

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

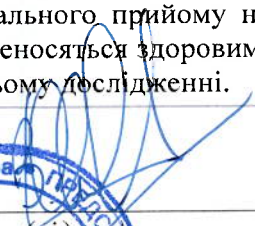
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	КАРДАТУКСАН®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2,5 мг
2. Заявник	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
3. Виробник	ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща», Польща
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності з однократним введенням дози двох препаратів, що містять ривароксабан, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 2,5 мг, натщесерце EU-KKO-RIV-01-2019 (2020-4817, версія 1.0, дата: 04.05.2020)
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	3 21 травня 2020 року по 22 червня 2020 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 42 фактична: 41
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою даного дослідження була оцінка біоеквівалентності лікарського засобу Ривароксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2,5 мг (ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина) та лікарського засобу Ксарелто®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг (Байєр АГ, Німеччина), після застосування одноразової дози у здорових чоловіків натщесерце. Вторинною метою даного дослідження була оцінка безпеки та переносимості досліджуваних препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження з двома схемами лікування протягом двох періодів у двох послідовностях з використанням однієї дози
12. Основні критерії включення	1) Здорові, некурящі чоловіки віком 18 років і старше. 2) Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м ² включно та маса тіла ≥ 50 кг. 3) Готовність використовувати прийнятні та ефективні методи контрацепції. 4) Здатність переносити венепункцію. 5) Проінформованість про характер дослідження та

	надання письмової згоди перед будь-якою процедурою в рамках дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Препарат Ривароксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2,5 мг Пероральне застосування натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат Ксарелто [®] , таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг Пероральне застосування натщесерце
15. Супутня терапія	Супутня медикаментозна терапія (ципрофлоксацин) була призначена для лікування 1 побічного явища, що розвинулося після початку лікування (інфекція сечовивідних шляхів). Досліджуваний не був включений до набору фармакокінетичних даних для оцінки фармакокінетичних параметрів ривароксабану в плазмі крові, тому цілісність даних дослідження не була порушена застосуванням супутнього препарату.
16. Критерії оцінки ефективності	На підставі логарифмічно перетворених параметрів для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів використовувалися такі критерії: 90% довірчі інтервали (ДІ) відносних середніх значень AUC_t та C_{max} досліджуваного та референтного препаратів, що містять ривароксабан, в плазмі крові повинні бути в межах від 80,00% до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Офіційна статистична оцінка безпеки або переносимості не проводитиметься. Результати оцінки безпеки будуть представлені у вигляді списків і зведених таблиць для кожної групи лікування. У переліку даних про небажані явища будуть вказані дата/час початку та завершення НЯ, тривалість, час після введення препарату, ступінь тяжкості, зв'язок з прийомом досліджуваного препарату (ДП), результат, а також дії, вжиті щодо ДП та лікування НЯ. Крім того, будуть представлені наступні висновки: • загальна частота НЯ у кожній групі лікування, що згруповані за ступенем тяжкості, зв'язку з прийомом ДП та втручанням; • частота кожного НЯ (кількість та відсоток досліджуваних, які повідомили про небажане явище, що розвинулося після початку лікування) у кожній групі лікування, що згруповані за класами систем органів (SOC) з використанням переважних термінів (ПТ); та • частота кожного НЯ (кількість подій) у кожній групі лікування, що згруповані за SOC з використанням ПТ.
18. Статистичні методи	Були розраховані описові статистичні дані для фармакокінетичних параметрів ривароксабану, які включали кількість спостережень, середнє арифметичне, стандартне відхилення (SD), середнє

	геометричне (якщо застосовано), коефіцієнт варіації (CV), медіану, мінімум і максимум. Статистичний аналіз було виконано на підставі даних гарантованої якості від суб'єктів у наборі статистичних даних. Використовувалась процедура PROC GLM від SAS® (версії 9.4). Дисперсійний аналіз (ANOVA) виконували для логарифмічно перетворених параметрів AUC_t, AUC_{inf} та C_{max}. Перевірялася значущість ефектів послідовності, період, препарат та суб'єкт дослідження (послідовність) (всі фіксовані ефекти). Використовуючи ту ж статистичну модель, середні значення за методом найменших квадратів (LSM), відмінності між LSM для препаратів та відповідні стандартні похибки цих відмінностей були оцінені для логарифмічно перетворених параметрів AUC_t, AUC_{inf} та C_{max}. На підставі цих статистичних даних були розраховані співвідношення середніх геометричних значень препаратів та відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У цілому, демографічні показники у групах лікування були загалом схожими. Середній вік (SD) всіх пацієнтів у цьому дослідженні становив 46 (9) років, при цьому середній вік був однаковим у групах лікування. У дослідженні брали участь переважно пацієнти європеїдної раси (25 пацієнтів [59,5%]). Середній ІМТ (SD) досліджуваних становив 27 (2).
20. Результати ефективності	90% ДІ відносних середніх значень параметрів AUC_t та C_{max} досліджуваного та референтного препаратів, що містять ривароксабан, в плазмі крові знаходились в межах діапазону біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%.
21. Результати безпеки	Досліджувані препарати загалом добре переносилися здоровими чоловіками, які брали участь у цьому дослідженні. Загалом у 4 пацієнтів (9,5% пацієнтів, яким вводили препарати) було зареєстровано 4 небажаних явища, що розвинулися після початку лікування. У 2 пацієнтів (4,8%) було зареєстровано 3 небажаних явища, що розвинулися до початку лікування; з них 1 небажане явище, що розвинулося після початку лікування у 1 пацієнта (2,4%), було розцінене як небажане явище, пов'язане з лікуванням, а саме, препаратом А (досліджуваний препарат). Одне (1) небажане явище, що розвинулося після початку лікування, було помірного ступеня тяжкості, а решта 3 були легкого ступеня. Один (1) пацієнт припинив участь у дослідженні через небажане явище, що розвинулося після початку лікування. Всі НЯ зникли (пацієнт видужав без наслідків). Не повідомлялося про СНЯ чи непередбачені побічні реакції на препарат, і жодне НЯ не вплинуло на безпеку пацієнтів чи

	достовірність результатів дослідження.
22. Висновок (заклучення)	90% ДІ відносних середніх значень параметрів AUC_t та C_{max} досліджуваного та референтного препаратів, що містять ривароксабан, в плазмі крові знаходились в межах від 80,00% до 125,00%. Таким чином, досліджуваний препарат Ривароксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2,5 мг (ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина), продемонстрував еквівалентну швидкість та ступінь абсорбції порівняно з референтним препаратом Ксарелто®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг (Байер АГ, Німеччина), у здорових чоловіків після одноразового перорального прийому натще. Обидва препарати добре переносяться здоровими пацієнтами, які брали участь у цьому дослідженні.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


(підпис)
Володимир ЧЕРНЯВСЬКИЙ
Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.» в

