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

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	**Едоксадар, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, по 60 мг**
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	☐ так ☒ ні якщо ні, обґрунтувати *Обґрунтування*: це генеричний лікарський засіб. Відповідно до вимог розділу III 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 (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 [із змінами, чинна редакція]) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС доклінічні дослідження не вимагаються.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	—
2) вторинна фармакодинаміка	—
3) фармакологія безпеки	—
4) фармакодинамічні взаємодії	—
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	—
3) розподіл	—
4) метаболізм	—
5) виведення	—
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	—
7) інші фармакокінетичні дослідження	—

4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	—
2) токсичність у разі повторних введень	—
3) генотоксичність: *in vitro*	—
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	—
4) канцерогенність:	—
довгострокові дослідження	—
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	—
додаткові дослідження	—
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	—
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	—
ембріотоксичність	—
пренатальна і постнатальна токсичність	—
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	—
6) місцева переносимість	—
7) додаткові дослідження токсичності:	—
антигенність (утворення антитіл)	—
імунотоксичність	—
дослідження механізмів дії	—
лікарська залежність	—
токсичність метаболітів	—
токсичність домішок	—
інше	—
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	—

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Никифорчин І.В.

(П. І. Б.)

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	**Едоксадар, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, по 60 мг**
2. Заявник	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
3. Виробник	PHAROS MT Limited, Malta / ФАРОС МТ Лімітед, Мальта; Pharos Pharmaceutical Oriented Services Ltd, Greece / Фарос Фармацевтікал Орієнтд Сервісес Лтд, Греція.
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів Едоксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, та ЛІКСІАНА / LIXIANA (Едоксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, за одноразового перорального застосування кожного з двох лікарських засобів у здорових дорослих добровольців чоловічої статі натще. Код дослідження: C1B02090.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності.
7. Період проведення клінічного випробування	20.03.2023 – 30.03.2023.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: скринувати — 120.

	Фактична: скриновано — 120, рандомізовано — 120, залучено до аналізу — 120.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	*Основна мета:* порівняти та оцінити біоеквівалентність лікарських засобів Едоксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, та ЛІКСІАНА / LIXIANA (едоксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, за перорального застосування у здорових дорослих добровольців чоловічої статі натще. *Вторинна мета:* оцінити безпеку та переносимість лікарських засобів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите збалансоване рандомізоване перехресне дослідження біоеквівалентності за одноразового перорального застосування кожного з двох лікарських засобів, з двома послідовностями і двома періодами, у здорових дорослих добровольців натще.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої статі віком від 18 до 45 років (включно) з індексом маси тіла ≥18,5 і ≤30,0 кг/м^2, та масою тіла більше 60 кг, які не вживають алкоголь та не курять.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тестовий лікарський засіб (Т): Едоксабан [Едоксадар], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, виробництва ФАРОС МТ Лімітед, Мальта. МНН: Едоксабан. Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240 мл води. Сила дії: одна таблетка містить 60 мг едоксабану (одноразова доза).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний лікарський засіб (R): ЛІКСІАНА / LIXIANA, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, власник реєстраційного посвідчення — Дайічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина. МНН: Едоксабан. Спосіб застосування: перорально, запиваючи 240 мл води. Сила дії: одна таблетка містить 60 мг едоксабану (одноразова доза).
15. Супутня терапія	Впродовж участі в дослідженні та 30 днів до застосування першого досліджуваного лікарського засобу заборонявся прийом будь-яких супутніх препаратів, включаючи вітаміни та лікарські трави. Супутня терапія не застосовувалася.

16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність лікарських засобів вважалася доведеною, якщо 90% довірчий інтервал для середнього геометричного співвідношення найменших квадратів (T/R), визначених для логарифмічно перетворених фармакокінетичних показників максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) та площі під кривою концентрація-час від часу 0 до останньої виміряної концентрації в момент часу t, розрахованої згідно з правилом трапеції (AUC_{0-t}), едоксабану, знаходився в межах від 80,00% до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку вивчали шляхом оцінки небажаних явищ, життєво важливих показників, результатів електрокардіографії у 12 відведеннях та клініко-лабораторних тестів.
18. Статистичні методи	Статистичний метод оцінки біоеквівалентності базувався на визначенні 90% довірчого інтервалу для співвідношення логарифмічно перетворених сукупностей значень (T/R) первинних фармакокінетичних показників C_{max} та AUC_{0-t}.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Загалом 120 чоловіків-азіатів були рандомізовані в дослідження. Середній вік добровольців становив 31 рік (стандартне відхилення [SD]: 6 років), середній індекс маси тіла — 24,2 кг/м^2 (SD: 2,2 кг/м^2).
20. Результати ефективності	Біоеквівалентність між Едоксабан [Едоксадар], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, та ЛІКСІАНА / LIXIANA, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, продемонстровано для C_{max} та AUC_{0-t}, оскільки 90% довірчий інтервал для відповідних співвідношень значень тестового лікарського засобу порівняно з референтним, містився у заздалегідь визначеному діапазоні прийнятності від 80,00% до 125,00%.
21. Результати безпеки	Повідомлень про серйозні побічні явища під час дослідження не було. Загалом впродовж усього дослідження було виявлено 10 побічних явищ у 10 добровольців. Усі побічні явища були легкого ступеня тяжкості.
22. Висновок (заключення)	Критерії, встановлені для оцінки біоеквівалентності тестового і референтного лікарських засобів, задоволено. 90% довірчий інтервал для середнього геометричного співвідношення найменших квадратів (T/R) був в діапазоні прийнятності 80,00–125,00% для первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t} едоксабану. Обидва

	лікарські засоби характеризувалися подібними профілями безпеки та переносимості. Таким чином, тестовий лікарський засіб Едоксабан [Едоксадар], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, виробництва ФАРОС МТ Лімітед, Мальта, біоеквівалентний референтному лікарському засобу ЛІКСІАНА / LIXIANA, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, що маркетується Дайічі Санкіо Юроуп ГмбХ, Німеччина, за одноразового застосування натще.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Никифорчин І.В.

(П. І. Б.)