

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АПІКСАБАН ГЕДЕОН РІХТЕР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, по 5 мг (МНН: apixaban)	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб	
2) проведені дослідження ☐ так ☒ ні, якщо ні, обґрунтувати		
Це заява на генеричний лікарський засіб. Діюча речовина Апіксабан добре відома і широко протестована, заява на отримання реєстраційного посвідчення не включає в себе ніяких доклінічних досліджень, які були проведені заявником. Таким чином, огляд доклінічних даних базується на огляді даних, наявних в декількох наукових або опублікованих базах даних стосовно діючої речовини апіксабан.		
2. Фармакологія:		
1) первинна фармакодинаміка	-	
2) вторинна фармакодинаміка	-	
3) фармакологія безпеки	-	
4) фармакодинамічні взаємодії		
3. Фармакокінетика:		
1) аналітичні методи 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	Це заява на генеричний лікарський засіб. Діюча речовина апіксабан добре відома і широко протестована, заявка на отримання реєстраційного посвідчення не включає в себе ніяких доклінічних досліджень, які були проведені заявником. Таким чином, огляд доклінічних даних базується на огляді даних, наявних в декількох наукових або опублікованих базах даних стосовно діючої речовини апіксабан.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
Іштван ЯКУБОВІЧ
 Глава Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.»
 в Україні

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)	АПІКСАБАН ГЕДЕОН РІХТЕР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 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 апіксабан, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 5 мг, натщесерце (EU-GCO-API-01-2022 (2022-5309))
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (Біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	3 25 жовтня 2022 року по 28 грудня 2022 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість досліджуваних	запланована: 46 фактична: 44
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою даного дослідження була оцінка біоеквівалентності лікарського засобу Апіксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 5 мг (ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща», Польща) та лікарського засобу Еліквіс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг (Брістол-Майерс Сківбб/Пфайзер EEIG, Ірландія), після прийому одноразової дози у здорових некурящих чоловіків та жінок, натщесерце. Вторинною метою даного дослідження було оцінити безпеку та переносимість досліджуваних препаратів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності з двома схемами лікування протягом двох періодів у двох послідовностях з використанням однієї дози, призначене для порівняння біодоступності апіксабану між досліджуваним та референтним препаратом у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі натщесерце.
12. Основні критерії включення	У дослідженні брали участь здорові, некурящі

	добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м² включно та масою тіла ≥ 55 кг. Обидві статі були проінструктовані про готовність використовувати прийнятні та ефективні методи контрацепції. Кожен суб'єкт повинен був добре переносити венепункцію і надати письмову згоду перед будь-якою процедурою в рамках дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Апіксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг Пероральне застосування натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Еліквіс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг Пероральне застосування натщесерце
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
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 апіксабан, в плазмі крові повинні бути в межах від 80,00% до 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Офіційна статистична оцінка безпеки та переносимості не проводилася. Оцінка безпеки ґрунтувалася насамперед на захворюваності, частоті та тяжкості небажаних явищ. Небажані явища були представлені у вигляді таблиць лікування та номерами досліджуваних для всіх суб'єктів у наборі даних з безпеки. Для моніторингу стану здоров'я проводили вимірювання життєво-важливих показників, клінічні лабораторні аналізи та медичне обстеження. Ці процедури були дозволені в будь-який час, якщо дослідник вважав це необхідним.
18. Статистичні методи	Були розраховані описові статистичні дані для фармакокінетичних параметрів апіксабану, 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 51 (11) років, при цьому середній вік був однаковим у групах лікування. У дослідженні брали участь переважно пацієнти європеїдної раси (23 пацієнти [52,3%]). Середній IMT (SD) досліджуваних становив 26 (2.1).
20. Результати ефективності	90% ДІ відносних середніх значень параметрів AUC_t та C_{max} досліджуваного та референтного препаратів, що містять апіксабан, в плазмі крові знаходились в межах діапазону біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%. Аналіз ANOVA не виявив суттєвої різниці в жодному з фармакокінетичних параметрів апіксабану для послідовності, періоду та ефектів лікування.
21. Результати безпеки	Досліджувані препарати загалом добре переносилися здоровими добровольцями, які брали участь у цьому дослідженні. Загалом у 10 пацієнтів (21.7% пацієнтів, яким вводили препарат та були включені до набору даних з безпеки) було зареєстровано 10 небажаних явищ, що розвинулися після початку лікування. З них у 7 пацієнтів (15,2%) було 7 небажаних явищ, були розцінені як небажані явища, пов'язані з лікуванням. З 10 небажаних явищ, які розвинулися після початку лікування, п'ять (5) небажаних явищ у пацієнтів (11,1% пацієнтів, які отримували дозу) були зареєстровані після застосування препарату А, і п'ять (5) небажаних явищ, після початку лікування, були зареєстровані у 5 пацієнтів (11,1%) після застосування препарату В. Неяке з небажаних явищ, що розвинулося після початку лікування не потребувало супутнього лікування і жоден пацієнт не припинив участь у дослідженні, через ці НЯ. Всі 10 небажаних явищ, що розвинулося після початку лікування, були легкого ступеня тяжкості, і всі вони вирішилися (пацієнт був видужав без наслідків) до завершення дослідження. Не повідомлялося про СНЯ чи непередбачені побічні реакції на препарат, і жодні НЯ не вплинули на безпеку пацієнтів чи достовірність результатів дослідження. Під час дослідження не було зареєстровано жодної вагітності.
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний препарат Апіксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг (ВАТ «Гедеон Ріхтер Польща», Польща), продемонстрував еквівалентну

пікову і загальну експозицію порівняно з референтним препаратом, Еліквіс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг (Брістол-Майерс Сквайбб/Пфайзер EEIG, Ірландія) у здорових чоловіків і жінок після одноразового перорального прийому натще і, отже, є біоеквівалентним до референтного препарату.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Володимир ЧЕРНЯВСЬКИЙ
Голова Представництва «Ріхтер Гедеон Нрт.»
в Україні