

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

ЗВІТ про доклінічні дослідження

<p>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):</p>	<p>Еноксапарин-Лекхім, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, по 0,2 мл (2000 анти-Ха МО) у попередньо наповненому шприці, по 2 шприци в блістері, по 1 або по 5 блістерів у пачці; по 0,4 мл (4000 анти-Ха МО) у попередньо наповненому шприці, по 2 шприци в блістері; по 1 або по 5 блістерів у пачці, по 0,6 мл (6000 анти-Ха МО) у попередньо наповненому шприці; по 2 шприци в блістері; по 1 або по 5 блістерів у пачці; по 0,8 мл (8000 анти-Ха МО) у попередньо наповненому шприці, по 2 шприци в блістері, по 1 блістеру в пачці; по 1 мл (10 000 анти-Ха МО) у попередньо наповненому шприці, по 2 шприци в блістері, по 1 блістеру в пачці</p>
<p>1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація</p>	<p>Лікарський засіб з продукції in bulk</p>
<p>2) проведені дослідження</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати</p> <p>1. Еноксапарин натрію: порівняльне фармакологічне дослідження антитромботичної активності на моделі артеріального тромбозу у мишей, викликаного хлоридом заліза</p> <p>2. Біоаналітичний звіт: SH-T04-R1049 Аналіз плазми крові людини, що містить еноксапарин натрію (низькомолекулярний гепарин), із застосуванням системи НЕРТЕСТ</p> <p>3. 7-денне дослідження токсичності для визначення діапазону доз з підшкірним введенням препарату на щурах лінії Вістар</p> <p>4. 28-денне порівняльне дослідження токсичності із підшкірним введенням препарату щурам з 14-денним відновлювальним періодом</p>

2. Фармакологія:

1) первинна фармакодинаміка	<p>Еноксапарин є низькомолекулярним гепарином з антитромботичними властивостями. Згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату, наданою виробником інноваційного ЛЗ Еноксапарину натрію розчину для ін'єкцій, еноксапарин, який вводиться пацієнтам в дозі 1,5 мг/кг підшкірно (п/ш), характеризується більш високим співвідношенням анти-Ха/анти-ІІа-факторної активності (середнє \pm SD, $14,0 \pm 3,1$) (розраховані за площами під кривою «анти-факторна активність-час») порівняно зі співвідношеннями, зареєстрованими для гепарину (середнє \pm SD, $1,22 \pm 0,13$). Спостерігалися 1,8-кратне підвищення показників тромбінового часу (ТЧ) та активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). У великому клінічному дослідженні при введенні пацієнтам еноксапарину в дозі 1 мг/кг (концентрація 100 мг/мл) підшкірно кожні 12 годин призвело до досягнення показнику АЧТЧ у 45 с або менше у більшості пацієнтів (n = 1607). При введенні внутрішньовенної болюсної ін'єкції у дозі 30 мг, одразу після якої препарат вводили у дозі 1 мг/кг підшкірно значення АЧТЧ після ін'єкції становило 50 с. Середнє подовження АЧТЧ в 1 день було приблизно на 16% вище ніж на 4 день.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Дослідження було розроблено для оцінки антитромботичної активності препаратів Текдоу еноксапарин (Шеньчжень Текдоу Фармасьютікал Ко., Лтд) та Клексан® (Санофі Авентіс Австралія Пі-ті-уай Лтд.) на моделі тромбозу у мишей, викликаного хлоридом заліза.</p> <p>З цією метою, хірургічним шляхом було забезпечено доступ до сонних артерій самців мишей лінії C57Bl/6 віком 7 тижнів і викликано тромбоз шляхом нанесення аплікацій фільтр-паперу, змоченого 2.5% розчином хлориду заліза. Терапія інертною речовиною (група 1), Клексаном® в дозі 10 мг/кг (група 2), Текдоу еноксапарином в дозі 3 мг/кг (група 3) або Текдоу еноксапарином в дозі 10 мг/кг (група 4) проводилася внутрішньовенно до аплікації фільтр-паперу, змоченого хлоридом заліза на сонні артерії. Хібнооперовані тварини (група 5), яким на сонні артерії робили аплікації фільтр-паперу, змоченого у фізіологічному розчині (на відміну від фільтр-паперу, змоченого в хлориді заліза), слугували контролем. Кровотік в сонних артеріях контролювали до та протягом 30 хвилин після аплікацій розчину хлориду заліза для оцінки індукції артеріального тромбозу. По завершенні періоду спостереження у всіх тварин взяли зразки крові для підготовки плазми (для визначення анти-ІІа-</p>

	<p>факторної та анти-Ха-факторної активності, а також, за необхідності, інгібітора шляху тканинного фактора (ІШФ), також проводили відбір зразка сонної артерії, в якому містився тромб, який фіксували в 10% нейтральному забуференому формаліні для гістопатологічного дослідження (за необхідності).</p> <p>Це дослідження показало антитромботичну активність Текдоу еноксапарину та Клексану® на моделі тромбозу у мишей, викликаного хлоридом заліза. За умов цього дослідження значних відмінностей в пригніченні тромбозу при порівнянні Текдоу еноксапарину та Клексану® виявлено не було.</p>
3) фармакологія безпеки	Дані відсутні
4) фармакодинамічні взаємодії	Дані відсутні
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Результати статистичного аналізу показали відсутність значних відмінностей між зразками, взятими в групі 3, яка отримувала Ловенокс (№ серії: 2SA03, 2SA36, 2LA95A, Санофі-Авентіс), та зразками, взятими в групі 4, яка отримувала Текдоу (№ серії: 4011CC120404, 4011CB120503, 4011CC120601, 4011CC120602, Текдоу), при введенні у чотирьох концентраціях (0,3 МО/мл, 0,9 МО/мл, 1,5 МО/мл та 2,1 МО/мл) відносно процесу тромбоутворення, що визначався з використанням тесту HEPTEST in Vitro.
2) всмоктування	Фармакокінетичні дослідження проводилися з використанням препарату в концентрації 100 мг/мл. Максимальна анти-Ха-факторна та антитромбінова (анти-Іа-факторна) активність спостерігалася через 3-5 годин після підшкірної ін'єкції еноксапарину. Середня пікова анти-Ха-факторна активність склала 0,16 МО/мл (1,58 кг/мл) та 0,38 МО/мл (3,83 мкг/мл) після введення клінічно досліджених доз 20 мг та 40 мг, які вводилися підшкірно, відповідно. Середня (n = 46) пікова анти-Ха-факторна активність склала 1,1 МО/мл у рівноважному стані у пацієнтів з нестабільною стенокардією, які отримували препарат в дозі 1 мг/кг підшкірно кожні 12 год протягом 14 днів. Середня абсолютна біодоступність еноксапарину після введення дози 1,5 мг/кг підшкірно, визначена за анти-Ха-факторною активністю, становить приблизно 100% у здорових пацієнтів.

	<p>Болусне внутрішньовенне введення 30 мг препарату, одразу після якого вводили препарат в дозі 1 мг/кг підшкірно кожні 12 годин забезпечували початкові пікові рівні анти-Ха-факторної активності у 1,16 МО/мл (n=16) та середню експозицію, що відповідає 84% від рівнів у рівноважному стані. Рівноважний стан досягається на другий день лікування.</p> <p>Фармакокінетика еноксапарину є лінійною в діапазоні рекомендованих доз. Після повторного підшкірного введення в режимах дозування 40 мг препарату раз на добу та 1,5 мг/кг один раз на добу здоровим добровольцям, рівноважний стан досягається на 2 день, а середнє відношення експозиції приблизно на 15% вище ніж після однократної дози. Рівні еноксапарину в рівноважному стані добре передбачувані за фармакокінетикою однократної дози. Після повторних підшкірних введень препарату за режимом дозування 1 мг/кг двічі на день, рівноважний стан досягається з 4 дня, середня експозиція приблизно на 65% вище ніж після однократної дози, а середній піковий та залишковий рівень препарату становлять приблизно 1,2 та 0,52 МО/мл, відповідно. Виходячи з фармакокінетики еноксапарину натрію, ця різниця в рівноважному стані є очікуваною та не виходить за межі терапевтичного діапазону.</p>
3) розподіл	Об'єм розподілення анти-Ха-факторної активності становить 4,3 л.
4) метаболізм	Еноксапарин натрію метаболізується головним чином у печінці шляхом десульфації та/або деполімеризації до більш низькомолекулярних сполук зі значно зниженою біологічною активністю. Нирковий кліренс фрагментів, що мають анти-Ха активність, становить близько 10% від введеної дози, а загальна ниркова екскреція активних та неактивних речовин — 40% дози
5) виведення	Після внутрішньовенного (в/в) введення, загальний кліренс еноксапарину становить 26 мл/хв. Після внутрішньовенного введення еноксапарину, міченого гама-випромінювачем, ^{99m} Tc, 40% радіоактивної дози та 8-20% анти-Ха-факторної активності виявлялись у сечі через 24 години після введення. Період напіввиведення анти-Ха-факторної активності становив 4,5 год після однократної підшкірної дози до близько 7 годин після повторних введень. Значна анти-Ха-факторна активність зберігається в плазмі протягом близько 12 год після

	<p>підшкірного введення дози 40 мг препарату раз на день.</p> <p>Після підшкірного введення, уявний кліренс (CL/F) еноксапарину становить близько 15 мл/хв.</p>
<p>6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</p>	<p>Дані відсутні</p>
<p>7) інші фармакокінетичні дослідження</p>	<p><i>Особливі популяції</i></p> <p>Стать: Уявний кліренс та A_{max}, розраховані за значеннями анти-Ха-факторної активності, після однократних підшкірних доз препарату (40 мг та 60 мг) були дещо вищими у чоловіків, ніж у жінок. Джерелом різниці між статями за цими параметрами не були однозначно ідентифіковані; однак, чинним фактором може бути вага тіла.</p> <p>Пацієнти похилого віку: уявний кліренс та A_{max}, визначені за значеннями анти-Ха-факторної активності, після однократних та багатократних підшкірних доз препарату у пацієнтів похилого віку були близькими до значень, отриманих у молодих пацієнтів. Після однократної підшкірної дози 40 мг еноксапарину, середня площа під кривою «анти-Ха-факторна активність-час» (AUC) на 10 день була приблизно на 15% вища за середнє значення AUC на 1 день.</p> <p>Порушення функції нирок: спостерігалось лінійне відношення між плазмовим кліренсом анти-Ха-факторної активності та кліренсом креатиніну у рівноважному стані, що свідчить про знижений кліренс еноксапарину натрію у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Експозиція анти-Ха-факторній активності, представлена у вигляді AUC, у рівноважному стані дещо підвищувалася при нирковій недостатності від легкого (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) до середнього ступеню тяжкості (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв) після повторних підшкірних введень препарату в дозах 40 мг раз на день. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) AUC в рівноважному стані значно підвищується в середньому до 65% після повторних підшкірних введень препарату в дозах 40 мг раз на день.</p> <p>Гемодіаліз: в одному дослідженні швидкість виведення виявилася подібною, однак AUC вдвічі перевищувала показник в контрольній популяції після однократного внутрішньовенного введення препарату в дозі 0,25 або 0,5 мг/кг.</p> <p>Порушення функції печінки: дослідження із введенням гепарину пацієнтам з печінковою недостатністю не проводилися, а вплив печінкової</p>

	<p>недостатності на експозицію еноксапарину невідомий.</p> <p>Вага: після повторних підшкірних введень препарату в дозі 1,5 мг/кг один раз на добу, середня AUC анти-Xa-факторної активності була дещо вищою в рівноважному стані у добровольців з надмірною вагою (ІМТ 30–48 кг/м²) порівняно з пацієнтами без надмірної ваги з контрольної групи, тоді як підвищення Amax не спостерігалось.</p> <p>При введенні доз без корекції за вагою було виявлено, що при однократному підшкірному введенні препарату в дозі 40 мг анти-Xa-факторна експозиція на 52% вища у жінок з низькою вагою (<45 кг) і на 27% вищою у чоловіків з низькою вагою (<57 кг) у порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою з контрольної групи.</p> <p>Фармакокінетичної взаємодії між еноксапарином та тромболітиками при одночасному застосуванні виявлено не було.</p>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Однократна підшкірна доза 46,4 мг/кг еноксапарину була летальною у щурів. Симптоми гострої токсичності включали атаксію, знижену рухливість, задиху, ціаноз та кому.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Підшкірне введення еноксапарину натрію в дозах до 50 мг/кг протягом 7 днів не мало впливу на смертність, вагу тіла або зміну ваги тіла, споживання корму або ваги органів, які були б пов'язані з досліджуваним препаратом. У всіх самок (а не у самців) при введенні препарату в дозі 50 мг/кг було виявлено травму у місці введення, а набряк в місці введення відмічався як у самців, так і у самиць. Також мали місце множинні ефекти на гематологічні параметри у тварин обох статей при введенні такої дози, що вважалися побічними та відповідали регенеративній анемії в результаті або втрати крові, або гемолізу. Підвищення фібриногену у таких тварин було від легкого до помірного ступеню. Ці спостереження говорять на користь висновку про те, що доза 30 мг/кг є максимально переносимою дозою для еноксапарину натрію.</p> <p>В 28-денному порівняльному дослідженні із підшкірним введенням препарату щурам з 14-денним відновлювальним періодом було проведено оцінку токсикокінетичного профілю еноксапарину в плазми крові в 1 та на 28 день дослідження після щоденного введення розчину для ін'єкцій еноксапарину натрію (Шеньчжень Текдоу Фармасьютікал Ко., Лтд., досліджуваний препарат) або Клексану® (Санofi-</p>

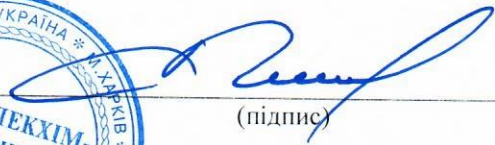
	<p>Авентіс, референтний препарат) самцям та самицям шурів лінії Спрег-Доулі. Токсикокінетична фаза дослідження включала 5 груп. Дози еноксапарину вводили підшкірно раз на день Проби крові відбирали на 1 та 28 день через 0,5, 1, 3, 8, 12 та 24 години після введення дози та визначали концентрацію еноксапарину.</p> <p>Одержані значення максимальної концентрації в плазмі крові (C_{max}) та площі під кривою «концентрація-час» розрахованої від нуля до останньої визначуваної концентрації (AUC_{last}) свідчать про однакову системну дію досліджуваного та референтного препарату при введенні в однакових дозах (30 мг/кг/день у 1 день дослідження та 25 мг/кг/день на 28 день).</p> <p>Значення C_{max} та AUC_{last} у самців та самиць за однакових доз були близькими. Порівняння нормалізованих значень C_{max} та AUC_{last} на 28 день по відношенню до таких в 1 день свідчать про наявність потенціалу для накопичення еноксапарину як у досліджуваного так і у референтного препарату. Результати AUC_{last} в 1 день та на 28 день свідчать про відсутність виділення в організмі анти-еноксапарин антитіл на щоденне підшкірне введення досліджуваних препаратів еноксапарину.</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Еноксапарин не виявляв мутагенної активності у дослідженнях <i>in vitro</i> , включно з тестом Еймса, тестом прямих мутацій клітин лімфоми мишей, а також тестом хромосомних аберацій у лімфоцитах людини.
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дані відсутні
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Довготривалі дослідження на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу еноксапарину не проводились.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дані відсутні
додаткові дослідження	Дані відсутні
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Було виявлено, що еноксапарин не має жодного впливу на репродуктивну функцію або репродуктивний потенціал самців та самиць шурів при введенні підшкірних доз до 20 мг/кг/день або 141 мг/м ² /день.

ембріотоксичність	Тератологічні дослідження проводилися на вагітних самицях щурів та кролів із підшкірним введенням еноксапарину в дозах до 30 мг/кг/день, що відповідають 211 мг/м ² /день та 410 мг/м ² /день у щурів та кролів, відповідно. Ознак тератогенного впливу еноксапарину або його токсичності для плода виявлено не було.
пренатальна і постнатальна токсичність	Дані відсутні
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дані відсутні
б) місцева переносимість	Дані відсутні
7) додаткові дослідження токсичності:	Дані відсутні
антигенність (утворення антитіл)	Дані відсутні
імунотоксичність	Дані відсутні
дослідження механізмів дії	Дані відсутні
лікарська залежність	Дані відсутні
токсичність метаболітів	Дані відсутні
токсичність домішок	Дані відсутні
інше	Дані відсутні
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Еноксапарин є низькомолекулярним гепарином. Еноксапарин застосовують для профілактики та лікування тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії та вводять шляхом підшкірної ін'єкції. Еноксапарин зв'язується з антитромбіном III та підвищує його активність. Активуючи антитромбін III, еноксапарин преференційно потенціює пригнічення факторів згортання крові Ха та Па. Фактор згортання крові Ха каталізує перетворення протромбіну в тромбін, таким чином пригнічення еноксапарином цього процесу призводить до зниження тромбіну і, врешті решт, попереджує утворення фібринового згустку. Як для широко застосовуваного низькомолекулярного гепарину, для еноксапарину є дані щодо безпеки та ефективності на користь його застосування при множинних травмах та в нейрохірургії. Еноксапарин натрію розчин для ін'єкцій був вперше розроблений компанією «Рон-Пуленк Роре» (теперішня назва «Санофі-Авентіс») під торговою назвою Ловенокс або Клексан. Він головним чином показаний для профілактики венозних тромбоемболій

(попередження утворення згустків крові у венах), особливо після певних процедур, попередження утворення тромбів в екстракорпоральному контурі під час процедури гемодіалізу, лікування підтвердженого тромбозу глибоких вен та лікування нестабільної стенокардії, а також інфаркту міокарда без зубця Q в гострій фазі в комбінації з аспірином. Згідно з великою кількістю опублікованих літературних джерел, протягом багатьох років застосування препарату по всьому світу було доведено, що за клінічною ефективністю еноксапарин натрію переважає нефракціонований гепарин та має низьку токсичність.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)





(підпис)

Дмитро КОЛЕСНИКОВ

(П. І. Б.)

Голова правління

(посада)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Еноксапарин-Лекхім, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, по 0,2 мл (2000 анти-Ха МО) у попередньо наповненому шприці, по 2 шприци в блістері, по 1 або по 5 блістерів у пачці; по 0,4 мл (4000 анти-Ха МО) у попередньо наповненому шприці, по 2 шприци в блістері; по 1 або по 5 блістерів у пачці, по 0,6 мл (6000 анти-Ха МО) у попередньо наповненому шприці; по 2 шприци в блістері; по 1 або по 5 блістерів у пачці; по 0,8 мл (8000 анти-Ха МО) у попередньо наповненому шприці, по 2 шприци в блістері, по 1 блістеру в пачці; по 1 мл (10 000 анти-Ха МО) у попередньо наповненому шприці, по 2 шприци в блістері, по 1 блістеру в пачці
2. Заявник	Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків», Україна
3. Виробник	Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків», Україна (виробництво з продукції in bulk фірми-виробника Шенджен Текдоу Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd., China)»
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з продукції in bulk
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Повна назва клінічного дослідження: Рандомізоване відкрите одностороннє порівняльне дослідження фармакокінетики/фармакодинаміки біосиміляра еноксапарину натрію 40 з референтним лікарським засобом Клексан після підшкірного введення здоровим добровольцям. Код дослідження: № EudraCT: 2013-002864-21

	<p>Кодовий номер протоколу, присвоєний спонсором.: SPh/01/2013</p> <p>Код дослідження в системі QUINTA: 411/13</p>
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 03.10.2013 (інформована згода пацієнта, підписана першим добровольцем) по 24.10.2013 (завершення спостереження)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	запланована: 20 фактична: 20
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета клінічного дослідження: Оцінити фармакокінетичні/фармакодинамічні властивості та дослідити біоеквівалентність досліджуваного та референтного продукту, а також порівняти безпеку та переносимість цих препаратів.</p> <p>Додаткові цілі клінічного дослідження: дані відсутні</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, одноцентрове однодозове двостороннє перехресне дослідження фармакокінетики/фармакодинаміки з маскуванням даних для співробітників лабораторії із введенням натще серце. Дослідження складалося з двох періодів, розділених періодом відмивання тривалістю 8 днів. Добровольці методом випадкової вибірки були розподілені для отримання режимів терапії.
12. Основні критерії включення	<p>1) Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років, кавказької раси. Некурці або колишні курці (мінімум 6 місяців до введення дози).</p> <p>2) Індекс маси тіла (ІМ) від 18.5 до 30 кг/м², включно.</p> <p>3) Доброволець вільний на весь період дослідження та надав письмову інформовану згоду.</p> <p>4) Відсутність значних відхилень при огляді.</p> <p>5) Основні фізіологічні показники та ЕКГ без значних відхилень.</p> <p>6) Всі результати лабораторних досліджень в нормі або були визнані Клінічним Дослідником як незначні.</p>

	<p>7) Згода на використання контрацепції протягом всього періоду дослідження.</p> <p>8) Громадянство Чехії.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат: Еноксапарин натрію 40</p> <p>Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція</p> <p>Сила дії: 10,000 МО/мл</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Порівняльний препарат: Клексан</p> <p>Доза: однократна доза 40 мг Клексану (1 підшкірна ін'єкція)</p> <p>Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція</p> <p>Сила дії: 10,000 МО/мл</p>
15. Супутня терапія	<p>Згідно з протоколом дослідження, застосування будь-якого рецептурного препарату протягом 28 днів до введення першого препарату не дозволялося. Не дозволявся прийом безрецептурних препаратів, вітамінів або фітопрепаратів за 2 тижні до першої дози (і протягом 24 годин після введення останньої дози. Ці обмеження застосовувалися до кожного періоду дослідження.</p> <p>Всі добровольці дали згоду на цю заборону.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоеквівалентність досліджуваного та референтного препаратів оцінювалася на основі 90% довірчого інтервалу для логарифмічно перетворених $AUC_{(0-t)}$ та A_{max} параметрів анти-Ха-факторної та анти-ІІа-факторної активності еноксапарину натрію в якості первинних параметрів. Згідно з протоколом дослідження, застосовували стандартний діапазон прийнятності для біоеквівалентності від 80.00% до 125.00%. Такий підхід відповідає вимогам проекту Настанови з еноксапарину натрію, підготовленому Федеральним Агентством США з контролю за лікарськими засобами та продуктами харчування (FDA).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Наявність/відсутність побічних реакцій, серйозних побічних реакцій</p>
18. Статистичні методи	<p>Оцінка даних проводилася з використанням валідованої методики підрахунку в програмі SAS® (версія 9.2 або новіша) для Windows. Описові статистичні таблиці та графіки підготовлені в програмі MS Excel.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать, вік, вага, зріст, ІМТ, курець (так/ні)
20. Результати ефективності	Згідно з протоколом дослідження, для оцінки біоеквівалентності використовували параметри $AUC_{(0-t)}$ та A_{max} для анти-Ха-факторної та анти-Па-факторної активності. Отримані результати підтверджують, що 90% довірчі інтервали для співвідношень середніх геометричних значень, розрахованих методом найменших квадратів для досліджуваного препарату та препарату порівняння не виходили за межі прийнятності для біоеквівалентності, що становлять від 80,00 до 125,00%.
21. Результати безпеки	<p>Загалом, клінічна частина дослідження пройшла без будь-яких симптомів, які б були пов'язані з досліджуваними засобами. Забір зразків крові було проведено відповідно до дизайну протоколу. Контроль безпеки було проведено відповідно до протоколу дослідження. Показники лабораторних досліджень були в межах норми або спостерігалися незначні зміни, значень, які б вимагали виходу з дослідження, пов'язаних із застосуванням продукту, зареєстровано не було.</p> <p>І еноксапарин натрію 40, і Клексан, які вводилися у вигляді однократної дози натще серце, добре переносилися здоровими добровольцями. Побічних реакцій або серйозних побічних реакцій протягом дослідження не спостерігалось.</p>
22. Висновок (заключення)	В цьому дослідженні була підтверджена біоеквівалентність випробуваного препарату (еноксапарину натрію 40, 40 мг/0,4 мл, розчин для ін'єкцій) та препарату порівняння (Клексан, 40 мг/0,4 мл, розчин для ін'єкцій, «Санофі-Авентіс» (Sanofi-Aventis) Франція).

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Дмитро КОЛЕСНИКОВ

(П. І. Б.)

Голова правління

(посада)