

**ЗВІТ №1**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	<b>Фенікс®</b> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг та 20 мг ( <i>ривароксабан</i> )
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перехресне клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності однократної дози досліджуваного препарату Ривароксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг (спонсор: Фармак Інтернешінал Холдинг ГмбХ, Австрія; виробник: Синерлаб Девелопмент, Франція) та референтного препарату Ксарелто® 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою («Байер Хелскеа АГ», Німеччина) у здорових дорослих суб'єктів чоловічої та жіночої статі після прийому їжі.  Протокол дослідження: FK/RIV20/19 EudraCT No: 2019-003243-29
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	З 29.11.2019 по 21.12.2019 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Португалія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 36 Фактична: 34

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><b>Основна мета:</b> Продемонструвати біоеквівалентність між досліджуваним та референтним препаратом.</p> <p><b>Вторинна ціль:</b> Оцінити безпеку та переносимість досліджуваного препарату.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Одноцентрове, відкрите, лабораторно засліплене, рандомізоване, з двома послідовностями, двома схемами лікування, двома періодами перехресне дослідження однократної дози після прийому їжі. Період «відмивання» між прийомами доз досліджуваних препаратів становив не менше 7 діб.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Добровільне отримання письмової інформованої згоди перед будь-якою процедурою, необхідною в рамках дослідження.</li> <li>2. Здорові чоловіки, невагітні жінки та жінки, які не годують груддю, віком від <math>\geq 18</math> до <math>\leq 55</math> років (на момент підписання інформованої згоди).</li> <li>3. Індекс маси тіла (ІМТ) від <math>\geq 18,5</math> до <math>\leq 30,0</math> кг/м<sup>2</sup>, включно.</li> <li>4. Здоровий доброволець, що визначено анамнезом, фізичним оглядом, оцінкою життєво важливих показників (частота пульсу, систолічний та діастолічний артеріальний тиск та температура тіла) та ЕКГ у 12 відведеннях. Незначні відхилення за межі референтних діапазонів були прийнятними, якщо дослідник не вважав їх клінічно значущими.</li> <li>5. Відсутність клінічно значущих відхилень у клінічних лабораторних тестах. Незначні відхилення від встановленої норми були прийнятними, якщо вони вважалися дослідником клінічно не значущими.</li> <li>6. Негативні результати тесту на антитіла до вірусу імунодефіциту людини 1 і 2 (анти-HIV-1Ab та анти-HIV-2Ab), поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg) та антитіла до вірусу гепатиту С (анти-НСVAb).</li> <li>7. Доброволець, що не палить, або який кинув палити (тобто той, хто утримувався від вживання тютюнових або нікотиновмісних виробів протягом попередніх 3 місяців).</li> <li>8. Готовність прийняти та дотримуватися обмежень дослідження (наприклад, споживання алкоголю, дієта, фізичні вправи, контрацепція та прийом лікарських засобів).</li> <li>9. Жінки, які: <ol style="list-style-type: none"> <li>а) безплідні або знаходяться в постменопаузі; або</li> <li>б) мають дітородний потенціал та погоджується використовувати ефективний негормональний засіб контрацепції (наприклад, внутрішньоматкову спіраль) принаймні за 4 тижні до початку I періоду; або</li> <li>с) мають дітородний потенціал і погоджуються використовувати гормональний метод контрацепції принаймні за 3 місяці до початку I періоду та до завершення дослідження, щоб достатньо мінімізувати ризик вагітності; використовують гормональний контрацептив за стабільною безперервною схемою принаймні за 2 тижні до початку I періоду та до завершення дослідження, щоб забезпечити стабільний рівень гормонів у плазмі протягом усього періоду дослідження.</li> </ol> </li> <li>10. Згода на використання контрацептивів протягом усього дослідження чоловіками, або згода на утримання від статевих контактів, або чоловік є</li> </ol>

	безплідний, а також згода не виступати донором сперми з моменту включення у дослідження та принаймні до закінчення 1 місяця після останнього введення досліджуваного препарату.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ривароксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану Пероральне застосування.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ксарелто <sup>®</sup> , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану Пероральне застосування
15. Супутня терапія	Супутня терапія була заборонена, за винятком гормональних контрацептивів у жінок.
16. Критерії оцінки ефективності	Біоеквівалентність досліджуваного та референтного лікарських засобів оцінювалася шляхом порівняння основних фармакокінетичних параметрів ривароксабану, а саме: $AUC_{0-t}$ , та $C_{max}$ . Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних для $AUC_{0-t}$ та $C_{max}$ знаходяться в межах 80.00%–125.00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка небажаних явищ (НЯ), ЕКГ, основних показників життєвих функцій та клінічних лабораторних досліджень.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз ANOVA включав послідовність фіксованих ефектів, суб'єкта, вкладеного в послідовність, період і лікування (тобто проти референтного) як джерела дисперсії. Значимість ефекту послідовності перевіряли з використанням суб'єкта, вкладеного в послідовність, як помилковий термін. Використовувався 5% рівень значущості. Кожен дисперсійний аналіз включав розрахунок середніх найменших квадратів (LSM), оцінки, отримані для скоригованих відмінностей між середніми значеннями лікування та стандартну помилку, пов'язану з цими відмінностями.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці обох статей (жінок – 20 осіб, чоловіків – 16 осіб), віком від 20 до 46 років, з них представники європеїдної раси – 31, негроїдної раси – 1, інші (американські індіанці або темношкірі або афроамериканці) – 4.
20. Результати ефективності	Дослідження з оцінки біоеквівалентності препарату Ривароксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, до препарату порівняння Ксарелто <sup>®</sup> 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, показали, що після прийому досліджуваного та референтного препаратів межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх сукупностей значень для $AUC_{0-t}$ та $C_{max}$ відповідають критерію біоеквівалентності 80.00-125.00%.

<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Обидва лікарських засоби мали подібну добру переносимість.</p> <p>У двадцяти одного (21) добровольця із 36 суб'єктів, які отримували досліджувані препарати, були зафіксовані 32 небажаних явища (НЯ), які ймовірно були пов'язані з прийомом досліджуваного та референтного препаратів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- серед 36 добровольців, які отримували досліджуваний препарат, 11 (31%) повідомили про 14 НЯ, з яких 10 НЯ були пов'язані з прийомом досліджуваного лікарського засобу. Найпоширенішим НЯ було «головний біль», про яке повідомили 6 суб'єктів (17%);</li> <li>- серед 35 добровольців, які отримували референтний препарат, 14 (40%) повідомили про 18 НЯ, з яких 14 НЯ вважалися пов'язаними з прийомом референтного препарату. Найпоширенішим НЯ було «головний біль», про яке повідомили 8 суб'єктів (23%).</li> </ul> <p>Усі НЯ були легкого (30 НЯ) або помірного (2 НЯ) ступеня тяжкості.</p> <p>Жодних серйозних небажаних явищ не зафіксовано.</p> <p>Аналіз результатів обстеження 36 здорових добровольців у ході проведення даного дослідження свідчить про порівняну переносимість застосування досліджуваного лікарського засобу Ривароксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг та референтного препарату Ксарелто® 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою в умовах застосування одноразової дози після прийому їжі.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Ґрунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів, отриманих в клінічному випробуванні, та враховуючи порівняну переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити заключення, що досліджуваний лікарський засіб Ривароксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Ксарелто® 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою («Байер Хелскеа АГ», Німеччина).</p>

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  


---

(підпис)  
*Зареєстровано П.І.Б.*  


---

(П. І. Б.)