

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):	АКСИКОГ Arixaban таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг; по 5 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ☒ ні ☐ якщо ні, обґрунтувати генеричний лікарський засіб (для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)
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: <i>in vitro</i>	—
<i>in vivo</i> (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)

Сайєш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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)	АКСИКОГ Arixaban таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг; по 5 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
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, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози препарату Апіксабан, таблетки 5 мг, Гетеро Лабз Лімітед, Індія, і ELIQUIS® (Апіксабан) таблетки 5 мг, Bristol-Myers Squibb Company Princeton, New Jersey, 08543 USA and Pfizer Inc., New York 10017 USA, у здорових дорослих суб'єктів в умовах після вживання їжі. # 4302/16
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	06.09.2016 – 17.09.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	30 (27 завершили)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити біоеквівалентність Апіксабан, таблетки 5 мг, Гетеро Лабз Лімітед, Індія, і ELIQUIS® (Апіксабан) таблетки 5 мг, Bristol-Myers Squibb Company Princeton, New Jersey, 08543 USA and Pfizer Inc., New York 10017 USA, у здорових дорослих суб'єктів в умовах після вживання їжі. Дослідити безпеку препаратів на підставі клініко- лабораторних досліджень на початку та в кінці дослідження та реєстрації побічних явищ та/або побічних реакцій на лікарські засоби.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози у здорових дорослих суб'єктів в умовах після вживання їжі.

12. Основні критерії включення	Дорослі здорові суб'єкти віком від 22 до 42 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,6 до 24,9 кг/м ² (включно), які не мали ознак основного захворювання або клінічно значущих відхилень лабораторних показників під час скринінгу та які добровільно погодилися взяти участь у дослідженні.										
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Апіксабан, таблетки 5 мг виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія; перорально										
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ELIQUIS® (Апіксабан) таблетки 5 мг; перорально										
15. Супутня терапія	Суб'єктам було наказано не вживати жодних ліків {включно з безрецептурними продуктами та ліками, які впливають на гемостаз, такими як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), інгібітори тромбоцитів, інші антикоагулянти, такі як аспірин, гепарин, тромболітики, селективне зворотне захоплення серотоніну інгібітори, інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, інгібітори CYP3A4 та інгібітори Р-глікопротеїну (Р-gp)}} принаймні за 14 днів до дослідження та протягом усього періоду дослідження. Це обмеження не включало вітаміни, що приймаються як харчові добавки за нетерапевтичними показаннями.										
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри для апіксабану: первинні фармакокінетичні змінні: AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} , C _{max} вторинні фармакокінетичні змінні: T _{max} , AUC _{ratio} , K _{el} , t _{1/2} . 90% довірчий інтервал відносного середнього AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} , C _{max} досліджуваного препарату і препарату порівняння має бути не менше 80,00% і не більше 125,00% для логарифмічних даних.										
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки базувалася на медичному огляді побічних явищ, серйозних побічних явищ, фізичному обстеженні, реєстрації життєво важливих ознак і клінічних лабораторних дослідженнях.										
18. Статистичні методи	- Програмне забезпечення: пакет SAS® (версія 9.4) - Кількість спостережень, середні арифметичні, середні геометричні, стандартні відхилення, мінімум, максимум, медіана та процентний коефіцієнт варіації, розрахований для фармакокінетичних параметрів. - Дисперсійний аналіз проводився для логарифмічних трансформованих фармакокінетичних параметрів- AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, C_{max} апіксабану з використанням загальної лінійної моделі (процедура PROC GLM) SAS®. - 90% довірчі інтервали для різниці між середніми найменшими квадратами (LSM) розраховані для логарифмічних трансформованих фармакокінетичних параметрів - AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, C_{max} апіксабану.										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Підсумок демографічних і вихідних даних для оцінюваних суб'єктів, залучених до дослідження: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр (одиниці)</th><th>Середнє ± SD</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td><td>32.57 ± 5.83</td></tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td><td>66.08 ± 8.85</td></tr> <tr> <td>Зріст (см)</td><td>170.02 ± 5.63</td></tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td><td>22.81 ± 2.39</td></tr> </tbody> </table>	Параметр (одиниці)	Середнє ± SD	Вік (роки)	32.57 ± 5.83	Маса тіла (кг)	66.08 ± 8.85	Зріст (см)	170.02 ± 5.63	ІМТ (кг/м ²)	22.81 ± 2.39
Параметр (одиниці)	Середнє ± SD										
Вік (роки)	32.57 ± 5.83										
Маса тіла (кг)	66.08 ± 8.85										
Зріст (см)	170.02 ± 5.63										
ІМТ (кг/м ²)	22.81 ± 2.39										

20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати: довірчі 90% інтервали для log-перетворених AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} для апіксабану знаходяться у межах критеріїв прийнятності для біоеквівалентності (80.00 - 125.00 %).
21. Результати безпеки	У дослідженні було повідомлено про 1 побічну реакцію, яка вважалася непов'язаною з досліджуваними препаратами. Побічна дія була легкою за інтенсивністю та повністю зникла без наслідків. У цьому дослідженні не було повідомлено про серйозні побічні ефекти. На підставі аналізу клінічних і лабораторних даних про безпеку, досліджуваний препарат і препарат порівняння були визнані безпечними і добре переносилися.
22. Висновок (заклучення)	На основі результатів, отриманих у цьому дослідженні, було зроблено висновок, що Апіксабан, таблетки 5 мг, Гетеро Лабз Лімітед, Індія, і ELIQUIS® (Апіксабан) таблетки 5 мг, Bristol-Myers Squibb Company Princeton, USA, є біоеквівалентними в умовах після вживання їжі. Обидва досліджувані препарати були визнані безпечними та добре переносилися.

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)

Салеш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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)	АКСИКОГ Arixaban таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг; по 5 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
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, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози препарату Апіксабан, таблетки 5 мг, Гетеро Лабз Лімітед, Індія, і ELIQUIS® (Апіксабан) таблетки 5 мг, Bristol-Myers Squibb Company Princeton, New Jersey, 08543 USA and Pfizer Inc., New York 10017 USA, у здорових дорослих суб'єктів в умовах натще. # 4301/16
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	12.09.2016 – 22.09.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	38 (36 завершили)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити біоеквівалентність Апіксабан, таблетки 5 мг, Гетеро Лабз Лімітед, Індія, і ELIQUIS® (Апіксабан) таблетки 5 мг, Bristol-Myers Squibb Company Princeton, New Jersey, 08543 USA and Pfizer Inc., New York 10017 USA, у здорових дорослих суб'єктів в умовах натще. Дослідити безпеку препаратів на підставі клініко- лабораторних досліджень на початку та в кінці дослідження та реєстрації побічних явищ та/або побічних реакцій на лікарські засоби.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози у здорових дорослих суб'єктів в умовах натще.

12. Основні критерії включення	Дорослі здорові суб'єкти віком від 20 до 42 років (включно), з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,6 до 24,9 кг/м ² (включно), які не мали ознак основного захворювання або клінічно значущих відхилень лабораторних показників під час скринінгу та які добровільно погодилися взяти участь у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Апіксабан, таблетки 5 мг виробництва Гетеро Лабз Лімітед, Індія; перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ELIQUIS® (Апіксабан) таблетки 5 мг; перорально
15. Супутня терапія	Суб'єкти були проінструктовані щодо таких обмежень: i) Не палити та не вживати тютюновмісну продукцію та продукти, що містять ксантин (тобто каву, чай, шоколад, газовані напої з кофеїном, колу тощо) принаймні за 24 години до введення дози та протягом усього періоду забору крові в кожному періоді. ii) Утримуватися від вживання алкоголю принаймні за 48 годин до введення дози та протягом усього періоду забору крові в кожному періоді. iii) Не вживати грейпфрут або продукти з грейпфрута принаймні за 7 днів до введення дози та протягом усього періоду забору крові в кожному періоді. iv) Не вживати жодних ліків {включно з безрецептурними продуктами та ліками, які впливають на гемостаз, такими як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), інгібітори тромбоцитів, інші антикоагулянти, такі як аспірин, гепарин, тромболітики, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, інгібітори СYP3A4 та інгібітори Р-глікопротеїну (Р-рр)}} принаймні за 14 днів до дослідження та протягом усього періоду дослідження. Це обмеження не стосується вітамінів, які приймаються як харчові добавки за нетерапевтичними показаннями.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри для апіксабану: первинні фармакокінетичні змінні: AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} , C _{max} вторинні фармакокінетичні змінні: T _{max} , AUC _{ratio} , K _{el} , t _{1/2} . 90% довірчий інтервал відносного середнього AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} , C _{max} досліджуваного препарату і препарату порівняння має бути не менше 80,00% і не більше 125,00% для логарифмічних даних.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки базувалася на медичному огляді побічних явищ, серйозних побічних явищ, фізичному обстеженні, реєстрації життєво важливих ознак і клінічних лабораторних дослідженнях.
18. Статистичні методи	- Програмне забезпечення: пакет SAS® (версія 9.4) - Кількість спостережень, середні арифметичні, середні геометричні, стандартні відхилення, мінімум, максимум, медіана та процентний коефіцієнт варіації, розрахований для фармакокінетичних параметрів. - Дисперсійний аналіз проводився для логарифмічних трансформованих фармакокінетичних параметрів- AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} , C _{max} апіксабану з використанням загальної лінійної моделі (процедура PROC GLM) SAS®.

	- 90% довірчі інтервали для різниці між середніми найменшими квадратами (LSM) розраховані для логарифмічних трансформованих фармакокінетичних параметрів - AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} апіксабану.										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Підсумок демографічних і вихідних даних для оцінюваних суб'єктів, залучених до дослідження: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметр (одиниці)</th><th>Середнє $\pm$ SD</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td><td>28.39 $\pm$ 5.63</td></tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td><td>63.39 $\pm$ 6.76</td></tr> <tr> <td>Зріст (см)</td><td>169.98 $\pm$ 5.99</td></tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td><td>21.93 $\pm$ 2.04</td></tr> </tbody> </table>	Параметр (одиниці)	Середнє $\pm$ SD	Вік (роки)	28.39 $\pm$ 5.63	Маса тіла (кг)	63.39 $\pm$ 6.76	Зріст (см)	169.98 $\pm$ 5.99	ІМТ (кг/м ²)	21.93 $\pm$ 2.04
Параметр (одиниці)	Середнє $\pm$ SD										
Вік (роки)	28.39 $\pm$ 5.63										
Маса тіла (кг)	63.39 $\pm$ 6.76										
Зріст (см)	169.98 $\pm$ 5.99										
ІМТ (кг/м ²)	21.93 $\pm$ 2.04										
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати: довірчі 90% інтервали для log-перетворених AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} для апіксабану знаходяться у межах критеріїв прийнятності для біоеквівалентності (80.00 - 125.00 %).										
21. Результати безпеки	У дослідженні не було серйозних побічних реакцій. У дослідженні було зареєстровано 06 побічних реакцій, з яких 03 вважалися пов'язаними з досліджуваними препаратами, а 03 побічні реакції вважалися не пов'язаними з досліджуваними препаратами. Серед 03 пов'язаних побічних реакцій 02 побічні реакції були оцінені як пов'язані з референтним препаратом, а 01 побічна реакція була оцінена як пов'язана з досліджуваним препаратом. Усі побічні явища були легкими за інтенсивністю та повністю зникали без наслідків. На підставі аналізу клінічних і лабораторних даних про безпеку, досліджуваний препарат і препарат порівняння були визнані безпечними і добре переносилися.										
22. Висновок (заключення)	На основі результатів, отриманих у цьому дослідженні, було зроблено висновок, що Апіксабан, таблетки 5 мг, Гетеро Лабз Лімітед, Індія, і ELIQUIS® (Апіксабан) таблетки 5 мг, Bristol-Myers Squibb Company Princeton, New Jersey, 08543 USA and Pfizer Inc., New York 10017 USA, є біоеквівалентними у здорових дорослих суб'єктів в умовах натще. Обидва досліджувані препарати були визнані безпечними та добре переносилися.										

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)


 (підпис)
Сатлеш Раджендра Прасад
 (П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}