



1) analytical methods and reports concerning their validation /

2) absorption /

3) distribution /

4) metabolism /

5) excretion /

6) pharmacokinetic interactions (preclinical) /

7) other pharmacokinetic studies /

4. Toxicology:

In accordance with Article 10(1) of Directive 2001/83/EC, no additional toxicological studies in animals are required. For this reason, no additional preclinical studies have been performed.

1) single-dose toxicity /

2) toxicity in case of repeated injections /

3) genotoxicity: *in vitro* /

*in vivo* (including additional toxicokinetic assessment) /

4) carcinogenicity: /

long-term studies /

short-term or medium-term studies /

additional research /

5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development: /

ЗГІДНО З ОРІЄНТИРАМИ  
 КЕРІВНИК  
 ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ  
 ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
 ГОНЧАРОВА О А




- impact on fertility and early embryonic development /
- embryotoxicity /
- prenatal and postnatal toxicity /
- studies in which the medicine is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects /
- 6) local tolerability /
- 7) additional toxicity studies: /
- antigenicity (antibody formation) /
- immunotoxicity /
- study of mechanisms of action /
- drug dependance /
- metabolite toxicity /
- toxicity of impurities /
- other /

5. Conclusions on preclinical study

In accordance with Article 10(1) of Directive 2001/83/E C. no additional pharmacological, pharmacokinetic and toxicological studies in animals are required. For this reason, no additional preclinical studies have been performed.

Applicant (holder of registration certificate)

  
 (signature)  
 JANA RECEL  
 (Name)




KRKA,  
 tovarna zdravilna družba  
 Novo mesto




Annex 30  
to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,  
submitted for state registration (re-registration),  
as well as expert review of material for changes to registration materials  
during the validity of the registration certificate  
(art. 4, section IV)

Clinical research report

1. Name of medicinal product Aboxoma film-coated tablet 2.5 mg and 5 mg  
(if available – number of registration certificate):
  
2. The applicant KRKA, d. d., Novo mesto
  
3. Manufacturer KRKA, d. d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia
  
4. the undertaken study:  yes  no if not explain
  
- 1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned generic
  
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Apixaban 5 mg film-coated Tablets in Healthy Adult Subjects / Fasting State, study code 19-648
  
6. Phase of clinical research Phase I (bioequivalence)
  
7. Time frame of clinical research from 16/09/2019 until 21/10/2019
  
8. Countries where the clinical research was conducted Canada
  
9. The number of persons under investigation: planned:30  
actual: 29 in pharmacokinetic (PK) and statistical analysis, 30 in the safety analysis



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ  
КЕРІВНИК  
ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
ГОНЧАРОВА О А



- |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10. Purpose and secondary objectives of the clinical research     | The objective of this study was to determine the bioequivalence of 2 different formulations of apixaban after a single oral dose administration under fasting conditions.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 11. Clinical research design                                      | Single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-period, 2-sequence, crossover study.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 12. Main inclusion criteria                                       | <p>Subjects were male or female of non-childbearing potential, at least 18 years of age but not older than 60 years. The main inclusion criteria were:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• non- or ex-smokers</li> <li>• body weight <math>\geq 60</math> kg</li> <li>• body mass index within 18.50 kg/m<sup>2</sup> to 30.00 kg/m<sup>2</sup>, inclusively</li> <li>• clinical laboratory values within the laboratory's stated normal range; if not within this range, they must have been without clinical significance</li> <li>• negative pregnancy test for female subjects</li> <li>• had no clinically significant (CS) diseases captured in the medical history or evidence of CS findings on the physical examination (including vital signs) and/or electrocardiogram</li> </ul> |
| 13. Test medicinal product, method of administration, strength    | <p>Apixaban 5 mg film-coated tablets<br/>           Batch no.: R43951<br/>           Oral<br/>           Single dose of 5 mg</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 14. Reference substance, dose, method of administration, strength | <p>Eliquis® 5 mg film-coated tablets<br/>           Batch no.: W96576<br/>           Oral<br/>           Single dose of 5 mg</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 15. Concomitant therapy                                           | <p>Not allowed 7 days prior to the first dosing or during the study.</p> <p>No AEs required the use of medications.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 16. Efficacy evaluation criteria                                  | <p>Statistical inference of apixaban was based on a bioequivalence approach using the following standards:</p> <p>The ratio of geometric least-squares means (LSmeans) with corresponding 90% confidence interval (CI) calculated from the exponential of the difference between the Test and Reference product for the ln-transformed parameters C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-T</sub> all to be within the 80.00 to 125.00% bioequivalence range</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

ЗГІДНО З ОРІЄНТИРАМИ  
 КЕРІВНИКА  
 ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ  
 ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
 ГОНЧАРОВА О А



17. Safety assessment criteria Safety was evaluated through assessment of adverse events (AEs), laboratory evaluations, and vital signs.
18. Statistical methods  
 The main absorption and disposition parameters were calculated using a non-compartmental approach with a log-linear terminal phase assumption. The trapezoidal rule was used to estimate area under the curve. The terminal phase estimation was based on maximizing the coefficient of determination. The PK parameters of this trial were Tlag, Cmax, Tmax, Tlast, AUC0-T, AUC0-∞, residual area, λZ and Thalf.  
 The statistical analysis was based on a parametric Analysis of Variance (ANOVA) model of the PK parameters; the two-sided 90% CI of the ratio of geometric means for the Cmax, AUC0-T and AUC0-∞ was based on ln-transformed data; Tmax was based on a non-parametric approach.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.) Most subjects were white (90%) and males (86,7%), with BMI between 21.14 and 29,74 kg/m<sup>2</sup> for the safety population. Average age was 45,6 years.
20. Efficiency results  
 A single center, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-treatment, 2-sequence, crossover comparative bioavailability study was conducted under fasting conditions on 30 healthy male and female subjects. The rate and extent of absorption of apixaban were measured and compared following a single dose (1 x 5 mg) of the Test and the Reference formulations. The bioavailability of the 2 formulations of apixaban was equivalent under fasting conditions. The results from measured data based on 29 subjects are presented in the summary tables:

ЗГІДНО З О  
 КЕРІ  
 ВІДДІЛУ РЕ  
 ЛІКАРСЬКИХ  
 ГОНЧАРОВА О А

ДОКУМЕНТІВ  
 ІНСТРУМЕНТІВ




Pharmacokinetic Parameters  
APIXABAN

PARAMETER	TEST (n=29)		REFERENCE (n=29)	
	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)
T <sub>lag</sub> (hours) <sup>a</sup>	0.00	(0.00-0.50)	0.00	(0.00-0.30)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	153.25	(21.7)	162.82	(21.7)
T <sub>max</sub> (hours) <sup>a</sup>	2.67	(1.50-5.05)	2.37	(1.00-5.00)
AUC <sub>0-7</sub> (ng·h/mL)	1583.37	(21.6)	1628.30	(23.0)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	1612.56	(21.5)	1657.66	(22.8)
Residual Area (%)	1.82	(51.3)	1.78	(62.0)
λ <sub>z</sub> (hours <sup>-1</sup> )	0.0834	(19.7)	0.0840	(21.2)
T <sub>half</sub> (hours)	8.61	(18.6)	8.64	(22.5)

<sup>a</sup> Median and range are presented

PARAMETER	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	GEOMETRIC LSMEANS <sup>a</sup>		RATIO (%)	90% CONFIDENCE LIMITS (%)	
		TEST (n=29)	REFERENCE (n=29)		LOWER	UPPER
C <sub>max</sub>	11.4	149.81	159.26	94.07	89.42	98.96
AUC <sub>0-7</sub>	5.7	1548.11	1586.52	97.58	95.11	100.12

<sup>a</sup> units are ng/mL for C<sub>max</sub> and ng·h/mL for AUC<sub>0-7</sub>

## 21. Safety results

A total of 30 subjects were randomized in this study, of which 29 subjects (97%) received the Test (apixaban) and all subjects received the Reference (Eliquis®).

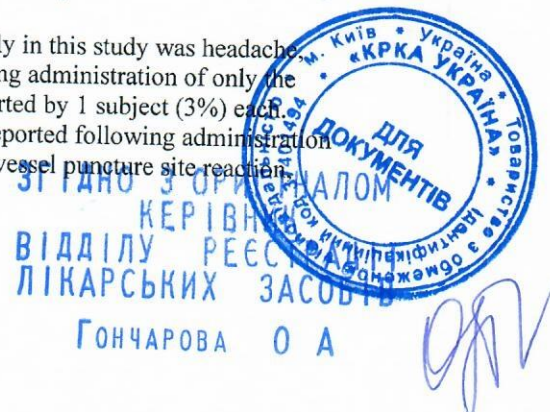
No serious AEs and no deaths were reported for any of the subjects dosed in this study. No subject was withdrawn by the investigator due to an AE (safety reasons).

The incidence of AEs was similar for subjects dosed with the Test and the Reference (14% and 10%, respectively). Drug-related AEs were reported with the same incidence for subjects dosed with the Test and the Reference (7%).

The AEs experienced during the study were all deemed mild in intensity. None of the subjects experienced a moderate or severe AE during the study.

A total of 8 AEs were experienced by 6 of the 30 subjects (20%) who participated in this study. Of these AEs, 4 occurred after administration of the Test and 4 occurred after administration of the Reference. Most of the AEs experienced during the study were considered drug-related (5/8; 63%). All AEs experienced during the study were resolved at the end of the study.

The AE experienced most commonly in this study was headache reported by 2 subjects (7%) following administration of only the Test. The remaining AEs were reported by 1 subject (3%) each. Skin abrasion and neck pain were reported following administration of the Test; whereas feeling drunk, vessel puncture site reaction,



dysuria and pollakiuria were each reported following administration of the Reference.

In general, the subjects showed clinical laboratory values marginally higher or lower than their reference ranges and none were considered CS by the investigator. Furthermore, there were no CS vital signs values reported in this study.

No new safety concerns were raised during the conduct of the study.


22. Conclusion (evaluation) Conclusion:

The results presented herein show that the criteria used to assess bioequivalence between the Test and Reference formulations were all fulfilled. The Test to Reference ratio of geometric LSmeans and corresponding 90% CI for Cmax and AUC0-T were all within the acceptance range of 80.00 to 125.00%.

Therefore, the Test formulation (Apixaban 5 mg film-coated tablet, Manufactured by Krka, d. d, Novo mesto, Slovenia) is judged to be bioequivalent to the Reference formulation (Eliquis® 5 mg film-coated tablet, Manufactured by Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany [Marketing Authorization Holder: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, United Kingdom]) under fasting conditions.

Overall, the drugs tested were generally safe and well tolerated by the subjects included in this study.

Applicant  
(holder of  
registration  
certificate)

  
\_\_\_\_\_  
JANJA RECEL  
\_\_\_\_\_  
(signature)  
(Name)

  
KRKA,  
tovarna zdravil, d.d.,  
Novo mesto 2521

ЗГІДНО З  
КЕР  
ВІДДІЛУ  
ЛІКАРСЬКИХ  
ГОНЧАРОВА О А

ДОКУМЕНТИ  
ТРАЦІ  
«KRKA УКРАЇНА»  
м. Київ • Україна • Товариство з обмеженою відповідальністю



Додаток 29 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертиза 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): Абоксома, 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) проведено дослідження:  так  ні якщо ні, обґрунтувати

У зв'язку з реєстрацією генеричного лікарського засобу доклінічні дослідження не проводилися відповідно до ст. 10(1) Директиви 2001/83/ЕС (дані доклінічних та клінічних досліджень можуть бути замінені літературними даними).

2. Фармокологія: Відповідно до ст. 10(1) Директиви 2001/83/ЕС додаткові фармакологічні дослідження на тваринах не потрібні. З цієї причини додаткові доклінічні дослідження не проводились.

1) первинна фармакодинаміка /

2) вторинна фармакодинаміка /

3) фармакологічна безпека /

4) фармакодинамічні взаємодії /

3. Фармакокінетика:

Відповідно до ст. 10(1) Директиви 2001/83/ЕС додаткові фармакокінетичні дослідження на тваринах не потрібні. З цієї причини додаткові доклінічні дослідження не проводились.



Гончарова О А



- 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації /
- 2) всмоктування /
- 3) всмоктування /
- 4) метаболізм /
- 5) виділення /
- 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) /
- 7) інші фармакокінетичні дослідження /

4. Токсикологія:

Відповідно до ст. 10(1) Директиви 2001/83/ЕС, додаткові токсикологічні дослідження на тваринах не потрібні. З цієї причини додаткові доклінічні дослідження не проводились.

- 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: /

ЗГІДНО З ОР  
 КЕРІВ  
 ВІДДІЛУ РЕ  
 ЛІКАРСЬКИХ ЗА  
 ГОНЧАРОВА О А



- вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток /
- ембріотоксичність /
- пренатальна та постнатальна токсичність /
- дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія /
- б) місцева переносимість /
- 7) додаткові дослідження токсичності: /
- антигенність (утворення антитіл) /
- імунотоксичність /
- дослідження механізмів дії /
- лікарська залежність /
- токсичність метаболітів /
- токсичність домішок /
- інші /

5. Висновки щодо доклінічного вивчення  
 Відповідно до ст. 10(1) Директиви 2001/83/ЕС додаткові фармакологічні, фармакокінетичні та токсикологічні дослідження на тваринах не потрібні. З цієї причини додаткові доклінічні дослідження не проводились.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Підпис/  
 (підпис)  
 ЯНЯ РЕЦЕЛЬ (JANJA RECELJ)  
 (П. І. Б.)

Штамп: КРКА  
 КРКА.  
 товарна здравіл, д.д.,  
 Ново место  
 2521



ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ  
 КЕРІВНИК  
 ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ  
 ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
 Гончарова О А



Додаток 30 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертиза 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): Абоксома, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, по 5 мг
2. Заявник КРКА, д.д., Ново место (KRKA, d. d., Novo mesto)
3. Виробник КРКА, д.д., Ново место  
Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія  
(Šmarješka cesta 6, 501 Novo mesto, Slovenia)
4. Проведені дослідження: • так о 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 Перехресне, порівняльне дослідження біодоступності разової дози апіксабану, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 5 мг, у здорових дорослих осіб, ри застосуванні натще; код дослідження: 19-648
6. Фаза клінічного випробування Фаза I (дослідження біоеквівалентності)
7. Період проведення клінічного випробування з 16.09.2019 до 21.10.2019
8. Країни, де проводилося клінічне випробування Канада
9. Кількість досліджуваних: запланована: 30  
фактична: 29 у фармакокінетичному (ФК) та статистичному аналізі, 30 в аналізі безпеки

ЗГІДНО З  
КЕРІВНИКОМ  
ВІДДІЛУ  
ЛІКАРСЬКИХ  
ГОНЧАРОВА О А



10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування  
 Мета цього дослідження — визначити біоеквівалентність 2 різних лікарських форм апіксабану після разового перорального застосування натще.
11. Дизайн клінічного випробування  
 Одноцентрове, рандомізоване, з разовою дозою, з засліпленням даних для співробітників лабораторії, у двох послідовностях та з двома періодами дослідження.
12. Основні критерії включення  
 До участі в дослідженні допускалися особи чоловічої або жіночої статі без дітородного потенціалу, віком не молодше ніж 18 років, але не старше ніж 60 років. Основними критеріями включення були:
- некурящі або колишні курці;
  - маса тіла  $\geq 60$  кг;
  - індекс маси тіла – 18,5–30,0 кг/м<sup>2</sup> включно;
  - показники клінічних лабораторних аналізів у межах встановлених норм лабораторії; якщо одержані показники не знаходилися в цьому діапазоні, вони повинні були не мати клінічного значення;
  - для жінок: негативний результат тесту на вагітність;
  - відсутність клінічно значущих (КЗ) захворювань в анамнезі або доказів наявності КЗ ознак при фізикальному обстеженні (включаючи показники життєво важливих функцій) та/або електрокардіограмі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії  
 Апіксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг Серія №: R43951  
 Перорально  
 Разова доза 5 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії  
 Еліквіс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг Серія №: W96576  
 Перорально  
 Разова доза 5 мг
15. Супутня терапія  
 Заборонено протягом 7 днів до введення першої дози та під час дослідження.  
 Жодні побічні явища (ПЯ) не потребували застосування лікарських засобів.
16. Критерії оцінки ефективності  
 Статистичні висновки стосовно апіксабану були засновані на підході біоеквівалентності з використанням таких стандартів:
- Коефіцієнт відношення середніх геометричних, розрахованих методом найменших квадратів, і відповідні межі 90 % довірчі інтервали (ДІ), обчислені з експоненти різниці між досліджуваним лікарським засобом і препаратом порівняння для логарифмічно (ln) перетворених параметрів – максимальна концентрація аналіту ( $C_{max}$ ) та площі під кривою концентрація/час в стаціонарному стані ( $AUC_{0-t}$ ), мали знаходитися в межах діапазону біоеквівалентності 80,00–125,00 %.



ГОНЧАРОВА О А



17. Критерії оцінки безпеки Безпеку визначали шляхом оцінки побічних явищ (ПЯ), лабораторних оцінок та показників життєво важливих функцій.
18. Статистичні методи Основні параметри всмоктування та розподілу препаратів були обчислені з використанням некомпартментного підходу з допуском про логарифмічно-лінійний кінцевий період виведення. Для оцінки площі під кривою «концентрація-час» використовувався метод трапецій. Оцінка кінцевої фази була заснована на максимізації коефіцієнта детермінації. Фармакокінетичними (ФК) параметрами цього випробування були показники  $T_{lag}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{last}$ ,  $AUC_{0-T}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , залишкова площа,  $\lambda z$  та  $T_{half}$ .
- Статистичний аналіз ґрунтувався на параметричній моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) фармакокінетичних параметрів; 90-відсотковий двосторонній довірчий інтервал (ДІ) співвідношення геометричного середнього значення для  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-T}$  та  $AUC_{0-\infty}$  базувався на логарифмічно перетворених даних;  $T_{max}$  було розраховано за допомогою непараметричного підходу.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо) Більшість учасників були європеїдної раси (90%) і чоловічої статі (86,7%), з ІМТ від 21,14 до 29,74  $kg/m^2$  у вибірці для аналізу безпеки. Середній вік – 45,6 року.
20. Результати ефективності Одноцентрове, рандомізоване, з разовою дозою, з засліпленням даних для співробітників лабораторії, у двох послідовностях та з двома періодами дослідження, проведене натще. У дослідженні взяли участь 30 здорових чоловіків та жінок. Швидкість та ступінь абсорбції апіксабану вимірювали та порівнювали після введення разової дози (1 x 5 мг) досліджуваного лікарського засобу та препарату порівняння. Біодоступність 2 лікарських форм апіксабану була еквівалентною за умови застосування лікарського засобу після прийому їжі. У зведених таблицях представлено результати вимірювань, отримані на основі даних 29 учасників дослідження:



Фармакокінетичні параметри  
АПКСАБАН

ПАРАМЕТР	ДОСЛІДЖУВАНИЙ ЛЗ (n=29)		ПРЕПАРАТ ПОРІВНЯННЯ (n=29)	
	СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	Коефіцієнт варіації (КВ) (%)	СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	Коефіцієнт варіації (КВ) (%)
T <sub>lag</sub> (год) <sup>3</sup>	0,00	(0,00-0,50)	0,00	(0,00-0,30)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	153,25	(21-7)	162,82	(21,7)
T <sub>max</sub> (год) <sup>3</sup>	2,67	(1,50-5,05)	2,37	(1,00-5,00)
AUC <sub>0-7</sub> (нг · год/мл)	1583,37	(21,6)	1628,30	(23,0)
AUC <sub>0-∞</sub> (нг · год/мл)	1612,56	(21,5)	1657,66	(22,8)
Залишкова площа (%)	1,82	(51,3)	1,78	(62,0)
λ <sub>z</sub> (год <sup>-1</sup> )	0,0834	(19,7)	0,0840	(21,2)
T <sub>1/2</sub> (год)	8,61	(18,6)	8,64	(22,5)

<sup>3</sup> Представлено медіанне значення та діапазон

ПАРАМЕТР	ВНУТРІШНЬ ОДИНДИВІД УАЛЬНА ВАРІАБЕЛЬ НІСТЬ Коефіцієнт варіації (КВ) (%)	СЕРЕДНЄ ГЕОМЕТРИЧНЕ, РОЗРАХОВАНЕ МЕТОДОМ НАЙМЕНШИХ КВАДРАТІВ <sup>4</sup>		КОЕФІЦІЄ НТ ВІДНОШЕ ННЯ (%)	МЕЖІ 90 % ДОВІРЧОГО ІНТЕРВАЛУ (%)	
		ДОСЛІДЖУВ АНИЙ ЛЗ (n=29)	ПРЕПАРАТ ПОРІВНЯННЯ (n=29)		НИЖНЯ МЕЖА	ВЕРХНЯ МЕЖА
C <sub>max</sub>	11,4	149,81	159,26	94,07	89,42	98,96
AUC <sub>0-7</sub>	5,7	1548,11	1586,52	97,58	95,11	100,12

<sup>4</sup> одиницями є нг/мл для C<sub>max</sub> і нг · год/мл для AUC<sub>0-7</sub>

## 21. Результати безпеки

Загалом у цьому дослідженні було рандомізовано 30 учасників, з яких 29 учасники (97%) отримували досліджуваний лікарський засіб (апіксабан) і всі учасники приймали препарат порівняння (Еліквіс).

Жодні серйозні ПЯ та смертельні випадки не було зареєстровано в жодного з учасників, які отримували лікування в цьому дослідженні. Жоден учасник не припинив лікування за рішенням дослідника через ПЯ (з міркувань безпеки).

Частота ПЯ була подібною в осіб, які приймали досліджуваний лікарський засіб та учасників, котрі приймали препарат порівняння (14 % і 10 %, відповідно). Частота ПЯ, пов'язаних із лікуванням, була однаковою в осіб, які приймали досліджуваний лікарський засіб, і в учасників, котрі приймали препарат порівняння (7 %).

Усі ПЯ, зареєстровані під час дослідження, були визнані помірними за ступенем тяжкості. Під час дослідження в жодного з учасників не було ПЯ помірного чи тяжкого ступеня.

Усього 8 ПЯ було зафіксовано у 6 із 30 осіб (20 %), які брали участь у цьому дослідженні. З них 4 ПЯ виникли в осіб, які приймали досліджуваний лікарський засіб, і 4 — в учасників, котрі приймали препарат порівняння. Більшість ПЯ спостережних під час дослідження, було визнано такими, що пов'язані з лікарськими засобами (5/8; 63 %). Усі ПЯ, зафіксовані під час дослідження, було усунуто до кінця дослідження.

Найпоширенішим ПЯ в цьому дослідженні був головний біль, що був зареєстрований у 2 учасників (7 %) тільки після прийому ними досліджуваного лікарського засобу. Інші ПЯ спостерігалися в 1 учасника (3 %) дослідження. Після введення досліджуваного лікарського засобу повідомлялося про



подразнення шкіри та біль у шиї, а також про відчуття сп'яніння, реакцію в місці проколу судини;

після введення препарату порівняння були зареєстровані дизурія та полакіурія.

Загалом, результати клінічних лабораторних аналізів в учасників були трохи вищими або нижчими за їхні референтні діапазони; жодин з результатів аналізів не був визнаний клінічно значущим (КЗ) дослідником. Крім того, в цьому дослідженні не було відзначено КЗ результатів показників життєво важливих функцій.

Під час проведення дослідження не виникло жодних нових проблем безпеки випробуваних препаратів.

22. Висновок (заключення) Висновки:

Результати цього дослідження показують, що були задоволені критерії, використані для оцінювання біоеквівалентності між досліджуваним лікарським засобом і препаратом порівняння. Коефіцієнт відношення досліджуваного лікарського засобу та препарату порівняння за середніми геометричними, вимірними методом найменших квадратів, і відповідні межі 90 % ДІ для  $C_{max}$  та  $AUC_{0-T}$  знаходилися в межах прийнятного діапазону 80,00-125,00 %.

Отже, досліджуваний лікарський засіб (Апіксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг, виробництва Крка, д.д., Ново место, Словенія) вважається біоеквівалентним препарату порівняння (Еліквіс®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг, виробництва Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), Німеччина [власник реєстраційного посвідчення: Брістол Майерс Сквібб/Пфайзер ЕЕІГ (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG), Велика Британія]) при застосуванні натще.

Загалом, випробувані препарати були безпечними та добре переносилися учасниками цього дослідження.

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_/Підпис/\_\_\_\_\_(підпис)

\_\_\_\_\_ЯНЯ РЕЦЕЛЬ (JANJA RECELJ) (П. І. Б.)

Штамп: КРКА  
КРКА.  
товарна здравіл, д.д.,  
Ново место  
2521



17



KRKA, d. d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia  
Phone + 386 7 331 21 11  
Fax + 386 7 332 15 37  
www.krka.biz

June 2020

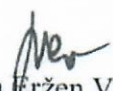
Subject: Statement by the MAH (Krka, d.d.) on allowing the publishing of Clinical research report and Preclinical research report

Dear Sir/Madam,

I, signed below, Nataša Eržen Vrščaj, M.Pharm., Head of Regulatory Affairs, agree with the publishing of Clinical research report and Preclinical research report on the website of Ministry of Health of Ukraine.

We also propose to redact the name and signature of the signee of the statement for reasons of personal data protection.

Yours faithfully,

  
Nataša Eržen Vrščaj, M.Pharm.  
Head, Regulatory Affairs  
Krka, d.d., Novo mesto



ЗГІДНО З О  
КЕРІ  
ВІДДІЛУ РЕ  
ЛІКАРСЬКИХ  
ГОНЧАРОВА О А

«КРКА УКРАЇНА» Товариство з обмеженою відповідальністю  
М. Київ, Україна  
Ідентифікаційний номер ЄОП: 37401494  
ДОКУМЕНТ



KRKA, d.d. Novo mesto

Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

Telefon: 386 7 331 2111  
Telefax: 386 7 332 1537

Червень 2020

Предмет: Заява заявника (KRKA, д.д.) щодо можливості публікації Звіту про клінічне дослідження та Звіту про доклінічні дослідження.

Шановні пані та панове,

Я, що підписалася нижче, Наташа Ержен Вршчай, магістр фармації, Керівник служби реєстрації, надаю дозвіл публікувати Звіт про клінічне дослідження та Звіту про доклінічні дослідження на офіційному сайті МОЗ України.

Ми також пропонуємо видалити ім'я та підпис, особи, що засвідчила Звіт про клінічне дослідження та Звіт про доклінічні дослідження у зв'язку із захистом персональних даних.

З повагою,

підпис  
Наташа Ержен Вршчай, магістр фармації,  
Керівник служби реєстрації  
KRKA, д.д., Ново место

печатка



Handwritten signature in blue ink.



KRKA, d. d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia  
Phone + 386 7 331 21 11  
Fax + 386 7 332 15 37  
www.krka.biz

Novo mesto, 06/02/2025

## AUTHORISATION

I, the undersigned, hereby authorize Mrs. Janja Recelj, born on 22 March 1973, residing at Hrastovica 21, Mokronog, acting as the head of Registration Documentation, to sign documents relating to the registration documentation for Krka products on behalf of KRKA, d.d., Novo mesto.

This authorization is effective until revoked.



**Jože Colarič**

President of the Management Board  
and Chief Executive

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ  
КЕРІВНИК  
ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Registered at District Court of Novo mesto. Share capital: € 54,732,264.71, Registration Number: 5043611000.  
VAT number: SI82646716.



20



**KRKA**, d. d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia  
Phone + 386 7 331 21 11  
Fax + 386 7 332 15 37  
www.krka.biz

### AUTHORISATION

I, the undersigned, hereby authorize Mrs. Nataša Eržen Vrščaj, born on 22 February 1969, residing at Marjana Kozine 53, Novo mesto, acting as the head of the Regulatory Affairs, to sign documents relating to the registration of Krka products on behalf of KRKA, d. d., Novo mesto.

This authorization is effective until revoked.

Jože Colarič  
President of the Management  
Board and Chief Executive

Novo mesto, 20 November 2018

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ  
КЕРІВНИКА  
ВІДДІЛУ РЕГІСТРАЦІЇ  
ЛІКАРСЬКИХ  
ГОНЧАРОВА

Київ • Україна • Товариство з обмеженою відповідальністю «КРКА УКРАЇНА»  
Ідентифікаційний номер суб'єкта господарювання: 40107107