згідно з вимогами Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами в США була відносна кількість пацієнтів, у яких досягається реакція ACR20 у Тиждень 14. Основним кінцевим параметром ефективності згідно з вимогами Європейського Союзу / Європейського агентства з оцінки лікарських засобів в ЄС була відносна кількість пацієнтів, у яких досягається низька активність хвороби (на підставі кількості балів за шкалою для оцінки активності хвороби [DAS 28] (С-реактивний білок) $\leq 3,2$) у Тиждень 14. Згідно з вимогами Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами в США ранговими головними другорядними параметрами були наступні показники (у Тиждень 14): 1) Зміна кількості балів за шкалою для оцінки активності хвороби (DAS 28) (С-реактивний білок) порівняно з початковим періодом; 2) Зміна кількості балів за анкетною для оцінки стану здоров'я з визначенням індексу недієздатності (HAQ-DI) порівняно з початковим періодом; 3) Зміна кількості балів за короткою анкетною (SF-36) при оцінці фізичного компонента (PCS) порівняно з початковим періодом; 4) Відносна кількість пацієнтів, у яких досягається низька активність захворювання (LDA) на підставі результату оцінки за шкалою DAS 28) (С-реактивний білок) $\leq 3,2$ балів; 5) Відносна кількість пацієнтів, у яких досягається клінічна ремісія (CR) на підставі результату оцінки за шкалою DAS 28) (С-реактивний білок); і 6) Зміна (тривалості) ранкової скутості суглобів порівняно з початковим періодом.</p> <p>Згідно з вимогами Європейського Союзу / Європейського агентства з оцінки лікарських засобів в ЄС ранговими головними другорядними параметрами були наступні показники (у Тиждень 14): 1) Зміна кількості балів за шкалою для оцінки активності хвороби (DAS 28) (С-реактивний білок) порівняно з початковим періодом; 2) Зміна кількості балів за анкетною для оцінки стану здоров'я з визначенням індексу недієздатності (HAQ-DI) порівняно з початковим періодом; 3) Частота відповіді ACR20; 4) Зміна кількості балів за короткою анкетною (SF-36) при оцінці фізичного компонента (PCS) порівняно з початковим періодом; 5) Відносна кількість пацієнтів, у яких досягається клінічна ремісія (CR) на підставі результату оцінки за шкалою DAS 28) (С-реактивний білок) і 6) Зміна (тривалості) ранкової скутості суглобів порівняно з початковим періодом.</p> <p>Іншими головними другорядними параметрами згідно з вимогами як Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами в США, так і з вимогами ЄС/ Європейського агентства з оцінки лікарських засобів були такі показники: 1) Частота відповіді ACR на 50% (ACR50); 2) Частота відповіді ACR на 70% (ACR70).</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Протягом усього дослідження проводили оцінку побічних явищ, фізикальне обстеження, лабораторні дослідження, реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ), а також визначали життєво важливі показники.</p>

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність:</p> <p>Основний кінцевий параметр: порівняння основного кінцевого параметру проводили між кожною дозою упадацитинібу та об'єднаною групою застосування метотрексату, використовуючи критерій Кохрана-Мантеля-Хенселя з корекцією за таким фактором стратифікації, як географічний регіон. Для первинного аналізу використовували методику введення даних як для пацієнтів, у яких відсутня реакція (NRI). Підтримуючий аналіз також проводили для набору даних для аналізу згідно з протоколом. Для оцінки послідовності ефекту лікування також проводили аналіз основного параметру ефективності у різних підгрупах у залежності від демографічних характеристик, включаючи вік, стать, масу тіла, індекс маси тіла, расу та географічний регіон. Крім того, проводилися додаткові аналізи у підгрупах у залежності від початкових характеристик захворювання та факторів стратифікації.</p> <p>Другорядні кінцеві параметри ефективності: для бінарних параметрів узагальнювали частоту та відносну кількість пацієнтів у кожній групі лікування, призначеного при рандомізації. При цьому проводилися такі самі аналізи, як і для основного кінцевого параметру. Для головних безперервних показників ревматоїдного артрити та для зміни кількості балів за шкалами DAS28 та HAQ-DI порівняно з початковим періодом проводили статистичний аналіз для складання логічного висновку за допомогою моделі для коваріаційного аналізу (ANCOVA), а для поповнення відсутніх даних використовували методику множинного внесення даних (методика MI). Модель для коваріаційного аналізу включала лікування, як фактор постійного впливу, а коваріатами вважалися початкова величина відповідного параметру та фактор стратифікації – географічний регіон.</p> <p>Для інших неперервних кінцевих параметрів статистичний аналіз для складання логічного висновку проводили за допомогою змішаної моделі ефектів для повторних вимірювань (MMRM) при використанні основного фактору стратифікації – географічного регіону. Як при аналізі з множинним внесенням даних, так і при аналізі за допомогою моделі MMRM визначали середньоквадратичні величини та 95%-і довірчі інтервали для кожної групи лікування, призначеного при рандомізації; а потім для середньоквадратичних величин і 95%-их довірчих інтервалів розраховували величину P при порівнянні кожної групи дозування упадацитинібу з об'єднаною групою застосування метотрексату.</p> <p>Безпека:</p> <p>Аналіз всіх параметрів безпеки поводити у залежності від лікування, яке фактично проводилося пацієнту. Безпеку оцінювали на підставі побічних явищ, результатів фізикального обстеження, лабораторних досліджень, параметрів ЕКГ та життєво важливих показників. Наводилися таблиці частот та списки пацієнтів для побічних явищ, що з'явилися під час лікування, при їх класифікації у залежності від переважного терміну на підставі медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA), а також у залежності від класу системних органів, ступеня тяжкості та у залежності від зв'язку з досліджуваним препаратом за результатом оцінки дослідником.</p> <p>Перевіряли зміни лабораторних параметрів та життєво важливих показників порівняно з початковим періодом. Наводили таблиці змін лабораторних параметрів у період від початку лікування до певного визначеного моменту часу. Поповнення відсутніх даних про безпеку не проводили.</p>
--------------------------------------	---

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Демографічні характеристики пацієнтів у групах введення упадацитинібу у різних дозах та у групі подальшого застосування метотрексату загалом були збалансованими. Більшість учасників склали жінки, які не палили тютюнові вироби, не вживали алкогольні напої, мали індекс маси тіла менше 25 кг/м ² і більше, а їх вік становив від 40 до 64 років.
20. Результати ефективності	<p>Під час цього сліпого, контрольованого періоду дослідження упадацитинібу у дозах 15 мг і 30 мг один раз на добу як монотерапія виявився більш ефективним засобом порівняно з подальшим застосуванням метотрексату при лікуванні пацієнтів з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких відмічалася неадекватна відповідь на метотрексат. У цьому дослідженні у Тиждень 14 досягалася відповідність основному кінцевому критерію ефективності зі статистично більшою відносною кількістю пацієнтів, у яких досягалася відповідь ACR20 в обох групах введення упадацитинібу у дозі 15 мг і 30 мг порівняно з групою подальшого введення метотрексату (основний критерій згідно з вимогами Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами в США. Аналогічні результати було отримано для відносної кількості пацієнтів, у яких досягалася низька активність хвороби на підставі кількості балів за шкалою DAS 28 (С-реактивний білок) $\leq 3,2$. (параметр згідно з вимогами ЄС/Європейського агентства з оцінки лікарських засобів).</p> <p>У цьому дослідженні також досягалася відповідність всім ранговим та іншим головним другорядним кінцевим критеріям ефективності зі статистично значущими змінами всіх показників у групах застосування упадацитинібу порівняно з групою подальшого застосування метотрексату. У групах введення упадацитинібу у дозі 30 мг порівняно з групою введення дози 7,5 мг відмічалися кількісно більші зміни всіх основних і другорядних параметрів ефективності, особливо зміни більш жорстких показників ефективності (ACR70, низька активність захворювання та клінічна ремісія). При застосуванні упадацитинібу в обох дозах прояви ефективності починалися швидко, а зміни більшості показників ефективності досягали статистичної значущості вже у Тиждень 2, і таке покращення було стійким, триваючи протягом усіх візитів до Тижня 14.</p>
21. Результати безпеки	<p>Під час цього сліпого, контрольованого періоду дослідження пацієнти загалом добре переносили лікування упадацитинібом при його введенні у дозах 15 мг та 30 мг один раз на добу протягом 14 тижнів, про що свідчать результати оцінки побічних явищ, які з'явилися під час лікування, включаючи серйозні побічні явища, результати оцінки побічних явищ, які становлять особливий інтерес, а також результати оцінки клінічних лабораторних параметрів та життєво важливих показників. Найчастішими повідомленими побічними явищами, які з'явилися під час лікування (у $\geq 5\%$ осіб у будь-якій групі лікування), були інфекції верхніх дихальних шляхів. Був зареєстрований один випадок смерті, розцінений дослідником як пов'язаний з геморагічним інсультом внаслідок розриву аневризми (підтверджений експертним комітетом з серцево-судинних явищ як випадок смерті через серцево-судинне захворювання – геморагічний інсульт); дослідник розцінив цей випадок геморагічного інсульту як випадок, для якого не було встановлено обґрунтованого зв'язку з досліджуваним препаратом. Відносна кількість побічних явищ, які з'явилися під час лікування, та призводили до відміни досліджуваного препарату, була невеликою в усіх групах лікування (упадацитинібу у дозі 15 мг [3,7%], упадацитинібу у дозі 30 мг [2,8%] та подальше лікування метотрексату [2,8%]). Відносна кількість пацієнтів з серйозними побічними явищами була вищою у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг (5,1%) порівняно з групами введення упадацитинібу у дозі 30 мг та подальшого лікування метотрексатом (по 2,8% у кожній групі).</p>

<p>21. Результати безпеки (продовження)</p>	<p>Частота побічних явищ, які становлять особливий інтерес, була значною мірою порівнянною у групах лікування, за винятком нейтропенії, оперізуючого герпесу та підвищення концентрації креатинфосфокінази, кількість яких була більшою в обох групах застосування упадацитинібу порівняно з групою подальшого лікування метотрексату, а найвищою частота таких явищ була у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг. У жодного пацієнта у жодній групі лікування не виникла перфорація у шлунково-кишковому тракті, порушення функції нирок або туберкульоз в активній / латентній формі. Серйозні інфекції були зареєстровані у 1 пацієнта у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг (абсцес кінцівки) та у 1 пацієнта у групі подальшого лікування метотрексатом (уросепсис). Випадки несерйозного явища у вигляді оперізуючого лишая відмічались у 3 пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг, у 6 пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг та у 1 пацієнта у групі подальшого лікування метотрексатом. Опортуністичними інфекціями, про які повідомлялося в цей період, були кандидоз пероральної порожнини (у 2 пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг), кандидоз ротоглотки (у 1 пацієнта у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг) та грибковий езофагіт (у 1 пацієнта у групі подальшого лікування метотрексатом). Повідомленими випадками злоякісних захворювань, що з'явилися в період лікування, були рак молочної залози та неходжкінська лімфома (по 1 випадку у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг) та базальноклітинна карцинома шкіри (1 випадок у групі подальшого лікування метотрексатом). Про випадки раку молочної залози, неходжкінської лімфоми та базальноклітинного раку було повідомлено відповідно у День 11, День 98 та День 102 по відношенню до дня введення першої дози досліджуваного препарату. Можливістю зв'язку з досліджуваним препаратом дослідник вважав обґрунтованою тільки для випадку появи неходжкінської лімфоми. Підтверджені випадки серцево-судинних ускладнень відмічались лише у групах застосування упадацитинібу і включали 3 підтверджені випадки тяжкого небажаного серцево-судинного явища (смерть через серцево-судинне захворювання [1 пацієнт у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг]), нефатальний інфаркт міокарда та нефатальний інсульт [по 1 випадку у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг]) та один випадок явища венозної тромбоемболії у вигляді легеневої емболії у 1 пацієнта у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг з відомими факторами ризику (цукровий діабет; гіпертонія; ожиріння, індекс маси тіла 44,9, а також застосування естрогену в момент появи цього явища).</p> <p>Всі підтверджені випадки серцево-судинних захворювань розцінювалися дослідником як такі, що не мають обґрунтованого зв'язку з досліджуваним препаратом і були пов'язаними з основними факторами серцево-судинного ризику. Всі повідомлені випадки порушення функції печінки, пов'язаного з досліджуваним препаратом, були безсимптомними порушеннями лабораторних параметрів за винятком 1 несерйозного випадку кісти у печінці; частота випадків порушення функції печінки, пов'язаного з досліджуваним препаратом були порівнянною у групах лікування.</p> <p>Побічні явища, які становлять особливий інтерес, включали порушення лабораторних параметрів, повідомлені дослідниками як побічні явища, які з'явилися під час лікування (анемія, нейтропенія, лімфопенія та підвищення концентрації креатинфосфокінази). Загалом у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг спостерігалася більша відносна кількість пацієнтів з нейтропенією або підвищенням концентрації креатинфосфокіназ в крові порівняно з групою застосування упадацитинібу у групі 15 мг та групою подальшого застосування метотрексату; а підвищення концентрації креатинфосфокінази, яке з'явилося під час лікування, відмічалось лише у групах застосування упадацитинібу. Жоден пацієнт не припинив участь у дослідженні через побічне явище у вигляді нейтропенії, лімфопенії чи підвищення концентрації креатинфосфокінази.</p>
--	--

<p>21. Результати безпеки (продовження)</p>	<p>Середні групові величини основних показників крові (гемоглобін, гематокрит, лімфоцити, нейтрофіли, тромбоцити та імуноглобулін М та імуноглобулін G) загалом знаходились у межах діапазону норми як на початку дослідження, так і під час усіх візитів в усіх групах застосування упадацитинібу, а також у групі подальшого застосування метотрексату. Проте на рівні пацієнтів відносна кількість пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг, у яких відбувалося зниження концентрації гемоглобіну, кількості нейтрофілів або лімфоцитів 3-го ступеня або 4-го ступеня, була більшою порівняно з групою застосування упадацитинібу у дозі 15 мг та у групі подальшого застосування метотрексату. У трьох пацієнтів (по 1 пацієнту у кожній групі) зниження концентрації гемоглобіну 3-го ступеня виникало декілька (≥ 2) разів протягом періоду лікування. У жодного пацієнта не відмічалось зниження кількості нейтрофілів 4-го ступеня. Лише у одного пацієнта (у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг) спостерігалось зниження кількості лімфоцитів 4-го ступеня, яке відбулося в один момент часу протягом періоду лікування; і у цього пацієнта не відмічалось жодних випадків інфекцій в період лікування.</p> <p>Про випадки підвищення концентрації креатинфосфокіназа 3-го ступеня повідомлялося лише у групах застосування упадацитинібу (по 2 пацієнта у кожній групі); жоден з цих пацієнтів не припинив участь у дослідженні через збільшення концентрації креатинфосфокінази, і у жодного пацієнта не розвивався рабдоміоліз, і в усіх 4 пацієнтів ці випадки були безсимптомними. Випадки підвищення концентрації креатинфосфокіназа 4-го ступеня не були зареєстровані. У декількох пацієнтів спостерігалось збільшення концентрації аланінамінотрансферази або концентрації аспаратамінотрансферази, яке відповідало 3-му ступеню, і не повідомлялося про випадки збільшення концентрації аланінамінотрансферази або концентрації аспаратамінотрансферази 4-го ступеня. У жодного пацієнта не спостерігалось підвищення концентрації креатиніну у сироватці крові, яке відповідало 3-му або 4-му ступеню. Лікування упадацитинібом у дозі 15 мг та 30 мг порівняно з подальшим застосуванням метотрексату призводило до статистично достовірного та клінічно значущого збільшення середніх величин вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та загального холестерину. Проте співвідношення загального холестерину та холестерину ЛПВЩ, а також співвідношення холестерину ЛПНЩ і холестерину ЛПВЩ протягом періоду до Тижня 14 залишалось незмінним і достовірно не розрізнялося в обох групах застосування упадацитинібу та у групі подальшого застосування метотрексату.</p> <p>В усіх групах застосування упадацитинібу середні зміни життєво важливих показників у період від початку дослідження до Тижня 14 не вважалися клінічно значущими порівняно з групою подальшого застосування метотрексату.</p>
--	---

22. Висновок	Протягом Періоду 1 у дослідженні М15-555 у пацієнтів з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких відмічалася неадекватна відповідь на лікування метотрексатом, були продемонстровані послідовні переваги застосування одного упадацитинібу у дозах 15 мг та 30 мг один раз на добу порівняно з подальшим застосуванням метотрексату для таких показників, як клінічна відповідь та повідомлені пацієнтами результати оцінки стану здоров'я. На підставі результатів оцінки ефективності та безпеки в період до Тижня 14 у цьому дослідженні профіль співвідношення переваг і ризиків при застосуванні обох доз упадацитинібу як монотерапії був розцінений як сприятливий.
---------------------	--

Менеджер з реєстрації

Е66Ві Біофармасьютікалз ГмбХ

в Україні


(підпис)

Наталія Азьмук



ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2. Заявник	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	«ЕббВі Айсленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження III фази для порівняння упадацитинібу (АВТ-494) у вигляді монотерапії з метотрексатом у пацієнтів із середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту з відсутністю адекватної відповіді на метотрексат М15-555 Тиждень 48 27 вересня 2018 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 23 березня 2016 р. Останній візит останнього пацієнта: 25 травня 2018 р. (Тиждень 48)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австрія, Бельгія, Болгарія, Чилі, Чеська Республіка, Естонія, Греція, Угорщина, Ізраїль, Італія, Японія, Мексика, Польща, Португалія, Пуерто-Ріко, Румунія, Російська Федерація, Сербія, Південна Африка, Іспанія, Туреччина, Україна, Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 600 Кількість пацієнтів, для яких провели аналіз: 648

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Метою Періоду 1 цього дослідження було порівняння безпеки та ефективності (ознак та симптомів) упадацитинібу у дозі 30 мг один раз на добу як монотерапії та у дозі 15 мг один раз на добу як монотерапії з безпекою та ефективністю продовження монотерапії метотрексатом у пацієнтів з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких відмічається неадекватна відповідь на метотрексат. Дані, отримані в період до Тижня 14 (Період 1) узагальнюються у звіті про клінічне випробування для періоду до Тижня 14 у дослідженні М15-555 (R&D/17/1309).</p> <p>Метою Періоду 2 цього дослідження є оцінка довгострокової безпеки, переносимості та ефективності упадацитинібу у дозі 30 мг один раз на добу та 15 мг один раз на добу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які завершили Період 1 дослідження.</p> <p>Датою відсікання бази даних для складання цього звіту про клінічне випробування було 25 травня 2018 р., коли, як очікувалося, всі пацієнти повинні були завершити візит у Тиждень 48 протягом Періоду 2. Тому у цьому звіті про клінічне випробування наводяться дані, отримані до Тижня 48 протягом Періоду 2, за винятком даних, отриманих під час Візиту 48 для 4 пацієнтів, які ще не було внесено до бази даних на момент її відсікання для складання цього звіту. У цьому звіті також наводяться всі наявні дані про безпеку, отримані в період від 48 тижня до моменту відсікання бази даних для складання цього звіту.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це багаточентрове дослідження III фази складається з двох періодів. Період 1 був 14-тижневим рандомізованим, подвійним сліпим, контрольованим періодом лікування у дослідженні у паралельних групах, який проводився для порівняння безпеки та ефективності упадацитинібу у дозі 30 мг один раз на добу як монотерапії та у дозі 15 мг один раз на добу як монотерапії з безпекою та ефективністю продовження монотерапії метотрексатом для усунення ознак і симптомів ревматоїдного артриту у пацієнтів з помірно або сильно вираженим ревматоїдним артритом в активній формі, незважаючи на застосування метотрексату в стабільній дозі (неадекватна реакція на метотрексат). Період 2 є сліпим, тривалим, розширеним періодом дослідження для довгострокової оцінки безпеки, переносимості та ефективності упадацитинібу у дозі 30 мг один раз на добу і 15 мг один раз на добу у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які завершили Період 1.</p> <p>Тривалість дослідження була такою, щоб включити 35-денний відбірковий період; 14-тижневий рандомізований, подвійний сліпий, контрольований період лікування у паралельних групах (Період 1); 226-тижневий сліпий розширений період (Період 2) і 30-денний період подальшого спостереження.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>У це дослідження включали дорослих пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком не менше 18 років; з діагнозом ревматоїдного артриту, поставленим мінімум 3 місяці тому на підставі переглянутих у 2010 р. класифікаційних критеріїв Американської колегії ревматології (ACR) / Ліги Європи проти ревматизму (EULAR), у яких відмічалася неадекватна реакція у відповідь на лікування метотрексатом, але які могли переносити тижневу пероральну дозу метотрексату ≥ 15 мг або ≥ 10 мг на тиждень (для пацієнтів, які не переносили метотрексат у дозах $\geq 12,5$ мг на тиждень). При цьому могли застосовуватися місцеві рекомендації стосовно дозування метотрексату. У придатних для участі у дослідженні пацієнтів повинно було відмічатися ≥ 6 набряклих суглобів (серед 66 суглобів для оцінки) та ≥ 6 хворобливих суглобів (серед 68 суглобів для оцінки) під час візиту для скринінгу та візиту для початкових обстежень, а також підвищення концентрації високочутливого С-реактивного білка до величини ≥ 3 мг/л (при визначенні у центральній лабораторії) під час скринінгу.</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Упадацитиніб, 15 мг, таблетки з пролонгованим вивільненням активної речовини для перорального введення Упадацитиніб, 30 мг, таблетки з пролонгованим вивільненням активної речовини для перорального введення
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Метотрексат, 7,5; 10; 15; 17,5; 20; 22,5 або 25 мг, капсули для перорального введення Відповідне плацебо для метотрексату, капсули для перорального введення Відповідне плацебо для упадацитинібу, таблетки для перорального введення
15. Супутня терапія	Пацієнти повинні були приймати харчову добавку з фолієвою кислотою протягом усього Періоду 1 участі у дослідженні, починаючи з Дня 1 (візит для початкових обстежень), а під час Періоду 2 (починаючи з Тижня 26) фолієву кислоту слід приймати тільки у тому разі, якщо пацієнту проводиться базисна терапія метотрексатом.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основні кінцеві параметри, рангові головні другорядні кінцеві параметри та інші головні другорядні кінцеві параметри ефективності наведені у звіті про клінічне випробування для періоду до Тижня 14 у дослідженні M15-555 (R&D/17/1309).</p> <p>Аналіз ефективності для цього звіту про клінічне випробування включав аналіз таких змінних параметрів, визначених під час усіх візитів до Тижня 48 протягом Періоду 2: 1) Частота відповіді ACR20/50/70; 2) Зміна окремих компонентів згідно з критеріями ACR порівняно з початковим періодом; 3) Зміна кількості балів за шкалою для оцінки активності хвороби (DAS 28) (C-реактивний білок) порівняно з початковим періодом; 4) Зміна результату оцінки за шкалою DAS 28 (швидкість осідання еритроцитів) порівняно з початковим періодом; 5) Зміна (тяжкості та тривалості) ранкової скрутості суглобів під порівняно з початковим періодом; 6) Зміна індексу клінічної активності хвороби (CDAI) та результату визначення спрощеного індексу активності хвороби (SDAI) порівняно з початковим періодом; 7) Відносна кількість пацієнтів, у яких досягається низька активність захворювання, або відносна кількість пацієнтів, у яких досягається клінічна ремісія, на підставі результату оцінки за шкалою DAS 28 (C-реактивний білок), шкалою DAS 28 (швидкість осідання еритроцитів), а також на підставі результату визначення спрощеного індексу активності хвороби (SDAI) та індексу клінічної активності хвороби (CDAI); 8) Відносна кількість пацієнтів, у яких відбулася зміна кількості балів за шкалою для оцінки стану здоров'я з визначенням індексу недієздатності (HAQ-DI) $\leq -0,22$ порівняно з початковим періодом; 9) Відносна кількість пацієнтів, у яких відбулася зміна кількості балів за шкалою HAQ-DI $\leq -0,3$ порівняно з початковим періодом; 10) Відносна кількість пацієнтів, у яких досягається логічна ремісія згідно з критеріями ACR/EULAR; 11) Відносна кількість пацієнтів, які не застосовували супутні кортикостероїдні засоби (серед пацієнтів, які на початку дослідження застосовували кортикостероїдні засоби).</p> <p>Додатковий аналіз ефективності проводили для таких кінцевих параметрів лише для Тижнів 4, 14 та 48: 1) Зміна кількості балів при оцінці за допомогою опитувальника EuroQoL-5D-5L порівняно з початковим періодом та 2) Зміна кількості балів за короткою анкетною SF-36 порівняно з початковим періодом.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Протягом усього дослідження проводили оцінку побічних явищ, фізикальне обстеження, лабораторні дослідження, реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ), а також визначали життєво важливі показники.

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність: Для бінарних кінцевих параметрів наводили точкові величини та 95%-ні довірчі інтервали з використанням нормальної апроксимації для частоти відповіді при кожній послідовності лікування. Для безперервних кінцевих параметрів наводили середні величини та 95%-ні довірчі інтервали для кожної послідовності лікування. Поповнення відсутніх даних не проводили. Всі аналізи параметрів ефективності проводили на підставі наявних спостережуваних даних.</p> <p>Безпека: Аналіз всіх параметрів безпеки поводити у залежності від лікування, яке фактично проводилося пацієнту. Безпеку оцінювали на підставі побічних явищ, результатів фізикального обстеження, лабораторних досліджень, параметрів ЕКГ та життєво важливих показників. Наводилися таблиці частот при корекції за системним впливом на 100 пацієнто-років, а також списки пацієнтів для побічних явищ, що з'явилися під час лікування, при їх класифікації у залежності від переважного терміну на підставі медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA), а також у залежності від класу системних органів, ступеня тяжкості та у залежності від зв'язку з досліджуваним препаратом за результатом оцінки дослідником.</p> <p>Перевіряли зміни лабораторних параметрів та життєво важливих показників порівняно з початковим періодом. Наводили таблиці змін лабораторних параметрів у період від початку лікування до певного визначеного моменту часу. Поповнення відсутніх даних не проводили.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики пацієнтів у групах введення упадацитинібу у різних дозах та у групі подальшого застосування метотрексату загалом були збалансованими. Більшість учасників склали жінки, які не палили тютюнові вироби, не вживали алкогольні напої, мали індекс маси тіла менше 25 кг/м² і більше, а їх вік становив від 40 до 64 років.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Висновки про ефективність було зроблено на підставі даних, отриманих у період до Тижня 48. Слід зазначити, що на момент відсікання бази даних для складання цього звіту ще не було внесено дані для 4 пацієнтів, отримані під час Візиту 48. У період до Тижня 48 під час цього сліпого, розширеного лікування у дослідженні упадацитиніб у дозах 15 мг і 30 мг один раз на добу і надалі чинив ефективну дію для усунення ознак і симптомів ревматоїдного артриту і для покращення фізичної функції у пацієнтів з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких відмічалася неадекватна відповідь на метотрексат. У період з Тижня 14 по Тиждень 48 ефективність загалом і надалі покращувалася на підставі результатів оцінки більшості змінних параметрів ефективності для всіх послідовностей лікування. У пацієнтів, яких у Тиждень 14 перевели з лікування метотрексатом на лікування упадацитинібом, в основному відбувалося швидке зменшення ознак і симптомів, активності захворювання та покращення фізичної функції, яке відмічалася вже під час першого візиту після зміни лікування. У пацієнтів, яких у Тиждень 14 перевели з лікування метотрексатом на лікування упадацитинібом у дозі 15 мг, при оцінці у Тиждень 48 відмічалася така сама ефективність лікування, як і у пацієнтів, яким при рандомізації призначили упадацитиніб у дозі 15 мг та які продовжували приймати упадацитиніб у дозі 15 мг під час Періоду 2. Для більшості параметрів ефективності, особливо для більш жорстких показників ефективності (ACR50/70, низька активність захворювання на підставі результату оцінки за шкалою DAS 28 (С-реактивний білок) і шкалою DAS 28 (швидкість осідання еритроцитів) та клінічна ремісія на підставі результату оцінки за шкалою DAS 28 (С-реактивний білок) / шкалою DAS 28 (швидкість осідання еритроцитів) / SDAI / CDAI), у Тиждень 48 спостерігалися кількісно більші зміни показників ефективності у пацієнтів, яким при рандомізації призначили упадацитиніб у дозі 30 мг та які продовжували приймати упадацитиніб у дозі 30 мг під час Періоду 2, порівняно з пацієнтами, яким при рандомізації призначили упадацитиніб у дозі 15 мг та які продовжували приймати упадацитиніб у дозі 15 мг під час Періоду 2. Незважаючи на те, що у пацієнтів, яким при рандомізації призначили упадацитиніб у дозі 30 мг, відмічалися кількісно більші зміни</p>

<p>20. Результати ефективності (продовження)</p>	<p>показників ефективності, особливо більш жорстких показників ефективності, порівняно з пацієнтами, яким при рандомізації призначили упадацитиніб у дозі 15 мг, така залежність ефекту від дози не була очевидною у пацієнтів, яких у Тиждень 14 перевели з лікування метотрексатом на лікування упадацитинібом у дозі 15 мг або 30 мг, і у цих пацієнтів при оцінці у Тиждень 48 показники ефективності у 2 групах лікування загалом були схожими.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Під час періоду до моменту відсікання бази даних для складання цього звіту, коли очікувалося, що всі пацієнти завершать візит у Тиждень 48 під час сліпого довгострокового періоду подальшого лікування, пацієнти загалом добре переносили упадацитиніб у дозах 15 мг та 30 мг при його введенні один раз на добу, про що свідчать результати оцінки частоти побічних явищ, які з'явилися під час лікування, включаючи серйозні побічні явища, частоти побічних явищ, які з'явилися під час лікування та призвели до припинення застосування досліджуваного препарату, побічних явищ, які становлять особливий інтерес, а також результати оцінки клінічних лабораторних параметрів та життєво важливих показників.</p> <p>У період до моменту відсікання бази даних для складання цього звіту було задокументовано 4 випадки смерті: 1 пацієнт у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг помер від геморагічного інсульту через розрив аневризми, 1 пацієнт у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг помер через застійну кардіоміопатію, у 1 пацієнта у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг сталася раптова смерть через зупинку серця, а ще 1 пацієнт у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг помер через інфаркт міокарда. Всі випадки смерті були розцінені дослідником, як випадки, для яких не було встановлено обґрунтованого зв'язку з досліджуваним препаратом, і всі ці випадки були визнані зовнішнім експертним комітетом з оцінки серцево-судинних явищ такими випадками смерті, які були викликані серцево-судинним захворюванням.</p> <p>Найчастішими повідомленими побічними явищами, які з'являлися в період лікування у групах застосування упадацитинібу (≥ 5 випадків на 100 пацієнто-років у будь-якій групі дозування), були інфекції сечовивідних шляхів, підвищення концентрації креатинфосфокінази в крові, інфекція верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, ревматоїдний артрит, оперізуючий лишай, підвищення концентрації аланінамінотрансферази та бронхіт. Частота побічних явищ, які з'явилися під час лікування та призвели до відміни досліджуваного препарату (8,9 випадків на 100 пацієнто-років для дози 15 мг та 10,1 випадків на 100 пацієнто-років для дози 30 мг), а також частота серйозних побічних явищ (19,6 випадків на 100 пацієнто-років для дози 15 мг та 17,8 випадків на 100 пацієнто-років для дози 30 мг) були порівнянними між групами застосування упадацитинібу у різній дозі.</p> <p>Побічними явищами, які становлять особливий інтерес та частота яких у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг була більшою, ніж у пацієнтів, які приймали упадацитиніб у дозі 15 мг, були такі явища: умовно-патогенна інфекція, порушення функції печінки, нейтропенія, лімфопенія, оперізуючий лишай та підвищення концентрації креатинфосфокінази.</p> <p>Частота серйозних інфекцій становила 5,1 випадків на 100 пацієнто-років для упадацитинібу у дозі 15 мг та 4,4 випадки на 100 пацієнто-років для упадацитинібу у дозі 30 мг. Частота оперізуючого лишая становила 3,3 випадки на 100 пацієнто-років для упадацитинібу у дозі 15 мг та 7,7 випадків на 100 пацієнто-років для упадацитинібу у дозі 30 мг. Повідомленими умовно-патогенними інфекціями були кандидоз порожнини рота (у 1 пацієнта у групі введення дози 15 мг та у 2 пацієнтів у групі введення дози 30 мг), кандидоз стравоходу (у 1 пацієнта у групі введення дози 15 мг та у 1 пацієнта у групі введення дози 30 мг), позитивний результат тесту на наявність цитомегаловірусу без наявності симптомів (у 2 пацієнтів у групі введення дози 30 мг) та орофарингеальний кандидоз (у 1 пацієнта у групі введення дози 30 мг).</p>

21. Результати безпеки (продовження)

Повідомленими злоякісними захворюваннями були 5 випадків раку молочної залози (у 3 пацієнтів у групі введення дози 15 мг [початок у День 11, День 285 і День 411 по відношенню до дня введення першої дози досліджуваного препарату] та у 2 пацієнтів у групі введення дози 30 мг [у День 254 і День 465]), 2 випадки колоректального раку (у 1 пацієнта у групі введення дози 15 мг [у День 477] та у 1 пацієнта у групі введення дози 30 мг [у День 136], неходжкінська лімфома (у 1 пацієнта у групі введення дози 15 мг [у День 98]), злоякісна меланома (у 1 пацієнта у групі введення дози 30 мг [у День 275]) та плоскоклітинний рак шкіри (у 1 пацієнта у групі введення дози 30 мг [у День 336]). Можливістю зв'язку з досліджуваним препаратом дослідник вважав обґрунтованою для п'яти з цих випадків злоякісних захворювань.

Підтверджені випадки тяжких небажаних серцево-судинних явищ включали смерть через серцево-судинне захворювання (3 пацієнти у групі введення дози 15 мг і 1 пацієнт у групі введення дози 30 мг, нефатальний інфаркт міокарда (2 пацієнти у групі введення дози 30 мг) та нефатальний інсульт (2 пацієнти у групі введення дози 30 мг). Підтверджені випадки явищ венозної тромбоемболії у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг відмічалися з більшою частотою (1,2 випадки на 100 пацієнто-років, 2 пацієнта з тромбозом глибоких вен і 2 пацієнта з легеневою емболією), ніж у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг (відсутність таких випадків). Серед підтверджених випадків тяжких небажаних серцево-судинних явищ та явищ венозної тромбоемболії всі випадки були розцінені дослідником як випадки, для яких не було встановлено обґрунтованого зв'язку з досліджуваним препаратом, за винятком 1 випадку нефатального інсульту та 1 випадку тромбозу глибоких вен; і всі пацієнти з цими явищами мали основні фактори ризику розвитку серцево-судинного захворювання.

Випадки порушення функції печінки переважно були випадками підвищення концентрації ферментів печінки, які мали незначний або помірний ступінь тяжкості. Жодний випадок не відповідав критеріям закону Хая для тяжкого лікарського ураження печінки. Жоден пацієнт не припиняв застосування досліджуваного препарату через такі побічні явища, які з'явилися під час лікування, як нейтропенія та лімфопенія, а 1 пацієнт припинив застосування досліджуваного препарату (упадацитиніб у дозі 30 мг) через підвищення концентрації креатинфосфокінази у крові як побічне явище, яке з'явилось під час лікування.

Середні групові величини основних показників крові (гемоглобін, гематокрит, лімфоцити, нейтрофіли і тромбоцити) загалом знаходились у межах діапазону норми як на початку дослідження, так і під час усіх візитів в усіх групах застосування упадацитинібу в двох дозах – 15 мг і 30 мг. Проте на рівні пацієнтів відносна кількість пацієнтів у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг, у яких відбувалося зниження концентрації гемоглобіну, кількості нейтрофілів або лімфоцитів 3-го ступеня, була більшою порівняно з групою застосування упадацитинібу у дозі 15 мг. У одного пацієнта відбулося зниження кількості нейтрофілів 4-го ступеня через 30 днів після введення останньої дози упадацитинібу 30 мг; і під час такого зниження 4-го ступеня у цього пацієнта не було зареєстровано випадків появи інфекційних захворювань. У трьох пацієнтів, які приймали упадацитиніб у дозі 30 мг, та у 1 пацієнта, який приймав упадацитиніб у дозі 15 мг, відбулося зниження кількості лімфоцитів 4-го ступеня. Під час такої лімфопенії у двох з цих чотирьох пацієнтів відмічалися інфекційні захворювання – у 1 пацієнта у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг з'явився оперізуючий лишай за 3 дні до зниження кількості лімфоцитів 4-го ступеня, а ще у 1 пацієнта у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг з'явився риніт і гострий середній отит, які зникли за 5 днів до такого зниження кількості лімфоцитів 4-го ступеня.

21. Результати безпеки (продовження)	<p>У групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг кількість пацієнтів зі збільшенням концентрації креатинфосфокінази в крові, яке відповідало 3-му або 4-му ступеню, була більшою, ніж у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг; у жодного пацієнта не з'явився рабдоміоліз, і жоден пацієнт не припинив застосування досліджуваного препарату через підвищення концентрації креатинфосфокінази 3-го або 4-го ступеня, а всі випадки підвищення концентрації креатинфосфокінази 3-го ступеня були безсимптомними, за винятком 2 випадків підвищення концентрації креатинфосфокінази 3-го ступеня (у 1 пацієнта [упадацитиніб у дозі 15 мг] приблизно через 2 місяці після збільшення концентрації креатинфосфокінази 3-го ступеня з'явився м'язовий біль без повідомлення про етіологію, а ще у 1 пацієнта [упадацитиніб у дозі 30 мг] з'явився м'язовий біль через інтенсивні фізичні навантаження, і це супроводжувалося окремим випадком збільшення концентрації креатинфосфокінази 3-го ступеня). У групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг кількість пацієнтів зі збільшенням концентрації аланінамінотрансферази 3-го ступеня була більшою, ніж у групі застосування упадацитинібу у дозі 15 мг. Кількість пацієнтів зі збільшенням концентрації аспартатамінотрансферази 3-го ступеня була однаковою при застосуванні упадацитинібу як у дозі 15 мг, так і у дозі 30 мг. У 1 пацієнта (у групі застосування упадацитинібу у дозі 30 мг) спостерігалось збільшення концентрації аланінамінотрансферази та концентрації аспартатамінотрансферази, яке відповідало 4-му ступеню. У жодного пацієнта не відмічалось збільшення концентрації креатиніну в сироватці крові, яке б відповідало 3-му та 4-му ступеню. У період після Тижня 14 у пацієнтів, яким при рандомізації призначили упадацитиніб та які продовжували приймати упадацитиніб протягом Періоду 2, не відмічалось значущого подальшого збільшення вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, загального холестерину та тригліцеридів порівняно з початковим періодом.</p> <p>У період від початку дослідження до Тижня 48 середні зміни життєво важливих показників (систоличний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, пульс, частота дихання, температура тіла) не вважалися клінічно значущими.</p>
22. Висновок	<p>У період до Тижня 48 під час Періоду 2 дослідження M15-555 упадацитиніб у дозах 15 мг і 30 мг один раз на добу і надалі чинив ефективну дію для усунення ознак і симптомів ревматоїдного артриту і для покращення фізичної функції у пацієнтів з середньотяжкою або тяжкою формами активного ревматоїдного артриту, у яких відмічалася неадекватна відповідь на метотрексат. На підставі всіх результатів оцінки ефективності та безпеки в період до Тижня 48 у цьому дослідженні профіль співвідношення переваг і ризиків при застосуванні обох доз упадацитинібу був розцінений як сприятливий.</p>

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ

в Україні

(підпис)

Наталія Азьмук



ЗВІТ про клінічне випробування

1.	Назва лікарського засобу	ПІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2.	Заявник	«Е66Ві Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3.	Виробник	«Е66Ві Айеленд Ен Ел Бі. Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «Е66Ві Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «Е66Ві», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4.	Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація		
5.	Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження I фази за участю здорових дорослих китайців для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики АВТ-494 при його багаторазовому введенні М15-558 Версія 1 14 серпня 2018 р.
6.	Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7.	Період проведення клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 04 липня 2017 р. Останній візит останнього пацієнта: 18 вересня 2017 р.
8.	Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9.	Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 36 Кількість пацієнтів, включених у дослідження: 36 Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 36 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки та фармакокінетики: 36
10.	Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку, переносимість та фармакокінетику упадацитинібу (АВТ-494) після багаторазового перорального введення один раз на добу у здорових китайців

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження I фази було подвійним сліпим, рандомізованим, плацебо-контрольованим дослідженням за участю здорових дорослих китайців, які проживають у Китаї, які багаторазово приймали упадацитиніб у дозі 15 мг, 30 мг та 45 мг один раз на добу у стані не натще. Дослідження складалося з трьох груп – по 12 пацієнтів у кожній групі, загалом – 36 пацієнтів. У кожній групі пацієнтам шляхом рандомізації призначали упадацитиніб або плацебо у співвідношенні 3 : 1. Оцінювали безпеку, переносимість та фармакокінетику.</p> <p>Проби крові для кількісного аналізу упадацитинібу брали у наступні моменти часу:</p> <ul style="list-style-type: none"> • День 1: перед введенням (0 год.) та через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16 і 24 години після введення. • День 7: перед введенням (0 год.) та через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48 і 72 години після введення. • У дні 3, 4, 5, 6: перед введенням. <p>Проби сечі для кількісного аналізу упадацитинібу брали у наступні інтервали часу: від 0 до 6; від 6 до 12 та від 12 до 24 годин після введення у День 7.</p>																			
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові добровольці-китайці – чоловіки або жінки віком від 18 до 45 включно.</p>																			
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Форма випуску</th> <th colspan="2">Упадацитиніб (АВТ-494)</th> <th>Плацебо</th> </tr> <tr> <th>Таблетка</th> <th>Таблетка</th> <th>Таблетка</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Лікарська форма</td> <td>Таблетка (ER7)</td> <td>Таблетка (ER8)</td> <td>Таблетка</td> </tr> <tr> <td>Дозування (мг)</td> <td>15</td> <td>30</td> <td>Не є застосовним</td> </tr> <tr> <td>Спосіб введення</td> <td>Пероральний</td> <td>Пероральний</td> <td>Пероральний</td> </tr> </tbody> </table>	Форма випуску	Упадацитиніб (АВТ-494)		Плацебо	Таблетка	Таблетка	Таблетка	Лікарська форма	Таблетка (ER7)	Таблетка (ER8)	Таблетка	Дозування (мг)	15	30	Не є застосовним	Спосіб введення	Пероральний	Пероральний	Пероральний
Форма випуску	Упадацитиніб (АВТ-494)		Плацебо																	
	Таблетка	Таблетка	Таблетка																	
Лікарська форма	Таблетка (ER7)	Таблетка (ER8)	Таблетка																	
Дозування (мг)	15	30	Не є застосовним																	
Спосіб введення	Пероральний	Пероральний	Пероральний																	
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не є застосовним</p>																			
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не є застосовним</p>																			
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Не є застосовним</p>																			
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Оцінка побічних явищ, визначення життєво важливих показників, проведення фізикального обстеження, рентгенографічного дослідження органів грудної клітки, реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях та лабораторних аналізів.</p>																			

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Концентрація у плазмі крові та сечі, а також величини параметрів фармакокінетики для упадацитинібу наводилися у вигляді таблиць для кожного пацієнта і кожної групи, а підсумковий статистичний аналіз проводився для кожного часу взяття проб і кожного параметра у залежності від групи. Для вирішення питання про пропорційність змін у залежності від дози проводили аналізи для таких параметрів фармакокінетики упадацитинібу після введення останньої дози у День 7: нормалізована за дозою величина C_{max}, нормалізована за дозою величина AUC_{0-24}, нормалізовані за дозою величини C_{24} та β. Для оцінки концентрації упадацитинібу у плазмі крові перед введенням ранкової дози після досягнення рівноважного стану у період від Дня 2 до Дня 7 проводили аналіз для повторних вимірювань. Для оцінки коефіцієнта накопичення для C_{max} та AUC_{0-24} протягом інтервалу між введеннями у Дні 1 і 7 проводили односторонній дисперсійний аналіз. Для порівняння системного впливу упадацитинібу у китайців та західних європейців (на підставі даних, отриманих у дослідженні M14-680) проводили аналіз за допомогою t критерію для двох вибірок для кожного наступного параметру фармакокінетики упадацитинібу після введення у День 7: нормалізована за дозою величина C_{max}, нормалізована за дозою величина AUC_{0-24}, нормалізовані за дозою величини C_{24} та β.</p> <p>Безпека:</p> <p>Побічні явища кодувалися за допомогою медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA). Абсолютну та відносну кількість учасників, у яких з'являлися побічні явища в період лікування, наводили у вигляді таблиць для кожного первинного класу системних органів (SOC) та кожного переважного терміну (PT) за класифікацією, наведеною у словнику MedDRA, у залежності від групи. Крім того, наводилися зміни результатів лабораторних аналізів та вимірювання життєво важливих показників, які потенційно були клінічно значущими.</p>
--------------------------------------	--

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Таблиця 4. Узагальнені демографічні показники для всіх учасників		
		Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина
		Плацебо (N=9)	
	Вік (роки)	25,7 ± 4,77	19 – 32
	Маса тіла (кг)	60,9 ± 7,08	51 – 70
	Зріст (см)	168 ± 5,94	157– 178
	Індекс маси тіла (кг/м ²)	21,7 ± 1,50	20 – 24
	Стать	9 чоловіків (100%)	
	Раса	9 азіатів (100%)	
		Група 1: 15 мг, один раз на добу (N=9)	
	Вік (роки)	27,8 ± 6,59	20 – 41
	Маса тіла (кг)	61,3 ± 6,90	51 – 70
	Зріст (см)	168 ± 8,02	156– 178
	Індекс маси тіла (кг/м ²)	21,9 ± 1,76	19 – 24
	Стать	9 чоловіків (100%)	
	Раса	9 азіатів (100%)	
		Група 2: 30 мг, один раз на добу (N=9)	
	Вік (роки)	29,4 ± 4,93	22 – 37
	Маса тіла (кг)	62,9 ± 6,17	53 – 71
Зріст (см)	169 ± 6,30	160– 181	
Індекс маси тіла (кг/м ²)	22,3 ± 1,12	21 – 24	
Стать	9 чоловіків (100%)		
Раса	9 азіатів (100%)		
	Група 3: 45 мг, один раз на добу (N=9)		
Вік (роки)	25,4 ± 4,16	20 – 33	
Маса тіла (кг)	62,0 ± 5,19	56 – 72	
Зріст (см)	171 ± 5,56	163 – 182	
Індекс маси тіла (кг/м ²)	21,2 ± 1,64	20 – 24	
Стать	9 чоловіків (100%)		
Раса	9 азіатів (100%)		
SD = стандартне відхилення; Min = мінімум; Max = максимум; BMI = індекс маси тіла			

20. Результати ефективності	<p>Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження І фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наведені нижче:</p> <p>Результати оцінки фармакокінетики</p> <p>У наступній таблиці наведені середні величини ± стандартне відхилення для параметрів фармакокінетики упадацитинібу після багаторазового введення з частотою один раз на добу доз 15 мг, 30 мг та 45 мг при застосуванні таблетованої форми з тривалим вивільненням активної речовини у китайців-учасників дослідження.</p>																																																																																										
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="text-align: left;">Параметри фармакокінетики (одиниці)</th> <th colspan="3" style="text-align: center;">Схеми лікування</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">Група 1 15 мг, один раз на добу (N=9)</th> <th style="text-align: center;">Група 2 30 мг, один раз на добу (N=9)</th> <th style="text-align: center;">Група 3 45 мг, один раз на добу (N=9)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">День 1 дослідження</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td style="text-align: center;">52,3 ± 11,1</td> <td style="text-align: center;">99,2 ± 30,8</td> <td style="text-align: center;">157 ± 25,0</td> </tr> <tr> <td>T_{max}^a (год.)</td> <td style="text-align: center;">4,0 (1,5 - 6,0)</td> <td style="text-align: center;">3,0 (3,0-4,0)</td> <td style="text-align: center;">3,0 (3,0-6,0)</td> </tr> <tr> <td>C_{24} (нг/мл)</td> <td style="text-align: center;">2,17 ± 1,20</td> <td style="text-align: center;">5,71 ± 2,66</td> <td style="text-align: center;">5,69 ± 1,35</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-24} (нг х год./мл)</td> <td style="text-align: center;">386 ± 98,7</td> <td style="text-align: center;">798 ± 273</td> <td style="text-align: center;">1070 ± 223</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">День 7 дослідження</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td style="text-align: center;">56,2 ± 9,76</td> <td style="text-align: center;">103 ± 24,5</td> <td style="text-align: center;">168 ± 28,5</td> </tr> <tr> <td>T_{max}^a (год.)</td> <td style="text-align: center;">3,0 (1,5-6,0)</td> <td style="text-align: center;">4,0 (3,0 - 6,0)</td> <td style="text-align: center;">4,0 (1,5 - 6,0)</td> </tr> <tr> <td>C_{24} (нг/мл)</td> <td style="text-align: center;">3,52 ± 1,42</td> <td style="text-align: center;">6,37 ± 3,68</td> <td style="text-align: center;">7,93 ± 2,72</td> </tr> <tr> <td>C_{min} (нг/мл)</td> <td style="text-align: center;">2,99 ± 1,71</td> <td style="text-align: center;">5,92 ± 3,59</td> <td style="text-align: center;">6,87 ± 2,67</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-24} (нг х год./мл)</td> <td style="text-align: center;">431 ± 93,2</td> <td style="text-align: center;">878 ± 241</td> <td style="text-align: center;">1220 ± 241</td> </tr> <tr> <td>CL/F (л/год.)</td> <td style="text-align: center;">36,4 ± 8,47</td> <td style="text-align: center;">35,8 ± 7,01</td> <td style="text-align: center;">38,3 ± 7,85</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}^b$ (год.)</td> <td style="text-align: center;">9,81 (5,15)</td> <td style="text-align: center;">7,82 (3,69)</td> <td style="text-align: center;">6,63 (2,63)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} / доза (нг/мл/мг)</td> <td style="text-align: center;">3,74 ± 0,65</td> <td style="text-align: center;">3,43 ± 0,82</td> <td style="text-align: center;">3,74 ± 0,63</td> </tr> <tr> <td>C_{24} / доза (нг/мл/мг)</td> <td style="text-align: center;">0,24 ± 0,09</td> <td style="text-align: center;">0,21 ± 0,12</td> <td style="text-align: center;">0,18 ± 0,06</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-24} / доза (нг х год./мл/мг)</td> <td style="text-align: center;">28,7 ± 6,22</td> <td style="text-align: center;">29,3 ± 8,03</td> <td style="text-align: center;">27,0 ± 5,35</td> </tr> <tr> <td>DFL</td> <td style="text-align: center;">3,03 ± 0,61</td> <td style="text-align: center;">2,69 ± 0,33</td> <td style="text-align: center;">3,21 ± 0,28</td> </tr> <tr> <td>$R_{ac} AUC_{0-24}^c$</td> <td style="text-align: center;">1,07(0,92-1,70)</td> <td style="text-align: center;">1,06(0,96-1,37)</td> <td style="text-align: center;">1,12(0,98-1,37)</td> </tr> <tr> <td>$R_{ac} C_{max}^d$</td> <td style="text-align: center;">1,02(0,89 -1,38)</td> <td style="text-align: center;">1,03(0,87-1,37)</td> <td style="text-align: center;">1,05 (0,92-1,43)</td> </tr> <tr> <td>f_c^e (%)</td> <td style="text-align: center;">20,0 ± 5,04</td> <td style="text-align: center;">24,0 ± 7,86</td> <td style="text-align: center;">21,0 ± 5,31</td> </tr> <tr> <td>CL_R^f (л/год.)</td> <td style="text-align: center;">7,08 ± 1,44</td> <td style="text-align: center;">8,26 ± 2,20</td> <td style="text-align: center;">7,96 ± 2,20</td> </tr> </tbody> </table>	Параметри фармакокінетики (одиниці)	Схеми лікування			Група 1 15 мг, один раз на добу (N=9)	Група 2 30 мг, один раз на добу (N=9)	Група 3 45 мг, один раз на добу (N=9)	День 1 дослідження				C_{max} (нг/мл)	52,3 ± 11,1	99,2 ± 30,8	157 ± 25,0	T_{max}^a (год.)	4,0 (1,5 - 6,0)	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-6,0)	C_{24} (нг/мл)	2,17 ± 1,20	5,71 ± 2,66	5,69 ± 1,35	AUC_{0-24} (нг х год./мл)	386 ± 98,7	798 ± 273	1070 ± 223	День 7 дослідження				C_{max} (нг/мл)	56,2 ± 9,76	103 ± 24,5	168 ± 28,5	T_{max}^a (год.)	3,0 (1,5-6,0)	4,0 (3,0 - 6,0)	4,0 (1,5 - 6,0)	C_{24} (нг/мл)	3,52 ± 1,42	6,37 ± 3,68	7,93 ± 2,72	C_{min} (нг/мл)	2,99 ± 1,71	5,92 ± 3,59	6,87 ± 2,67	AUC_{0-24} (нг х год./мл)	431 ± 93,2	878 ± 241	1220 ± 241	CL/F (л/год.)	36,4 ± 8,47	35,8 ± 7,01	38,3 ± 7,85	$t_{1/2}^b$ (год.)	9,81 (5,15)	7,82 (3,69)	6,63 (2,63)	C_{max} / доза (нг/мл/мг)	3,74 ± 0,65	3,43 ± 0,82	3,74 ± 0,63	C_{24} / доза (нг/мл/мг)	0,24 ± 0,09	0,21 ± 0,12	0,18 ± 0,06	AUC_{0-24} / доза (нг х год./мл/мг)	28,7 ± 6,22	29,3 ± 8,03	27,0 ± 5,35	DFL	3,03 ± 0,61	2,69 ± 0,33	3,21 ± 0,28	$R_{ac} AUC_{0-24}^c$	1,07(0,92-1,70)	1,06(0,96-1,37)	1,12(0,98-1,37)	$R_{ac} C_{max}^d$	1,02(0,89 -1,38)	1,03(0,87-1,37)	1,05 (0,92-1,43)	f_c^e (%)	20,0 ± 5,04	24,0 ± 7,86	21,0 ± 5,31	CL_R^f (л/год.)	7,08 ± 1,44	8,26 ± 2,20
Параметри фармакокінетики (одиниці)	Схеми лікування																																																																																										
	Група 1 15 мг, один раз на добу (N=9)	Група 2 30 мг, один раз на добу (N=9)	Група 3 45 мг, один раз на добу (N=9)																																																																																								
День 1 дослідження																																																																																											
C_{max} (нг/мл)	52,3 ± 11,1	99,2 ± 30,8	157 ± 25,0																																																																																								
T_{max}^a (год.)	4,0 (1,5 - 6,0)	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-6,0)																																																																																								
C_{24} (нг/мл)	2,17 ± 1,20	5,71 ± 2,66	5,69 ± 1,35																																																																																								
AUC_{0-24} (нг х год./мл)	386 ± 98,7	798 ± 273	1070 ± 223																																																																																								
День 7 дослідження																																																																																											
C_{max} (нг/мл)	56,2 ± 9,76	103 ± 24,5	168 ± 28,5																																																																																								
T_{max}^a (год.)	3,0 (1,5-6,0)	4,0 (3,0 - 6,0)	4,0 (1,5 - 6,0)																																																																																								
C_{24} (нг/мл)	3,52 ± 1,42	6,37 ± 3,68	7,93 ± 2,72																																																																																								
C_{min} (нг/мл)	2,99 ± 1,71	5,92 ± 3,59	6,87 ± 2,67																																																																																								
AUC_{0-24} (нг х год./мл)	431 ± 93,2	878 ± 241	1220 ± 241																																																																																								
CL/F (л/год.)	36,4 ± 8,47	35,8 ± 7,01	38,3 ± 7,85																																																																																								
$t_{1/2}^b$ (год.)	9,81 (5,15)	7,82 (3,69)	6,63 (2,63)																																																																																								
C_{max} / доза (нг/мл/мг)	3,74 ± 0,65	3,43 ± 0,82	3,74 ± 0,63																																																																																								
C_{24} / доза (нг/мл/мг)	0,24 ± 0,09	0,21 ± 0,12	0,18 ± 0,06																																																																																								
AUC_{0-24} / доза (нг х год./мл/мг)	28,7 ± 6,22	29,3 ± 8,03	27,0 ± 5,35																																																																																								
DFL	3,03 ± 0,61	2,69 ± 0,33	3,21 ± 0,28																																																																																								
$R_{ac} AUC_{0-24}^c$	1,07(0,92-1,70)	1,06(0,96-1,37)	1,12(0,98-1,37)																																																																																								
$R_{ac} C_{max}^d$	1,02(0,89 -1,38)	1,03(0,87-1,37)	1,05 (0,92-1,43)																																																																																								
f_c^e (%)	20,0 ± 5,04	24,0 ± 7,86	21,0 ± 5,31																																																																																								
CL_R^f (л/год.)	7,08 ± 1,44	8,26 ± 2,20	7,96 ± 2,20																																																																																								

a. Медіана (мінімум - максимум)
b. Гармонічна середня величина ± псевдостандартне відхилення
c. $R_{ac} AUC_{0-24} = AUC_{0-24}$ у День 7 / AUC_{0-24} у День 1; наведені медіана і діапазон (мінімум - максимум)
d. $R_{ac} C_{max} = C_{max}$ у день 7 / C_{max} у День 1; наведені медіана і діапазон (мінімум - максимум)
e. f_c розраховується як кількість препарату, виділеного з сечею у День 7, розділена на дозу упадацитинібу.
f. CL_R розраховується як кількість препарату, виділеного з сечею у День 7 протягом 24-годинного інтервалу між введеннями, розділена на AUC_{0-24} .

<p>20. Результати ефективності (продовження)</p>	<p>Нормалізовані за дозою величини AUC_{0-24} та C_{max} для упадацитинібу у китайців, які спостерігались у цьому дослідженні, порівнювали з відповідними параметрами у західних європейців, отриманими у дослідженні M14-680 (15 мг та 30 мг, один раз на добу, Частина 3) після багаторазового введення в умовах не натще. У наступній таблиці наведені результати t-тесту для порівняння параметрів фармакокінетики упадацитинібу у китайців та західних європейців з наведенням точкових значень та відповідних 95%-их довірчих інтервалів для нормалізованих за дозою величин AUC_{0-24} та C_{max} після досягнення рівноважного стану; таке порівняння проводили після урахування відмінностей аналізів у цих двох дослідженнях.</p> <table border="1" data-bbox="544 667 1423 875"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Тест порівняно з контролем</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики^a</th> <th colspan="2">Центральні величини</th> <th rowspan="2">Точкове значення</th> <th rowspan="2">95%-ий довірчий інтервал</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Здорові китайці (тест) порівняно зі здоровими західними європейцями (контроль)</td> <td>Нормалізована за дозою C_{max}</td> <td>3,19</td> <td>2,42</td> <td>1,316</td> <td>1,142; 1,516</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Нормалізована за дозою AUC_{0-24}</td> <td>24,7</td> <td>19,6</td> <td>1,256</td> <td>1,101; 1,433</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Нормалізована за дозою C_{24}</td> <td>0,168</td> <td>0,174</td> <td>0,965</td> <td>0,739; 1,259</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Одиницями вимірювання для нормалізованих за дозою величин C_{max} і C_{24} є (нг/мл)/мг, а одиницями вимірювання для нормалізованої за дозою величини AUC є (нг х год./мл)/мг</p> <p>Результати аналізу сечі: При багаторазовому введенні таблеток у дозі 15 мг, 30 мг та 45 мг один раз на добу середня відносна кількість упадацитинібу від введеної дози, що виводилася з сечею, становила від 20% до 24%, а середні величини ниркового кліренсу коливались від 7,1 до 8,3 л/год.</p>	Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики ^a	Центральні величини		Точкове значення	95%-ий довірчий інтервал	Тест	Контроль	Здорові китайці (тест) порівняно зі здоровими західними європейцями (контроль)	Нормалізована за дозою C_{max}	3,19	2,42	1,316	1,142; 1,516		Нормалізована за дозою AUC_{0-24}	24,7	19,6	1,256	1,101; 1,433		Нормалізована за дозою C_{24}	0,168	0,174	0,965	0,739; 1,259
Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики ^a			Центральні величини				Точкове значення	95%-ий довірчий інтервал																		
		Тест	Контроль																								
Здорові китайці (тест) порівняно зі здоровими західними європейцями (контроль)	Нормалізована за дозою C_{max}	3,19	2,42	1,316	1,142; 1,516																						
	Нормалізована за дозою AUC_{0-24}	24,7	19,6	1,256	1,101; 1,433																						
	Нормалізована за дозою C_{24}	0,168	0,174	0,965	0,739; 1,259																						
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>В усіх перевірених трьох групах пацієнти добре переносили лікування. Протягом усього періоду дослідження не відмічались клінічно значущі зміни життєво важливих показників або результатів лабораторних аналізів. У цьому дослідженні не відмічалось будь-яких закономірностей для повідомлених побічних явищ і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																										
<p>22. Висновок</p>	<p>Фармакокінетика упадацитинібу у здорових китайців узгоджувалася з даними, отриманими у попередніх дослідженнях за участю здорових людей - західних європейців. У здорових китайців системний вплив упадацитинібу після багаторазового введення у дозі 15 мг, 30 мг та 45 мг один раз на добу у вигляді таблеток з пролонгованим вивільненням активної речовини збільшувався пропорційно введеної дозі. Середня величина T_{max} для упадацитинібу становила від 3 до 4 годин, а гармонічна середня величина періоду напіввиведення $t_{1/2}$ під час термінальної фази складала від 6,6 до 9,8 годин. Середня відносна кількість упадацитинібу від введеної дози, що виводилася з сечею, становила від 20% до 24%. Рівноважний стан у плазмі досягався протягом двох днів, а після багаторазового введення з частотою один раз на добу не спостерігалось значного накопичення упадацитинібу. Після урахування незначних відмінностей методики кількісного аналізу упадацитинібу у плазмі крові у різних дослідженнях було показано, що у китайців величини C_{max} і AUC_{0-24} для упадацитинібу після досягнення рівноважного стану виявилися відповідно на 32% і 26% вищими, а величина C_{24} була подібною порівняно з відповідними параметрами системного впливу, які спостерігались раніше у західних європейців. В усіх трьох групах пацієнти добре переносили лікування. Протягом усього періоду дослідження не відмічались клінічно значущі зміни життєво важливих показників або результатів лабораторних аналізів. У цьому дослідженні не відмічалось будь-яких закономірностей для повідомлених побічних явищ і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																										

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ

в Україні

(підпис)

Наталія Азьмук



ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2. Заявник	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	«ЕббВі Айеленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження І фази для порівняння біодоступності АВТ-494 у вигляді таблеток з пролонгованим вивільненням активної речовини при різній швидкості вивільнення з біодоступністю капсул зі швидким вивільненням активної речовини M15-868 Версія 1 05 лютого 2018 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 15 березня 2017 р. Останній візит останнього пацієнта: 11 травня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 20 Фактична кількість пацієнтів, включених у дослідження: 20 Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 20 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 20 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 20
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було порівняння біодоступності чотирьох форм випуску таблеток АВТ-494 (упадацитиніб) з пролонгованим вивільненням (ER) активної речовини з різною швидкістю вивільнення з біодоступністю капсул зі швидким вивільненням (IR) упадацитинібу.

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження було відкритим, рандомізованим дослідженням з одноразовим введенням у стані натще, яке складалося з п'яти періодів та проводилося за перехресним дизайном. Учасників у рівній кількості розподіляли шляхом рандомізації в 1 з 5 груп для послідовного застосування препарату за схемами А, В, С, D і Е.</p> <p>Схема А: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 24 мг (2 капсули по 12 мг) у вигляді капсул зі швидким вивільненням (IR) при введенні у стані натще (контроль)</p> <p>Схема В: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг за формулою ER21Y при введенні у стані натще (10% гідроксипропілметилцелюлози [HPMC]; тест).</p> <p>Схема С: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг за формулою ER22Y при введенні у стані натще (15% HPMC; тест).</p> <p>Схема D: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг за формулою ER18Y при введенні у стані натще (20% HPMC; тест).</p> <p>Схема Е: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг за формулою ER23Y при введенні у стані натще (35% HPMC; тест).</p> <p>Серійні проби крові для кількісного аналізу упадацитинібу брали під час кожного періоду протягом 72 годин після введення досліджуваного препарату.</p>																													
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років включно.</p>																													
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="5">Формули упадацитинібу</th> </tr> <tr> <th>Схема А (контроль)</th> <th>Схема В (тест)</th> <th>Схема С (тест)</th> <th>Схема D (тест)</th> <th>Схема Е (тест)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Форма дозування</td> <td>Капсула</td> <td>Таблетка</td> <td>Таблетка</td> <td>Таблетка</td> <td>Таблетка</td> </tr> <tr> <td>Формула</td> <td>IR</td> <td>ER21Y 10% HPMC</td> <td>ER22Y 15% HPMC</td> <td>ER18Y 20% HPMC</td> <td>ER23Y 35% HPMC</td> </tr> <tr> <td>Кількість (мг) в одиниці дозування</td> <td>12</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> </tbody> </table>		Формули упадацитинібу					Схема А (контроль)	Схема В (тест)	Схема С (тест)	Схема D (тест)	Схема Е (тест)	Форма дозування	Капсула	Таблетка	Таблетка	Таблетка	Таблетка	Формула	IR	ER21Y 10% HPMC	ER22Y 15% HPMC	ER18Y 20% HPMC	ER23Y 35% HPMC	Кількість (мг) в одиниці дозування	12	30	30	30	30
	Формули упадацитинібу																													
	Схема А (контроль)	Схема В (тест)	Схема С (тест)	Схема D (тест)	Схема Е (тест)																									
Форма дозування	Капсула	Таблетка	Таблетка	Таблетка	Таблетка																									
Формула	IR	ER21Y 10% HPMC	ER22Y 15% HPMC	ER18Y 20% HPMC	ER23Y 35% HPMC																									
Кількість (мг) в одиниці дозування	12	30	30	30	30																									
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не є застосовним</p>																													
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не є застосовним</p>																													
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Не є застосовним</p>																													
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів визначення життєво важливих показників, параметрів ЕКГ та результатів проведення клінічних лабораторних аналізів.</p>																													

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Аналіз за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів проводили для величини T_{max}, константи швидкості виведення під час кінцевої фази (β, БЕТА) і для натуральних логарифмів C_{max}, AUC_t та AUC_{∞}. У рамках цієї змішаної моделі біодоступність кожної досліджуваної схеми відносно біодоступності контрольної схеми (В порівняно з А, С порівняно з А, D порівняно з А, Е порівняно з А) оцінювали за допомогою точкових величин та відповідних 90%-х довірчих інтервалів, отриманих за допомогою аналізу натуральних логарифмів C_{max}, AUC_t та AUC_{∞}. Вторинний аналіз проводили для оцінки біодоступності ER21Y, ER22Y та ER23Y (схеми В, С і Е відповідно) відносно біодоступності прототипу комерційної формули (ER18Y; схема D).</p>																					
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середня величина ± стандартне відхилення (N=12)</th> <th>Мінімальна величина – максимальна величина</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>33,7 ± 7,73</td> <td>23 - 48</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>85,0 ± 8,32</td> <td>67,4 - 103</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>178 ± 5,55</td> <td>169 - 190</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м²)</td> <td>26,7 ± 2,21</td> <td>21,9 - 29,8</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">20 чоловіків (100%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">10 європейців (50%), 9 афроамериканців (45%), 1 корінний гаваець або виходець з інших тихоокеанських островів (5%)</td> </tr> </tbody> </table>		Середня величина ± стандартне відхилення (N=12)	Мінімальна величина – максимальна величина	Вік (роки)	33,7 ± 7,73	23 - 48	Маса тіла (кг)	85,0 ± 8,32	67,4 - 103	Зріст (см)	178 ± 5,55	169 - 190	Індекс маси тіла (кг/м ²)	26,7 ± 2,21	21,9 - 29,8	Стать	20 чоловіків (100%)		Раса	10 європейців (50%), 9 афроамериканців (45%), 1 корінний гаваець або виходець з інших тихоокеанських островів (5%)	
	Середня величина ± стандартне відхилення (N=12)	Мінімальна величина – максимальна величина																				
Вік (роки)	33,7 ± 7,73	23 - 48																				
Маса тіла (кг)	85,0 ± 8,32	67,4 - 103																				
Зріст (см)	178 ± 5,55	169 - 190																				
Індекс маси тіла (кг/м ²)	26,7 ± 2,21	21,9 - 29,8																				
Стать	20 чоловіків (100%)																					
Раса	10 європейців (50%), 9 афроамериканців (45%), 1 корінний гаваець або виходець з інших тихоокеанських островів (5%)																					

20. Результати ефективності

Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження І фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наводяться нижче:

Узагальнені результати визначення параметрів фармакокінетики упадацитинібу після введення досліджуваних препаратів за кожною з п'яти схем наводяться у наступних таблицях.

Фармакокінетичні параметри (середня величина ± стандартне відхилення) упадацитинібу після одноразового введення у стані натще упадацитинібу у дозі 24 мг у вигляді капсул зі швидким вивільненням (IR) активної речовини та після одноразового введення у стані натще упадацитинібу у дозі 30 мг у вигляді таблеток з пролонгованим вивільненням (ER) активної речовини, створених за різними формулами з різною швидкістю вивільнення

Параметри фармакокінетики	(Одиниці)	Схема А IR (N=20)	Схема В ER21Y 10% НРМС (N=20)	Схема С ER22Y 15% НРМС (N=20)
C_{max}	(нг/мл)	159 ± 45,7	79,3 ± 24,3	72,6 ± 19,7
T_{max}^a	(год.)	1,0 (0,5 - 2,0)	2,0 (0,5 - 4,0)	2,5 (1,5 - 4,0)
AUC_t	(нггод./мл)	507 ± 85,0	549 ± 89,5	515 ± 114
AUC_{∞}	(нггод./мл)	510 ± 85,1	562 ± 89,3	529 ± 111
$t_{1/2}^b$	(год.)	10,2 (6,92)	12,2 (8,24)	10,7 (7,65)

Параметри фармакокінетики	(Одиниці)	Схема D ER18Y 20% НРМС (N=20)	Схема E ER23Y 35% НРМС (N=20)
C_{max}	(нг/мл)	59,5 ± 16,7	46,2 ± 14,7
T_{max}^a	(год.)	3,0 (1,0 - 6,0)	3,0 (1,0 - 6,0)
AUC_t	(нггод./мл)	487 ± 120	422 ± 106
AUC_{∞}	(нггод./мл)	497 ± 121	443 ± 113
$t_{1/2}^b$	(год.)	9,96 (6,09)	12,5 (8,06)

а. Середня величина (мінімальна величина – максимальна величина)

б. Гармонічна середня величина (псевдостандартне відхилення); оцінку $t_{1/2}$ проводили на підставі статистичних тестів для β (БЕТА).

У наступних таблицях наводяться точкові величини та відповідні 90%-ні довірчі інтервали для відносної біодоступності, отримані при використанні двох односторонніх тестів на підставі аналізу логарифмічно перетворених величин C_{max} , AUC_t та AUC_{∞} .

20. Результати ефективності (продовження)

Точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності упадацитинібу після одноразового введення таблеток ER у дозі 30 мг з різною швидкістю вивільнення активної речовини порівняно з одноразовим введенням капсул IR у дозі 24 мг [первинний аналіз]

Схеми введення Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність	
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал
Схема В порівняно зі схемою А	C_{max}	75,9	152	0,498	0,440 - 0,564
	AUC_0-t	542	500	1,083	1,011 - 1,160
	AUC_{∞}	555	504	1,102	1,025 - 1,185
Схема С порівняно зі схемою А	C_{max}	70,2	152	0,461	0,407 - 0,522
	AUC_0-t	503	500	1,006	0,939 - 1,07
	AUC_{∞}	518	504	1,028	0,956 - 1,105
Схема D порівняно зі схемою А	C_{max}	57,2	152	0,375	0,331 - 0,425
	AUC_0-t	472	500	0,944	0,881 - 1,011
	AUC_{∞}	482	504	0,957	0,890 - 1,029
Схема E порівняно зі схемою А	C_{max}	44,0	152	0,289	0,255 - 0,327
	AUC_0-t	409	500	0,817	0,762 - 0,875
	AUC_{∞}	428	504	0,850	0,791 - 0,914

Схема А = одноразове застосування упадацитинібу у дозі 24 мг (2 капсули по 12 мг) у вигляді капсул зі швидким вивільненням (IR) при введенні у стані натще (контроль)

Схема В = одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг за формулою ER21Y при введенні у стані натще (10% НРМС; тест).

Схема С = одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг за формулою ER22Y при введенні у стані натще (15% НРМС; тест).

Схема D = одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг за формулою ER18Y при введенні у стані натще (20% НРМС; тест).

Схема E = одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг за формулою ER23Y при введенні у стані натще (35% НРМС; тест).

20. Результати ефективності (продовження)	Точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності упадацитинібу після одноразового введення таблеток ER у дозі 30 мг з більшою швидкістю (формули ER21Y та ER22Y) та меншою швидкістю (формула ER23Y) вивільнення активної речовини порівняно з цільовою швидкістю вивільнення в умовах <i>in vitro</i> по відношенню до біодоступності запланованого прототипу комерційної форми випуску [вторинний аналіз]					
	Схеми введення Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність	
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал	
Схема В порівняно зі схемою D	C_{max}	75,9	57,2	1,332	1,173 - 1,550	
	AUC_t	542	472	1,148	1,071 - 1,229	
	AUC_{∞}	555	482	1,152	1,071 - 1,238	
Схема С порівняно зі схемою D	C_{max}	70,2	57,2	1,222	1,084 - 1,339	
	AUC_t	503	472	1,066	0,995 - 1,142	
	AUC_{∞}	518	482	1,074	0,999 - 1,155	
Схема Е порівняно зі схемою D	C_{max}	44,0	57,2	0,770	0,680 - 0,872	
	AUC_t	409	472	0,865	0,808 - 0,927	
	AUC_{∞}	428	482	0,888	0,826 - 0,955	
	Схема В = одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг за формулою ER21Y при введенні у стані натще (10% НРМС; тест). Схема С = одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг за формулою ER22Y при введенні у стані натще (15% НРМС; тест). Схема D = одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг за формулою ER18Y при введенні у стані натще (20% НРМС; тест). Схема Е = одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг за формулою ER23Y при введенні у стані натще (35% НРМС; тест).					
21. Результати безпеки	Перевірені схеми введення загалом добре переносилися пацієнтами. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.					

22. Висновок	Для перевірених форм випуску ER з різним вмістом НРМС (ER21Y - 10% НРМС; ER22Y - 15% НРМС; ER18Y - 20% НРМС та ER23Y - 35% НРМС) при введенні у стані натще був продемонстрований ранговий порядок центральних співвідношень величин AUC та C_{max} відносно контрольної форми випуску – капсул IR, який відповідає ранговому порядку їхньої швидкості вивільнення в умовах <i>in vitro</i> . Для формул ER21Y, ER22Y, ER18Y та ER23Y відносно капсул IR співвідношення центральних значень C_{max} для упадацитинібу становило відповідно 0,5; 0,46; 0,38 та 0,29. Співвідношення центральних значень AUC _∞ для упадацитинібу для формул ER21Y, ER22Y, ER18Y та ER23Y відносно капсул IR становило відповідно 1,1; 1,0; 0,96 та 0,85. Для формул ER21Y, ER22Y та ER23Y відносно запланованого прототипу комерційної формули (ER18Y) співвідношення центральних значень C_{max} для упадацитинібу становило відповідно 1,33; 1,23 та 0,77. Величина AUC для трьох форм випуску (за формулами ER21Y, ER22Y та ER23Y) була еквівалентною величині AUC для упадацитинібу за формулою ER18Y (90%-ний довірчий інтервал для співвідношень величин AUC знаходився у межах від 0,8 до 1,25).
---------------------	--

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні



(підпис)

Наталія Азьмук



ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2. Заявник	«Е66Ві Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	«Е66Ві Айеленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «Е66Ві Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «Е66Ві», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження І фази для оцінки біодоступності упадацитинібу (АВТ-494) у формі випуску, призначеній для продажу, порівняно з біодоступністю форми випуску упадацитинібу, що використовувалася у дослідженнях ІІІ фази при ревматоїдному артриті, а також для оцінки впливу їжі з високим вмістом жирів на системний вплив упадацитинібу у формі випуску, призначеній для продажу M15-878 Версія 1 22 червня 2018 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 12 травня 2017 р. Останній візит останнього пацієнта: 29 листопада 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Частина 1: Запланована кількість пацієнтів: 42; кількість пацієнтів, включених у дослідження: 42; кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 42; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 42; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 42. Частина 2: Запланована кількість пацієнтів: 40; кількість пацієнтів, включених у дослідження: 40; кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 40; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 40; кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Частина 1: Оцінити біодоступність упадацитинібу у призначеній для продажу формі випуску таблеток по 30 мг (за формулою ER18) порівняно з біодоступністю референтної форми випуску таблеток по 30 мг (за формулою ER8), призначеної для ІІІ фази випробувань, а також оцінити вплив їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі на системний вплив упадацитинібу у призначеній для продажу формі випуску таблеток по 30 мг (за формулою ER18). Частина 2: Оцінити біодоступність упадацитинібу у призначеній для продажу формі випуску таблеток по 15 мг (за формулою ER17) порівняно з біодоступністю референтної форми випуску таблеток по 15 мг (за формулою ER7), призначеної для ІІІ фази випробувань.

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Частина 1 проводилася як рандомізоване дослідження, що складалося з трьох періодів, шести послідовностей і мало перехресний дизайн. Частина 2 проводилася як рандомізоване дослідження, що складалося з двох періодів, двох послідовностей і мало перехресний дизайн. Учасників дослідження випадковим чином розподіляли у рівній кількості у групи для застосування досліджуваного препарату в одній з шести послідовностей за схемами А, В і С під час частини 1 та в одній з двох послідовностей за схемами D і E під час частини 2.</p> <p>Схема А: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг у формі випуску, призначеній для III фази випробувань при ревматоїдному артриті (формула ER8), при введення у стані натще (контроль для схеми В).</p> <p>Схема В: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг у формі випуску, призначеній для продажу (формула ER18), при введення у стані натще (тест для схеми А, контроль для схеми С).</p> <p>Схема С: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг у формі випуску, призначеній для продажу (формула ER18), при введенні після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі (тест для схеми В).</p> <p>Схема D: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 15 мг у формі випуску, призначеній для III фази випробувань при ревматоїдному артриті (формула ER7), при введення у стані натще (контроль для схеми E).</p> <p>Схема E: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 15 мг у формі випуску, призначеній для продажу (формула ER17), при введення у стані натще (тест для схеми D).</p> <p>Серійні проби крові для кількісного аналізу упадацитинібу брали протягом 72 годин після введення препарату під час кожного періоду.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові особи чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 55 років включно.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>АВТ-494 Упадацитиніб Пероральне введення 15 мг, 30 мг</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, параметрів ЕКГ та результатів проведення лабораторних аналізів.</p>

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Аналіз за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів проводили для натуральних логарифмів C_{max}, AUC_t, AUC_{∞}, AUC_{0-12} та AUC_{12-1}. Ця модель включала ефекти у залежності від послідовності, періоду та схеми введення. Індивідуальну варіабельність величин у кожного учасника та між різними учасниками у межах групи враховували шляхом використання повторного твердження для впливу схеми введення. Для Частини 1 на підставі отриманих даних використовували дисперсійно-коваріантну структуру, симетричну для сполуки. Ця симетрична для сполуки дисперсійно-коваріантна структура була використана для Частини 2.</p> <p>Для оцінки відносної біодоступності під час Частини 1 досліджувану схему В (упадацитиніб у дозі 30 мг за формулою ER18, призначеною для продажу, при введенні у стані натще) порівнювали з референтною схемою А (упадацитиніб у дозі 30 мг за формулою ER8, призначеною для III фази випробувань, при введенні у стані натще). Для оцінки впливу їжі досліджувану схему С (упадацитиніб у дозі 30 мг за формулою ER18, призначеною для продажу, при введенні після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі порівнювали зі схемою В.</p> <p>Для оцінки відносної біодоступності під час Частини 2 досліджувану схему Е (упадацитиніб у дозі 15 мг за формулою ER17, призначеною для продажу, при введенні у стані натще) порівнювали з референтною схемою D (упадацитиніб у дозі 15 мг за формулою ER7, призначеною для III фази випробувань, при введенні у стані натще).</p> <p>Біодоступність будь-якої досліджуваної схеми відносно біодоступності відповідної референтної схеми оцінювали за допомогою точкових величин та відповідних 90%-х довірчих інтервалів, визначених за допомогою аналізу натуральних логарифмів C_{max}, AUC_t, AUC_{∞}, AUC_{0-12} та AUC_{12-1}. Подібність оцінювали відповідно до стандартного діапазону біоеквівалентності від 0,80 до 1,25.</p>																																													
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середня величина ± стандартне відхилення</th> <th>Мінімальна величина – максимальна величина</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Частина 1 (N=42)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>38,7 ± 9,09</td> <td>20 - 56*</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>80,7 ± 9,33</td> <td>61,7 - 103,6</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>177,6 ± 7,90</td> <td>163 - 195</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м²)</td> <td>25,6 ± 2,80</td> <td>18,5 - 29,9</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">40 чоловіків (95%), 2 жінки (5%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">18 європейців (43%), 19 афроамериканців (45%), 5 – змішана раса (12%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Частина 2 (N=40)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>36,6 ± 9,51</td> <td>24 - 55</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>80,4 ± 10,15</td> <td>60,5 - 100</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>176 ± 7,01</td> <td>158 - 190</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м²)</td> <td>25,9 ± 2,61</td> <td>20,3 - 29,9</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">36 чоловіків (90%), 4 жінки (10%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">13 європейців (33%), 21 афроамериканець (53%), 6 – змішана раса (15%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>а. На момент відбору всі учасники мали вік від 18 до 55 років.</p>		Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина	Частина 1 (N=42)			Вік (роки)	38,7 ± 9,09	20 - 56*	Маса тіла (кг)	80,7 ± 9,33	61,7 - 103,6	Зріст (см)	177,6 ± 7,90	163 - 195	Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,6 ± 2,80	18,5 - 29,9	Стать	40 чоловіків (95%), 2 жінки (5%)		Раса	18 європейців (43%), 19 афроамериканців (45%), 5 – змішана раса (12%)		Частина 2 (N=40)			Вік (роки)	36,6 ± 9,51	24 - 55	Маса тіла (кг)	80,4 ± 10,15	60,5 - 100	Зріст (см)	176 ± 7,01	158 - 190	Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,9 ± 2,61	20,3 - 29,9	Стать	36 чоловіків (90%), 4 жінки (10%)		Раса	13 європейців (33%), 21 афроамериканець (53%), 6 – змішана раса (15%)	
	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина																																												
Частина 1 (N=42)																																														
Вік (роки)	38,7 ± 9,09	20 - 56*																																												
Маса тіла (кг)	80,7 ± 9,33	61,7 - 103,6																																												
Зріст (см)	177,6 ± 7,90	163 - 195																																												
Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,6 ± 2,80	18,5 - 29,9																																												
Стать	40 чоловіків (95%), 2 жінки (5%)																																													
Раса	18 європейців (43%), 19 афроамериканців (45%), 5 – змішана раса (12%)																																													
Частина 2 (N=40)																																														
Вік (роки)	36,6 ± 9,51	24 - 55																																												
Маса тіла (кг)	80,4 ± 10,15	60,5 - 100																																												
Зріст (см)	176 ± 7,01	158 - 190																																												
Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,9 ± 2,61	20,3 - 29,9																																												
Стать	36 чоловіків (90%), 4 жінки (10%)																																													
Раса	13 європейців (33%), 21 афроамериканець (53%), 6 – змішана раса (15%)																																													

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження I фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наведені нижче:</p> <p>Короткий опис результатів / висновки Результати оцінки фармакокінетики Точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності упадацитинібу при його одноразовому введенні натще у дозі 30 мг у формі випуску, призначеній для продажу (формула ER18), порівняно з упадацитинібом у формі випуску, призначеній для III фази випробувань при ревматоїдному артриті (формула ER8), а також відповідні величини для упадацитинібу у формі випуску, призначеній для продажу, при його одноразовому введенні у дозі 30 мг після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі порівняно з введенням у стані натще (Частина 1).</p> <table border="1" data-bbox="526 672 1468 929"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Схеми Тест порівняно з контролем</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики</th> <th colspan="2">Центральні значення</th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90%-й довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Схема В порівняно зі схемою А</td> <td>C_{max}</td> <td>55,6</td> <td>51,7</td> <td>1,075</td> <td>0,990 - 1,166</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>462</td> <td>453</td> <td>1,019</td> <td>0,968 - 1,073</td> </tr> <tr> <td>AUC_{∞}</td> <td>474</td> <td>466</td> <td>1,017</td> <td>0,968 - 1,069</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-12}</td> <td>344</td> <td>327</td> <td>1,051</td> <td>0,988 - 1,118</td> </tr> <tr> <td>AUC_{12-t}</td> <td>111</td> <td>116</td> <td>0,960</td> <td>0,866 - 1,063</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Схема С порівняно зі схемою В</td> <td>C_{max}</td> <td>77,2</td> <td>55,6</td> <td>1,388</td> <td>1,280 - 1,508</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>603</td> <td>462</td> <td>1,305</td> <td>1,239 - 1,374</td> </tr> <tr> <td>AUC_{∞}</td> <td>612</td> <td>474</td> <td>1,293</td> <td>1,230 - 1,358</td> </tr> </tbody> </table> <p>Схема А = одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг у формі випуску, призначеній для III фази випробувань при ревматоїдному артриті (формула ER8), при введенні у стані натще (контроль для схеми В). Схема В: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг у формі випуску, призначеній для продажу (формула ER18), при введення у стані натще (тест для схеми А, контроль для схеми С). Схема С: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 30 мг у формі випуску, призначеній для продажу (формула ER18), при введенні після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі (тест для схеми В).</p> <p>Точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності упадацитинібу при його одноразовому введенні натще у дозі 15 мг у формі випуску, призначеній для продажу (формула ER17), порівняно з упадацитинібом у формі випуску, призначеній для III фази випробувань при ревматоїдному артриті (формула ER7) (Частина 2).</p> <table border="1" data-bbox="526 1254 1468 1433"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Схеми Тест порівняно з контролем</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики</th> <th colspan="2">Центральні значення</th> <th colspan="2">Відносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90%-й довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Схема Е порівняно зі схемою D</td> <td>C_{max}</td> <td>25,0</td> <td>24,4</td> <td>1,023</td> <td>0,939 - 1,113</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>222</td> <td>219</td> <td>1,017</td> <td>0,972 - 1,064</td> </tr> <tr> <td>AUC_{∞}</td> <td>228</td> <td>224</td> <td>1,016</td> <td>0,969 - 1,066</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-12}</td> <td>168</td> <td>165</td> <td>1,018</td> <td>0,960 - 1,080</td> </tr> <tr> <td>AUC_{12-t}</td> <td>49,4</td> <td>50,0</td> <td>0,987</td> <td>0,886 - 1,100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Схема D: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 15 мг у формі випуску, призначеній для III фази випробувань при ревматоїдному артриті (формула ER7), при введення у стані натще (контроль для схеми Е). Схема Е: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 15 мг у формі випуску, призначеній для продажу (формула ER17), при введення у стані натще (тест для схеми D).</p>	Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал	Схема В порівняно зі схемою А	C_{max}	55,6	51,7	1,075	0,990 - 1,166	AUC_t	462	453	1,019	0,968 - 1,073	AUC_{∞}	474	466	1,017	0,968 - 1,069	AUC_{0-12}	344	327	1,051	0,988 - 1,118	AUC_{12-t}	111	116	0,960	0,866 - 1,063	Схема С порівняно зі схемою В	C_{max}	77,2	55,6	1,388	1,280 - 1,508	AUC_t	603	462	1,305	1,239 - 1,374	AUC_{∞}	612	474	1,293	1,230 - 1,358	Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал	Схема Е порівняно зі схемою D	C_{max}	25,0	24,4	1,023	0,939 - 1,113	AUC_t	222	219	1,017	0,972 - 1,064	AUC_{∞}	228	224	1,016	0,969 - 1,066	AUC_{0-12}	168	165	1,018	0,960 - 1,080	AUC_{12-t}	49,4	50,0	0,987	0,886 - 1,100
Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики			Центральні значення		Відносна біодоступність																																																																																			
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал																																																																																				
Схема В порівняно зі схемою А	C_{max}	55,6	51,7	1,075	0,990 - 1,166																																																																																				
	AUC_t	462	453	1,019	0,968 - 1,073																																																																																				
	AUC_{∞}	474	466	1,017	0,968 - 1,069																																																																																				
	AUC_{0-12}	344	327	1,051	0,988 - 1,118																																																																																				
	AUC_{12-t}	111	116	0,960	0,866 - 1,063																																																																																				
Схема С порівняно зі схемою В	C_{max}	77,2	55,6	1,388	1,280 - 1,508																																																																																				
	AUC_t	603	462	1,305	1,239 - 1,374																																																																																				
	AUC_{∞}	612	474	1,293	1,230 - 1,358																																																																																				
Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральні значення		Відносна біодоступність																																																																																					
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал																																																																																				
Схема Е порівняно зі схемою D	C_{max}	25,0	24,4	1,023	0,939 - 1,113																																																																																				
	AUC_t	222	219	1,017	0,972 - 1,064																																																																																				
	AUC_{∞}	228	224	1,016	0,969 - 1,066																																																																																				
	AUC_{0-12}	168	165	1,018	0,960 - 1,080																																																																																				
	AUC_{12-t}	49,4	50,0	0,987	0,886 - 1,100																																																																																				
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Перевірені схеми лікування загалом добре переносилися пацієнтами. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін життєво важливих показників або лабораторних параметрів. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																																																																																								

22. Висновок	Призначені для продажу форми випуску упадацитинібу (формула ER17 для дози 15 мг та формула ER18 для дози 30 мг) були біоеквівалентними упадацитинібу у формах випуску, призначених для III фази випробувань при ревматоїдному артриті (формула ER7 для дози 15 мг та формула ER8 для дози 30 мг). При застосуванні форми випуску упадацитинібу, призначеної для продажу, введення досліджуваного препарату після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі не призводило до клінічно значущої зміни системного впливу упадацитинібу (величина C_{max} збільшувалася лише на 40%, а величина AUC збільшувалася лише на 30% порівняно з введенням у стані натще). Перевірені схеми лікування загалом добре переносилися пацієнтами. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін життєво важливих показників або лабораторних параметрів. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.
---------------------	--

Менеджер з реєстрації
ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ
в Україні


(підпис)
Наталія Азьмук



ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	ПІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2. Заявник	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	«ЕббВі Айсленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження І фази для оцінки біодоступності АВТ-494 у дозі 45 мг при введенні у вигляді однієї таблетки порівняно з введенням таблетки 30 мг (формула ER8) разом з таблеткою 15 мг (формула ER7), а також для оцінки впливу їжі на біодоступність однієї таблетки 45 мг М16-094 Версія 1 24 квітня 2018 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 10 квітня 2017 р. Останній візит останнього пацієнта: 09 червня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 24; Фактична кількість пацієнтів, включених у дослідження: 24; Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 24; Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 24; Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 24.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Порівняти у здорових людей біодоступність АВТ-494 (упадацитинібу) у вигляді таблетки 45 мг (формула ER19Y) з біодоступністю референтної дози 45 мг, введеної у вигляді таблетки 15 мг і таблетки 30 мг (відповідно формули ER7 та ER8) у стані натще, а також 2. Оцінити вплив їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі на біодоступність таблетованої форми упадацитинібу (за формулою ER19Y) у здорових людей.

11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження було відкритим, рандомізованим дослідженням з одноразовим введенням, яке складалося з трьох періодів і шести послідовностей за перехресним дизайном за участю 24 дорослих людей з гарним загальним станом здоров'я. Учасників дослідження випадковим чином розподіляли у рівній кількості у групи для застосування досліджуваного препарату в одній з шести послідовностей (по 4 учасника для кожної послідовності) за такими схемами введення досліджуваного препарату:</p> <ul style="list-style-type: none">• Схема А: одноразове застосування упадацитинібу у вигляді таблетки 45 мг (формула ER19Y) при введенні у стані натще (тест для схеми В і контроль для схеми С).• Схема В: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 45 мг у вигляді таблетки 15 мг (формула ER7) і таблетки 30 мг (формула ER8) при введенні у стані натще (контроль для схеми А).• Схема С: одноразове застосування упадацитинібу у вигляді таблетки 45 мг (формула ER19Y) при введенні після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі (тест для схеми А). <p>Проби крові для кількісного аналізу упадацитинібу брали протягом 72 годин після введення препарату під час кожного періоду дослідження.</p>
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 55 років з гарним загальним станом здоров'я.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	АВТ-494 Упадацитиніб Пероральне введення Діапазон доз: таблетки по 0 мг (плацебо), 15 мг, 30 мг і 45 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним
15. Супутня терапія	Не є застосовним
16. Критерії оцінки ефективності	Не є застосовним
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, параметрів ЕКГ та результатів проведення лабораторних аналізів.

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Для оцінки відносної біодоступності досліджувану таблетку 45 мг при введенні за схемою А (формула ER19Y) у стані натще порівнювали з референтною дозою 45 мг при введенні за схемою В (формули ER7 і ER8) у стані натще. Для оцінки впливу їжі досліджувану схему С (формула ER19Y, при введенні після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі) порівнювали з референтною схемою А (формула ER19Y, при введенні у стані натще). Біодоступність будь-якої досліджуваної схеми відносно біодоступності відповідної референтної схеми оцінювали за допомогою точкових величин та відповідних 90%-х довірчих інтервалів, визначених за допомогою аналізу натуральних логарифмів C_{max}, AUC_t і AUC_{∞}.</p>																								
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Таблиця 5. Демографічні показники у учасників</p> <table border="1" data-bbox="571 748 1442 1016"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середня величина ± стандартне відхилення</th> <th>Мінімальна величина – максимальна величина</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Всі учасники, включені у дослідження (N=24)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>37,8 ± 11,2</td> <td>24 - 55</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>76,2 ± 9,4</td> <td>55 - 91</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>175 ± 9,4</td> <td>155 - 194</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м²)</td> <td>25,0 ± 2,8</td> <td>20 - 29</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">21 чоловік (87,5%), 3 жінки (12,5%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">12 європейців (50%), 9 афроамериканців (37,5%), 3 – змішана раса (12,5%)</td> </tr> </tbody> </table>		Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина	Всі учасники, включені у дослідження (N=24)			Вік (роки)	37,8 ± 11,2	24 - 55	Маса тіла (кг)	76,2 ± 9,4	55 - 91	Зріст (см)	175 ± 9,4	155 - 194	Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,0 ± 2,8	20 - 29	Стать	21 чоловік (87,5%), 3 жінки (12,5%)		Раса	12 європейців (50%), 9 афроамериканців (37,5%), 3 – змішана раса (12,5%)	
	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина																							
Всі учасники, включені у дослідження (N=24)																									
Вік (роки)	37,8 ± 11,2	24 - 55																							
Маса тіла (кг)	76,2 ± 9,4	55 - 91																							
Зріст (см)	175 ± 9,4	155 - 194																							
Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,0 ± 2,8	20 - 29																							
Стать	21 чоловік (87,5%), 3 жінки (12,5%)																								
Раса	12 європейців (50%), 9 афроамериканців (37,5%), 3 – змішана раса (12,5%)																								

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження І фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наведені нижче:</p> <p>Нижче наведені точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для біодоступності упадацитинібу при його одноразовому введенні натще у дозі 45 мг у вигляді таблетки за формулою ER19Y порівняно з одноразовим введенням натще у дозі 45 мг у вигляді таблеток за формулами ER7 і ER8, а також вплив їжі з високим вмістом жирів на системний вплив таблетки за формулою ER19Y.</p> <table border="1" data-bbox="550 660 1452 846"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Схеми Тест порівняно з контролем</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики^a</th> <th colspan="2">Центральні значення</th> <th colspan="2">Віносна біодоступність</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90%-й довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Схема А порівняно зі схемою В</td> <td>C_{max}</td> <td>94,1</td> <td>84,3</td> <td>1,116</td> <td>0,998 - 1247</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>702</td> <td>709</td> <td>0,990</td> <td>0,935 - 1048</td> </tr> <tr> <td>AUC_{∞}</td> <td>717</td> <td>724</td> <td>0,992</td> <td>0,935 - 1,051</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Схема С порівняно зі схемою А</td> <td>C_{max}</td> <td>111</td> <td>94,1</td> <td>1,176</td> <td>1,053 - 1,314</td> </tr> <tr> <td>AUC_t</td> <td>921</td> <td>702</td> <td>1,313</td> <td>1,239 - 1,390</td> </tr> <tr> <td>AUC_{∞}</td> <td>933</td> <td>717</td> <td>1,301</td> <td>1,227 - 1,379</td> </tr> </tbody> </table> <p>Схема А: одноразове застосування упадацитинібу у вигляді таблетки 45 мг (формула ER19Y) при введенні у стані натще (тест). Схема В: одноразове застосування упадацитинібу у дозі 45 мг у вигляді таблетки 15 мг (формула ER7) і таблетки 30 мг (формула ER8) при введенні у стані натще (контроль). Схема С: одноразове застосування упадацитинібу у вигляді таблетки 45 мг (формула ER19Y) при введенні після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі (тест).</p> <p>a Одиницями вимірювання величин C_{max} і AUC відповідно є нг/мл і нг · год./мл</p>	Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики ^a	Центральні значення		Віносна біодоступність		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал	Схема А порівняно зі схемою В	C_{max}	94,1	84,3	1,116	0,998 - 1247	AUC_t	702	709	0,990	0,935 - 1048	AUC_{∞}	717	724	0,992	0,935 - 1,051	Схема С порівняно зі схемою А	C_{max}	111	94,1	1,176	1,053 - 1,314	AUC_t	921	702	1,313	1,239 - 1,390	AUC_{∞}	933	717	1,301	1,227 - 1,379
Схеми Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики ^a			Центральні значення		Віносна біодоступність																																					
		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал																																						
Схема А порівняно зі схемою В	C_{max}	94,1	84,3	1,116	0,998 - 1247																																						
	AUC_t	702	709	0,990	0,935 - 1048																																						
	AUC_{∞}	717	724	0,992	0,935 - 1,051																																						
Схема С порівняно зі схемою А	C_{max}	111	94,1	1,176	1,053 - 1,314																																						
	AUC_t	921	702	1,313	1,239 - 1,390																																						
	AUC_{∞}	933	717	1,301	1,227 - 1,379																																						
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Всі три перевірені схеми введення добре переносилися пацієнтами. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін життєво важливих показників або лабораторних параметрів. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																																										
<p>22. Висновок</p>	<p>Одноразове введення упадацитинібу у вигляді таблетки 45 мг за формулою ER19Y забезпечувало величини AUC та C_{max}, які були еквівалентними величинам, що досягалися при введенні упадацитинібу у дозі 45 мг у вигляді однієї таблетки 15 мг (формула ER7) та однієї таблетки 30 мг (формула ER8) у стані натще. Введення таблетки, виготовленої за формулою ER19Y, після їжі з високим вмістом жирів / висококалорійної їжі призводило до збільшення величини C_{max} і величини AUC відповідно лише на 18% і 40% порівняно з введенням у стані натще.</p>																																										

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні


(підпис)

Наталія Азьмук



ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2. Заявник	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	«ЕббВі Айєленд ЕнЕл Бі.Ві.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4. Проведені дослідження	Так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження І фази для оцінки у здорових дорослих людей біодоступності упадацитинібу (АВТ-494) у вигляді перорального розчину порівняно з біодоступністю таблеток у формі випуску для введення один раз на добу, що використовувалась у дослідженнях ІІІ фази при ревматоїдному артриті М16-552 Версія 1 17 серпня 2018 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 15 вересня 2017 р. Останній візит останнього пацієнта: 11 січня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 24; Фактична кількість пацієнтів, включених у дослідження: 24; Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 23; Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 24; Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 23.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було порівняння біодоступності у здорових дорослих людей двох доз упадацитинібу по 6 мг у вигляді перорального розчину (1 мг/мл) при введенні з інтервалом 12 годин у стані натще з біодоступністю однієї дози 15 мг у вигляді таблетки у формі випуску для введення один раз на добу (за формулою ER7).

<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження було відкритим, рандомізованим дослідженням І фази, яке складалося з двох періодів і двох послідовностей за перехресним дизайном за участю 24 людей. Учасників дослідження випадковим чином розподіляли у рівній кількості у групи для застосування під час кожного періоду досліджуваного препарату в одній з двох послідовностей за такими схемами введення:</p> <p>Схема А (дві дози упадацитинібу (АВТ-494) по 6 мг у вигляді перорального розчину (1 мг/мл) при введенні з інтервалом 12 годин у стані натще)</p> <p>і</p> <p>Схема В (одна доза 15 мг у вигляді таблетки упадацитинібу у формі випуску для введення один раз на добу (за формулою ER7) при введенні у стані натще).</p> <p>Проби крові для кількісного аналізу упадацитинібу брали у такі моменти часу:</p> <p>□ Для схеми А: перед введенням ранкової дози (0 годин) та через 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 6; 9; 12 (перед введенням вечірньої дози); 12,25; 12,5; 13; 13,5; 14; 15; 18; 21; 24; 36; 48 і 72 години після введення ранкової дози.</p> <p>□ Для схеми В: перед введенням ранкової дози (0 годин) та через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 9; 12; 16; 24; 36; 48 і 72 години після введення.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові добровольці чоловічої або жіночої статі віком від 18 до 55 років з гарним загальним станом здоров'я. Індекс маси тіла (ІМТ) у учасників становив від $\geq 18,0$ до $\leq 29,9$ кг/м² після округлення з точністю до десятих одиниць.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>АВТ-494 Упадацитиніб Пероральне введення Діапазон доз: дві дози по 6 мг, введені з інтервалом 12 годин, або одна доза 15 мг</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Не є застосовним</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, параметрів електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях та результатів проведення лабораторних аналізів.</p>

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Фармакокінетика: Аналіз за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів проводили для натуральних логарифмів C_{max} і AUC за допомогою програми статистичного аналізу SAS®, версія 9.3, «PROC MIXED». Ця модель включала ефекти у залежності від послідовності, періоду та схеми введення. Для характеристики варіабельності величин у кожного учасника та між різними учасниками у межах групи використовували симетричну для сполуки дисперсійно-коваріантну структуру аналізу змішаних ефектів. Для вибору ступеня свободи застосовувалася методика Кенворда-Роджера. У рамках цієї змішаної моделі досліджувану схему порівнювали з референтною схемою за допомогою аналізу при рівні значущості 0,05. Для оцінки відносної біодоступності досліджувану схему А (дві дози упадацитинібу по 6 мг у вигляді перорального розчину (1 мг/мл) при введенні з інтервалом 12 годин у стані натще) порівнювали з референтною схемою В (одна доза 15 мг у вигляді таблетки упадацитинібу у формі випуску для введення один раз на добу (за формулою ER7) при введенні у стані натще).</p> <p>Біодоступність досліджуваної схеми відносно біодоступності референтної схеми оцінювали за допомогою точкових величин та відповідних 90%-х довірчих інтервалів, визначених за допомогою аналізу натуральних логарифмів C_{max} і AUC. Ці довірчі інтервали отримували шляхом взяття антилогарифму верхньої та нижньої межі довірчих інтервалів для середньоквадратичної різниці на логарифмічній шкалі у рамках аналізу змішаних ефектів.</p> <p>Дослідження смакової привабливості: Для абсолютної та відносної кількості учасників, які брали участь в опитуванні для оцінки смакової привабливості складалася таблиця у залежності від результату оцінку смаку.</p> <p>Безпека:</p> <p>Побічні явища кодувалися за допомогою медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA). Абсолютну та відносну кількість учасників, у яких з'явилися побічні явища в період лікування (тобто будь-яке явище, яке з'явилося або посилювалося після початку застосування досліджуваного препарату), наводили у вигляді таблиць для кожного первинного класу системних органів (SOC) та кожного переважного терміну за класифікацією, наведеною у словнику MedDRA, у залежності від схеми введення досліджуваного препарату. Крім того, наводилися таблиці з абсолютною та відотною кількістю учасників з побічними явищами, що з'явилися в період лікування, у залежності від ступеня тяжкості явища та зв'язку з досліджуваним препаратом. Учасники, у яких одне й те саме побічне явище (за переважним терміном на підставі класифікації у словнику MedDRA) з'являлося декілька разів, враховувалися для цього явища лише один раз при використанні найважчого випадку. Учасники, у яких з'являлося декілька побічних явищ з боку одного класу системних органів, враховувалися лише один раз для цього класу системних органів. Для лабораторних параметрів та життєво важливих показників наводилися зміни, які були потенційно клінічно значущими на підставі попередньо визначених критеріїв.</p>																								
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Таблиця 3. Демографічні показники у учасників</p> <table border="1" data-bbox="568 1630 1430 1899"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середня величина ± стандартне відхилення</th> <th>Мінімальна величина – максимальна величина</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Загальна кількість учасників (N=24)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>36,3 ± 10,3</td> <td>20 - 54</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>78,2 ± 8,41</td> <td>57,2 - 92,6</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>175 ± 7,30</td> <td>165 - 194</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м²)</td> <td>25,5 ± 2,79</td> <td>19,7 - 29,8</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">22 чоловіка (91,7%), 2 жінки (8,3%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">15 європеїдів (62,5%), 5 афроамериканців (20,8%), 3 – змішана раса (12,5%); 1 азіат (4,2%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>SD = стандартне відхилення; min = мінімум max = максимум; BMI = індекс маси тіла</p>		Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина	Загальна кількість учасників (N=24)			Вік (роки)	36,3 ± 10,3	20 - 54	Маса тіла (кг)	78,2 ± 8,41	57,2 - 92,6	Зріст (см)	175 ± 7,30	165 - 194	Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,5 ± 2,79	19,7 - 29,8	Стать	22 чоловіка (91,7%), 2 жінки (8,3%)		Раса	15 європеїдів (62,5%), 5 афроамериканців (20,8%), 3 – змішана раса (12,5%); 1 азіат (4,2%)	
	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина																							
Загальна кількість учасників (N=24)																									
Вік (роки)	36,3 ± 10,3	20 - 54																							
Маса тіла (кг)	78,2 ± 8,41	57,2 - 92,6																							
Зріст (см)	175 ± 7,30	165 - 194																							
Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,5 ± 2,79	19,7 - 29,8																							
Стать	22 чоловіка (91,7%), 2 жінки (8,3%)																								
Раса	15 європеїдів (62,5%), 5 афроамериканців (20,8%), 3 – змішана раса (12,5%); 1 азіат (4,2%)																								

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження І фази є фармакокінетика. Нижче наведені точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для співвідношення центральних значень C_{max}, AUC_0-t та $AUC_{0-\infty}$, що використовуються для оцінки відносної біодоступності, а також наведені результати оцінки смакової привабливості:</p> <table border="1" data-bbox="550 548 1460 672"> <thead> <tr> <th>Схеми</th> <th>Параметр фармакокінетики*</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90%-й довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Тест порівняно з контролем</td> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>1,301</td> <td>1,164; 1,453</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Схема А порівняно зі схемою В</td> <td>AUC_0-t (нг·год/мл)</td> <td>1,184</td> <td>1,102; 1,272</td> </tr> <tr> <td>$AUC_{0-\infty}$ (нг·год/мл)</td> <td>1,169</td> <td>1,087; 1,258</td> </tr> </tbody> </table> <p>Результати оцінки смакової привабливості:</p> <p>У перевіреній формі випуску упадацитинібу у вигляді перорального розчину не містилися ароматизатори або підсолоджувачі, і більшість відповідей учасників свідчили про негативне сприйняття смаку розчину упадацитинібу для перорального введення.</p>	Схеми	Параметр фармакокінетики*	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал	Тест порівняно з контролем	C_{max} (нг/мл)	1,301	1,164; 1,453	Схема А порівняно зі схемою В	AUC_0-t (нг·год/мл)	1,184	1,102; 1,272	$AUC_{0-\infty}$ (нг·год/мл)	1,169	1,087; 1,258
Схеми	Параметр фармакокінетики*	Точкова оцінка	90%-й довірчий інтервал													
Тест порівняно з контролем	C_{max} (нг/мл)	1,301	1,164; 1,453													
Схема А порівняно зі схемою В	AUC_0-t (нг·год/мл)	1,184	1,102; 1,272													
	$AUC_{0-\infty}$ (нг·год/мл)	1,169	1,087; 1,258													
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Ці дві перевірені схеми дозування добре переносилися пацієнтами. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін життєво важливих показників або лабораторних параметрів. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>															
<p>22. Висновок</p>	<p>Введення у стані натще двох доз упадацитинібу по 6 мг у вигляді перорального розчину (1 мг/мл) з інтервалом 12 годин забезпечувало збільшення величини C_{max} на 30% і збільшення величини $AUC_{0-\infty}$ на 17% для упадацитинібу порівняно з відповідними величинами, отриманими при введенні однієї дози упадацитинібу 15 мг у вигляді таблетки з пролонгованим вивільненням активної речовини (за формулою ER7).</p> <p>Обидві перевірені схеми дозування добре переносилися пацієнтами. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін життєво важливих показників або лабораторних параметрів. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>															

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні

(підпис)

Наталія Азьмук



Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РІНВОК Таблетки по 15 мг з пролонгованим вивільненням активної речовини
2. Заявник	«ЕббВі Байофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
3. Виробник	«ЕббВі Айеленд Ен Ел Бі. Бі.», Ірландія (AbbVie Ireland NL B.V., Ireland); «ЕббВі Інк.», США (AbbVie Inc. USA); ТОВ «ЕббВі», Італія (AbbVie S.r.l., Italy)
4. Проведені дослідження:	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження І фази для оцінки впливу багаторазового введення упадацитинібу на фармакокінетику бупропіону у здорових дорослих людей М17-221 Версія 1 11 вересня 2018 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	Перший візит першого пацієнта: 12 грудня 2017 р. Останній візит останнього пацієнта: 20 березня 2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість пацієнтів: 22 Кількість пацієнтів, включених у дослідження: 22 Кількість пацієнтів, які завершили участь у дослідженні: 22 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку безпеки: 22 Кількість пацієнтів, у яких провели оцінку фармакокінетики: 22
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження була оцінка впливу багаторазового введення упадацитинібу на фармакокінетику бупропіону у здорових дорослих людей
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим, одноцентровим дослідженням І фази, що складалося з двох періодів та полягало у багаторазовому введенні з однією послідовністю. Серію проб крові для кількісного аналізу бупропіону брали двічі – в період до 120 годин після введення ранкової дози у День 1 і в період до 120 годин після введення ранкової дози у День 12 протягом Періоду 2. Серію проб крові для кількісного аналізу упадацитинібу брали в період до 24 годин після введення ранкової дози у День 11 протягом Періоду 2. Протягом усього дослідження оцінювали безпеку.
12. Основні критерії включення	Здорові особи чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років включно.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат, доза/дозування/концентрація та спосіб введення:		
	Упадацитиніб		Бупропіон®
	Форма дозування	Таблетка у плівковій оболонці	Таблетка
	Лікарська форма	ER7	З тривалим вивільненням
	Дозування (мг)	15 мг	150 мг
	Спосіб введення	Пероральний	Пероральний
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не є застосовним		
15. Супутня терапія	Не є застосовним		
16. Критерії оцінки ефективності	Не є застосовним		
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали на підставі результатів оцінки побічних явищ, результатів проведення фізикального обстеження, визначення життєво важливих показників, параметрів ЕКГ та результатів проведення лабораторних досліджень.		

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Для оцінки впливу багаторазового введення упадацитинібу на одноразове введення бупропіону проводили аналіз повторних вимірювань для натуральних логарифмів C_{max} та AUC бупропіону та гідроксибупропіону за допомогою програми статистичного аналізу SAS®, версія 9.3, PROC MIXED при використанні даних, отриманих у День 1 Періоду 1 та у День 12 Періоду 2. у цій моделі чинником постійного впливу є період. Індивідуальну варіабельність даних враховували шляхом використання повторного твердження для ефекту у залежності від періоду. Для вибору ступеня свободи застосовували методу Кенворда-Роджера.</p> <p>Відносну біодоступність комбінованої схеми, яка містить упадацитиніб і бупропіон (День 12 Періоду 2), порівняно зі схемою застосування тільки бупропіону (День 1 Періоду 1) оцінювали при використанні точкових величин та відповідних 90%-х довірчих інтервалів, визначених на підставі аналізу натуральних логарифмів C_{max} і AUC. Ці довірчі інтервали отримували шляхом взяття антилогарифму верхньої та нижньої межі довірчих інтервалів для різниці середньоквадратичних величин на логарифмічній шкалі у рамках проведення аналізу повторних вимірювань.</p> <p>Безпека:</p> <p>До набору даних для аналізу безпеки включали дані, отримані для всіх пацієнтів, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Побічні явища кодувалися за допомогою медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA). Абсолютну та відносну кількість учасників, у яких з'явилися побічні явища в період лікування, наводили у вигляді таблиць для кожного первинного класу системних органів (SOC) та кожного переважного терміну (PT) за класифікацією, наведеною у словнику MedDRA, у залежності від кожного наступного відрізка часу у дослідженні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Одноразове введення бупропіону (від Дня 1 Періоду 1 до початку введення у День 1 Періоду 2), • Багаторазове введення упадацитинібу з частотою один раз на добу (Період 2, Дні 1–11), • Багаторазове введення упадацитинібу з частотою один раз на добу у комбінації з бупропіоном (Період 2, День 12, до завершення процедур в дослідженні, запланованих для Періоду 2). <p>Крім того, наводилися зміни результатів лабораторних аналізів та вимірювання життєво важливих показників, які потенційно були клінічно значущими.</p>																								
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Таблиця 3. Узагальнені демографічні показники</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Середня величина ± стандартне відхилення</th> <th>Мінімальна величина – максимальна величина</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">(N=22)</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>41,1 ± 9,68</td> <td>26 - 56*</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>76,3 ± 13,96</td> <td>55,9 - 99,7</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>172,0 ± 10,80</td> <td>154,5 - 192,6</td> </tr> <tr> <td>Індекс маси тіла (кг/м²)</td> <td>25,6 ± 2,64</td> <td>20,1 - 29,3</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td colspan="2">16 чоловіків (73%), 6 жінок (27%)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td colspan="2">12 європеоїдів (54,5%), 7 афроамериканців (32%), 1 азіат (4,5%), 2 – змішана раса (9%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Всі пацієнти мали вік 18-55 років на момент відбору. ВМІ = індекс маси тіла</p>		Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина		(N=22)		Вік (роки)	41,1 ± 9,68	26 - 56*	Маса тіла (кг)	76,3 ± 13,96	55,9 - 99,7	Зріст (см)	172,0 ± 10,80	154,5 - 192,6	Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,6 ± 2,64	20,1 - 29,3	Стать	16 чоловіків (73%), 6 жінок (27%)		Раса	12 європеоїдів (54,5%), 7 афроамериканців (32%), 1 азіат (4,5%), 2 – змішана раса (9%)	
	Середня величина ± стандартне відхилення	Мінімальна величина – максимальна величина																							
	(N=22)																								
Вік (роки)	41,1 ± 9,68	26 - 56*																							
Маса тіла (кг)	76,3 ± 13,96	55,9 - 99,7																							
Зріст (см)	172,0 ± 10,80	154,5 - 192,6																							
Індекс маси тіла (кг/м ²)	25,6 ± 2,64	20,1 - 29,3																							
Стать	16 чоловіків (73%), 6 жінок (27%)																								
Раса	12 європеоїдів (54,5%), 7 афроамериканців (32%), 1 азіат (4,5%), 2 – змішана раса (9%)																								

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не є застосовним, оскільки основним кінцевим параметром дослідження I фази є фармакокінетика. Результати оцінки фармакокінетики наводяться нижче:</p> <p>Точкові величини та 90%-і довірчі інтервали для параметрів фармакокінетики бупропіону при його введенні у День 12 під час 16-денного багаторазового введення упадацитинібу у дозі 30 мг порівняно з окремим введенням:</p> <table border="1" data-bbox="598 537 1460 772"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Препарат</th> <th rowspan="2">Схеми лікування Тест порівняно з контролем</th> <th rowspan="2">Параметр фармакокінетики</th> <th colspan="2">Центральне значення</th> <th colspan="2">Відношення центральних значень</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Контроль</th> <th>Точкова оцінка</th> <th>90% довірчий інтервал</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Бупропіон</td> <td>День 12</td> <td>C_{max}</td> <td>69,3</td> <td>79,8</td> <td>0,868</td> <td>0,787; 0,957</td> </tr> <tr> <td>Періоду 1 порівняно з Днем 1</td> <td>AUC_t</td> <td>763</td> <td>830</td> <td>0,919</td> <td>0,868; 0,974</td> </tr> <tr> <td>Періоду 1^a</td> <td>AUC_{∞}</td> <td>794</td> <td>859</td> <td>0,924</td> <td>0,873; 0,979</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. День 12 Періоду 2: упадацитиніб у дозі 30 мг один раз на добу + одноразове введення бупропіону у дозі 150 мг (тест) порівняно з тільки одноразовим введенням бупропіону у дозі 150 мг у День 1 Періоду 1 (контроль):</p>	Препарат	Схеми лікування Тест порівняно з контролем	Параметр фармакокінетики	Центральне значення		Відношення центральних значень		Тест	Контроль	Точкова оцінка	90% довірчий інтервал	Бупропіон	День 12	C_{max}	69,3	79,8	0,868	0,787; 0,957	Періоду 1 порівняно з Днем 1	AUC_t	763	830	0,919	0,868; 0,974	Періоду 1 ^a	AUC_{∞}	794	859	0,924	0,873; 0,979
Препарат	Схеми лікування Тест порівняно з контролем				Параметр фармакокінетики	Центральне значення		Відношення центральних значень																							
		Тест	Контроль	Точкова оцінка		90% довірчий інтервал																									
Бупропіон	День 12	C_{max}	69,3	79,8	0,868	0,787; 0,957																									
	Періоду 1 порівняно з Днем 1	AUC_t	763	830	0,919	0,868; 0,974																									
	Періоду 1 ^a	AUC_{∞}	794	859	0,924	0,873; 0,979																									
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Перевірені схеми лікування загалом добре переносилися пацієнтами. Більшість побічних явищ, які з'явилися під час лікування, мали незначний або помірний ступінь тяжкості, і жодний пацієнт не припинив участь у дослідженні через будь-яке побічне явище. У одного учасника в останній день введення відмічалось безсимптомне зниження кількості нейтрофілів, для якого зв'язок з упадацитинібом був розцінений дослідником як «обгрунтовано можливий», нормалізація кількості нейтрофілів відбулася через вісім днів. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось жодних клінічно значущих змін лабораторних параметрів або життєво важливих показників. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																														
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>При введенні бупропіону у День 12 протягом 16-денного багаторазового введення упадацитинібу (у дозі 30 мг один раз на добу) не відмічалось клінічно значущого впливу на величини C_{max} або AUC для бупропіону. Відношення центральних значень для C_{max} і AUC для бупропіону, отриманих на фоні введення та без введення упадацитинібу, становило відповідно 0,87 та 0,92, при цьому 90%-й довірчий інтервал для співвідношення величин AUC для бупропіону знаходився у межах встановленого діапазону еквівалентності 0,8 - 1,25. У цілому, ці результати підтверджують те, що упадацитиніб у дозі 30 мг один раз на добу не індукує активність ізоферменту CYP2B6. Перевірені схеми лікування загалом добре переносилися пацієнтами. Більшість побічних явищ, які з'явилися під час лікування, мали незначний або помірний ступінь тяжкості, і жодний пацієнт не припинив участь у дослідженні через будь-яке побічне явище. У одного учасника в останній день введення відмічалось зниження кількості нейтрофілів, для якого зв'язок з упадацитинібом був розцінений дослідником як «обгрунтовано можливий». Зниження абсолютної кількості нейтрофілів вже відмічалось у клінічних дослідженнях із застосуванням упадацитинібу та інших інгібіторів Янус-кінази. Протягом усього періоду дослідження не відмічалось інших клінічно значущих змін лабораторних параметрів або життєво важливих показників. Повідомлені у цьому дослідженні побічні явища не мали особливостей, і не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою.</p>																														

Менеджер з реєстрації

ЕббВі Біофармасьютикалз ГмбХ

в Україні

(підпис)

Наталія Азьмук

