

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):	Елієс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці; по 5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів у картонній коробці
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб, однокомпонентний
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> <u>якщо ні, обґрунтувати</u> Згідно з вимогами розділу III Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого Наказом МОЗ України №460 від 23.07.2015 та відповідно до типу лікарського засобу (генеричний лікарський засіб) власні доклінічні дослідження не проводились, до матеріалів досє включено матеріали щодо підтвердження фармацевтичної еквівалентності лікарського засобу, що реєструється, референтному лікарському засобу, а також докладну наукову бібліографію, що містить всі аспекти оцінки безпеки, посилання на огляд відповідної літератури та копії опублікованої наукової літератури.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Літературні дані
2) вторинна фармакодинаміка	Літературні дані
3) фармакологія безпеки	Літературні дані
4) фармакодинамічні взаємодії	Літературні дані
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	Літературні дані
3) розподіл	Літературні дані
4) метаболізм	Літературні дані
5) виведення	Літературні дані

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

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


 (підпис)
Довгань О.Б., керівник медичного департаменту ТОВ «Реєстрація і маркетинг консалтинг груп»
 (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)	Еліес, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці; по 5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів у картонній коробці
2. Заявник	Белупо, ліки та косметика, д.д., Хорватія
3. Виробник	Белупо, ліки та косметика, д.д., Хорватія (контроль якості та випуск серії); ЮНІСОН ФАРМАСЕУТИКАЛС ПВТ. ЛТД., Індія (виробництво готового лікарського засобу, первинне та вторинне пакування)
4. Проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб, однокомпонентний
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване дослідження біоеквівалентності таблеток апіксабану 5 мг, виробництва Юнісон Фармачеутикалс Пвт. Лтд., Індія та Еліквіс® 5 мг таблетки, вкриті оболонкою, виробництва Брістол-Майерс Сквібб/Пфайзер ПАЙДжі у здорових дорослих людей натщесерце. 20-VIN-0277 Версія протоколу 01 Дата протоколу 20 липня 2020
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: з 18 березня 2021 року по 5 квітня 2021 року. Біоаналітична фаза: з 01 квітня 2021 року по 15 квітня 2021 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Загальна кількість суб'єктів: <input type="checkbox"/> Заплановано: 28 <input type="checkbox"/> Виконано дослідження за протоколом: 26
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Для порівняння та оцінки пероральної біодоступності одноразової дози таблеток апіксабану 5 мг, виробництва Юнісон Фармаче-утикалс Пвт. Лтд., Індія та Еліквіс® 5 мг таблетки, вкриті оболонкою, виробництва Брістол-Майерс Сквібб/Пфайзер

	ПАЙДжі, у здорових дорослих людей натщесерце, а також контроль безпечності і переносимості у суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, одноразове, двоетапне, двоперіодне, двопослідовне, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих людей натщесерце.
12. Основні критерії включення	Згідно з протоколом, основними критеріями включення добровольців для участі у дослідженні були: здорові, грамотні, готові дати поінформовану згоду суб'єкти, віком від 18 до 45 років (включно) та переважно з індексом маси тіла від 18,50 до 30,00 кг/м ² (включно) із вагою \geq 60 кг. Добровольці були відібрані на основі лабораторних оцінок, історії хвороби, клінічного обстеження та записів ЕКГ під час скринінгу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Склад: таблетки апіксабану 5 мг Доза: 1 x 5 мг Виробник: ЮНІСОН ФАРМАСЕУТИКАЛС ПВТ. ЛТД., (Юніт ІІІ), Мораія 382213, Округ: Ахмедабад, Гуджарат Спосіб застосування: Суб'єкти голодували щонайменше 10 годин до прийому препарату; одна таблетка вводилася перорально суб'єктам в запланований час прийому препарату в положенні сидячи приблизно з 240 \pm 2 мл води.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Склад: Еліквіс® 5 мг таблетки, вкриті оболонкою Дозування: 1 x 5 мг Власник РП: виробництва Брістол-Майєрс Сквібб/Пфайзер ПАЙДжі СЕйч.-Бі ЕйБіПі2741 Спосіб застосування: Суб'єкти голодували щонайменше 10 годин до прийому дози; одна таблетка вводилася перорально суб'єктам в запланований час прийому дози в положенні сидячи приблизно з 240 \pm 2 мл води.
15. Супутня терапія	Не застосовно.
16. Критерії оцінки ефективності	Для апіксабану на основі статистичних результатів 90% довірчих інтервалів для геометричного відношення найменших квадратів (T/R) для фармакокінетичних параметрів C _{max} та AUC _{0-t} були зроблені висновки про те, чи досліджуваний препарат біоеквівалентний референтному препарату натщесерце. Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становив 80,00%-125,00% для 90% довірчих інтервалів геометричного відношення найменших квадратів (T/R) для C _{max} та AUC _{0-t} . (Де T = досліджуваний продукт; R = референтний продукт).
17. Критерії оцінки безпеки	<u>Оцінка безпеки:</u> Клінічне обстеження, фізичне обстеження та системне обстеження проводилося в день надходження, перед випискою у кожному періоді та наприкінці дослідження.

18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичний та статистичний аналізи були виконані у Вііда Клініках Рісоч Пвт. Лтд., Індія. Використовуючи передбачувані профілі концентрації та часу Апіксабану, були розраховані такі змінні:</p> <p>Первинні змінні: C_{max} та AUC_{0-t}.</p> <p>Вторинні змінні: T_{max}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, λ_Z та $AUC_{\%Extrap_obs}$.</p> <p>Для Апіксабану статистичні тести, такі як ANOVA, найменші квадратичні середні для тестового (Т) та референтного препаратів (R), різниця між тестовим (Т) і референтним препаратами (R), внутрішньосуб'єктна мінливість та потужність були розраховані для Іп-перетворених фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t}.</p> <p>Геометричні найменші квадратичні середні значення тестових та референтних препаратів, їх співвідношення (Т/R), 90% довірчий інтервал для найменшого геометричного квадратичного середнього співвідношення та два односторонні тести для 90% меж довірчого інтервалу були розраховані для фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t}.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Всього в дослідженні взяли участь 28 здорових, дорослих, грамотних, чоловіків. Вага, зріст, ІМТ та вік реєструвалися у час скринінгу. Вага суб'єктів знаходилася в межах норми відповідно до віку від 19 до 44 років (включно) з індексом маси тіла від 21,44 до 28,09 kg/m^2 (включно) з масою тіла (вагою) не менше ніж 60,40 кг.</p>
20. Результати ефективності	<p>Значення первинних фармакокінетичних параметрів увійшли в межі 90% довірчого інтервалу 80,00-125,00%. Отримані дані дослідження демонструють, що тестовий лікарський засіб є біоеквівалентним референтному препарату.</p>
21. Результати безпеки	<p>Клінічне обстеження, оцінка життєвоважливих функцій, оцінка самопочуття, лабораторна оцінка безпеки реєструвалися через регулярні проміжки часу. Всі значення та звіти всіх суб'єктів були виявлені в межах норми або як клінічно незначущі. Досліджувані та еталонні препарати добре переносилися суб'єктами. Не було побічних дій, серйозних побічних дій або клінічно значущих побічних дій, зареєстрованих під час дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><u>Висновок щодо біоеквівалентності:</u></p> <p>Результати підтверджують, що 90% довірчий інтервал для співвідношення геометричних найменших квадратів (Т/R) знаходиться в межах допустимого діапазону від 80,00% до 125,00% для фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{0-t}.</p> <p>Біоеквівалентність між тестованим продуктом (пігулки Апіксабан 5 мг (Юнісон Фармасеутікалс Пвт. Лтд., Індія) та референтним продуктом (таблетки, покриті плівковою оболонкою Еліквіс® 5 мг (Брістол-Майерс Сквібб/Пфайзер ПАЙДжі)) була підтверджена в цьому дослідженні.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

 Вовк А.І., керівник медичного департаменту
 ТОВ «Реєстрація і маркетинг консалтинг»
 (П. І. Б.)

