

## ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Фленокс® Еноксапарин натрію, розчин для ін'єкцій 10000 МО Анти-Ха/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)
2) проведені дослідження обґрунтувати	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні,
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Порівняльне вивчення специфічної активності досліджуваного препарату «Фленокс» та референтного препарату порівняння «Клексан» у практично здорових статевозрілих білих щурів обох статей, масою тіла 160-170 г.</p> <p>Для оцінки впливу препаратів «Фленокс» та «Клексан» на показники коагулограми інтактних білих щурів здійснено чотирикратне введення досліджуваного і референтного препаратів з інтервалом у 24 години у добових дозах 2,25 мг/кг (мінімальна терапевтична доза за діючою речовиною) та 4,5 мг/кг (максимальна терапевтична доза за діючою речовиною).</p> <p>Дослідження коагулограми піддослідних тварин продемонстрували аналогічні зміни в обох групах: обидва лікарських засоби мали виражений вплив на показники згортання крові і активність анти-Ха та анти-Па факторів у практично здорових тварин, а саме подовжували тромбіновий час, час рекальцифікації і тривалості кровотечі. При цьому змін концентрації фібриногену не спостерігається.</p> <p>Порівняльна оцінка впливу діючих речовин препаратів Клексан та Еноксапарину натрію на кількість тромбоцитів в периферичній крові мишей за методом Фоніо після п'яти підшкірних ін'єкцій 2 мк/кг щоденно.</p> <p>Протягом 10 днів після першої п/ш ін'єкції дослідних речовин оцінювалась кількість тромбоцитів в периферичній крові мишей дослідної і контрольної групи.</p>

	<p>Порівняльний аналіз продемонстрував еквівалентну дію обох препаратів: підшкірні ін'єкції еноксапарину натрію/Клексану не впливають на кількість тромбоцитів.</p>
<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p>Порівняльне вивчення специфічної активності препарату «Фленокс» та референтного препарату «Клексан» у статевозрілих білих щурів обох статей з моделлю гострого інфаркту міокарду</p> <p>Гострий інфаркт міокарда з порушенням гомеостазу моделювали за методикою R.V. Arora (1988) шляхом однократного введення ізопротеренолу 85 мг/кг.</p> <p>Препарати дослідження вводили білим щурам із змодельованим інфарктом міокарда підшкірно через 24, 48 та 72 години у добовій терапевтичній дозі 3,78 мг/кг.</p> <p>Після введення досліджуваного та референтного препаратів проводили імуноферментний аналіз активності анти-Ха та анти-Па факторів і дослідження коагуляційної системи крові (МНО, ПТІ/ТЧ, час рекальцифікації, час кровотечі, концентрація фібриногену)</p> <p>Була виявлена здатність досліджуваного препарату, аналогічно референтному ЛЗ, пригнічувати фактор анти-Ха та, в меншій мірі, фактор анти-Па системи згортання крові за умови гострого інфаркту міокарду з порушенням гемостазу. Антитромботична властивість підтверджена показниками коагулограми (нормалізація тромбінового часу та ПТІ). Світлооптичне та електронно-мікроскопічне дослідження мікропрепаратів серця підтвердили позитивний коригуючий вплив досліджуваних препаратів як на стан мікросудин серця, так і на стан скоротливих міоцитів.</p> <p>Порівняльна фармакодинаміка досліджуваного лікарського засобу низько-молекулярного гепарину Еноксапарину натрію, розчин для ін'єкцій 10 000 анти Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі (АТ «Фармак», Україна) і «Клексан®300», розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл (Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина).</p> <p>Вивчення специфічної активності Еноксапарину натрію проводилося на щурах-самцях одного віку. У тварин відтворювали експериментальний карагенін-індукований тромбоз. Модельну патологію індукували за модифікацією Nagimogі та співавторів.</p> <p>При підшкірному застосуванні тест-зразка у експериментальних тварин в добовій дозі 9,3 мг/кг протягом однієї, двох та трьох діб визначено, що препарат здатен зменшувати патогенетичні прояви карагенін-індукованого тромбозу аналогічно референс-зразку лікарського засобу «Клексан®300»:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Вірогідно зменшувати довжину тромбованої ділянки судини та збільшувати час згортання крові у</li> </ul>


	<p>порівнянні з позитивним контролем; нормалізувати параметри коагулограми; ефективно пригнічувати активність Ха та Іа факторів згортання крові; не призводити до проявів імуногенності, асоційованих з гепаринотерапією; активно сприяти мобілізації інгібітору шляху тканинного фактору в плазму крові.</p> <p>– Зменшувати накопичення фібрин-тромбоцитарних мас в просвіті судини та зменшувати адгезію формених елементів до судинної стінки.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Дослідження не проводилось, так як згідно з Настановою СТ-Р МОЗУ 42-8,0 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» (Додаток 1 «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних ЛЗ, які містять низькомолекулярні гепарини») дослідження фармакології безпеки не є обов'язковими при доведенні біосимілярності.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Дослідження не проводилось, так як згідно з Настановою СТ-Р МОЗУ 42-8,0 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» (Додаток 1 «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних ЛЗ, які містять низькомолекулярні гепарини») дослідження фармакодинамічних взаємодій не є обов'язковими при доведенні біосимілярності.</p>
<b>3. Фармакокінетика:</b>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Доклінічні дослідження фармакокінетики не проводились, так як згідно з Настановою СТ-Р МОЗУ 42-8,0 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» (Додаток 1 «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних ЛЗ, які містять низькомолекулярні гепарини») такі дослідження не є обов'язковими при доведенні біосимілярності.</p>
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Інші доклінічні дослідження не проводились у відповідності до Настанови СТ-Р МОЗУ 42-8,0 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» (Додаток 1</p>

	«Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних ЛЗ, які містять низькомолекулярні гепарини»)
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Порівняльне вивчення токсичності препарату Фленокс, розчин для ін'єкцій, розробленого АТ« Фармак» та препарату порівняння Клексан® 300, розчин для ін'єкцій, виробництва «Санofi-Авентіс», при одноразовому підшкірному введенні 2,0 мл/кг (200 мк/кг еноксапарина натрія) мишам обох статей з вихідною масою 18,0-24,0 г, продемонструвало аналогічну картину інтоксикації, виживання, динаміку маси тіла, біохімічні показники (початковий рівень, 3, 7, 14 діб)</p> <p>При вивченні гострої токсичності встановлено, що досліджуваний препарат і препарат порівняння при підшкірному введенні мишам в дозі 2,0 мл/кг не викликають загибелі експериментальних тварин і не впливають на їх загальний стан і поведінку. За клінічною симптоматикою інтоксикація тварин досліджуваним препаратом і рівнем гострої токсичності Фленокс, розчин для ін'єкцій відповідає препарату порівняння.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Вивчення токсичності еноксапарину при тривалому застосуванні у щурів лінії Вістар проводилось шляхом підшкірного введення препаратів в дозах 0,02 мл/кг і 0,1 мл/кг, дозволяють зробити висновки, що препарати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Не викликають загибелі тварин;</li> <li>Не мають токсичного впливу на загальний стан, поведінку, споживання їжі і води, динаміку маси тіла експериментальних тварин;</li> <li>Не впливають на показники функціонального стану ЦНС щурів;</li> <li>Не впливають на електрофізіологічну активність міокарда щурів;</li> <li>Не мають негативної дії на показники периферичної крові і систему згортання крові всіх експериментальних груп;</li> <li>Не впливають на показники, що характеризують функціональний стан печінки та нирок тварин всіх експериментальних груп;</li> <li>Не викликають статистично значущих змін коефіцієнтів маси досліджуваних органів в порівнянні з контролем.</li> <li>Не мають кардіотоксичної, нефротоксичної і гепатотоксичної дії на організм експериментальних тварин;</li> <li>Не викликають видимих зсувів в морфофункціональному стані центрального (тимус) і периферичного (селезінка) органів імунної системи;</li> </ul>

	Не викликають перебудови в різних ділянках кори наднирників і пов'язаних з ними змін характеру мінералокортикоїдного синтезу.
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Дослідження генотоксичності не проводились у відповідності до Настанови СТ-Р МОЗУ 42-8,0 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» (Додаток 1 «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних ЛЗ, які містять низькомолекулярні гепарини»)
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	
4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності не проводились у відповідності до Настанови СТ-Р МОЗУ 42-8,0 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» (Додаток 1 «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних ЛЗ, які містять низькомолекулярні гепарини»)
довгострокові дослідження	
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження на репродуктивну токсичність не проводились у відповідності до Настанови СТ-Р МОЗУ 42-8,0 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» (Додаток 1 «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних ЛЗ, які містять низькомолекулярні гепарини»)
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	Дослідження місцевої переносимості препарату Фленокс, розчин для ін'єкцій, АТ «Фармак» і препарату порівняння Клексан® 300, розчин для ін'єкцій, «Санофі-Авентіс» проводилось на кролях породи Шиншила обох статей, вихідної маси тіла 2,9-3,5 кг. Першій групі досліджуваних тварин в крайову вену (auricular vein) лівого вуха одноразово вводили лікарський засіб (тестовий/референтний) 0,5 мл/тварина а в крайову вену правого вуха вводили воду для ін'єкцій у дозі 0,5 мл/тварина. Другій групі досліджуваних тварин вводили підшкірно (cervicodorsal subcutis) у ліве вухо лікарський засіб (тестовий/референтний) 1,0 мл/тварина, а в праве

	<p>вуху підшкірно вводили 1,0 мл/тварина води для ін'єкцій.</p> <p>При однократному внутрішньовенному і підшкірному введенні через 24 та 72 год досліджуваний препарат і препарат порівняння не мали подразнювальної дії незалежно від термінів спостереження.</p> <p>При багатократних внутрішньовенних і підшкірних введеннях досліджуваний препарат і препарат порівняння також не мали подразнювальної дії.</p>
<p>7) додаткові дослідження токсичності:</p> <p>антигенність (утворення антитіл)</p> <p>імунотоксичність</p> <p>дослідження механізмів дії</p> <p>лікарська залежність</p> <p>токсичність метаболітів</p> <p>токсичність домішок</p> <p>інше</p>	<p>Додаткові дослідження токсичності не проводились у відповідності до Настанови СТ-Р МОЗУ 42-8,0 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» (Додаток 1 «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних ЛЗ, які містять низькомолекулярні гепарини»)</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Програма доклінічного вивчення лікарського засобу Фленокс<sup>®</sup>, розчин для ін'єкцій розчин для ін'єкцій 10000 МО Анти-Ха/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі, виробництва АТ «Фармак», Україна, відповідає вимогам Настанови СТ-Р МОЗУ 42-8,0 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» (Додаток 1 «Рекомендації з проведення доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних ЛЗ, які містять низькомолекулярні гепарини»). Результати доклінічних досліджень підтверджують подібність розробленого лікарського засобу референтному.</p>

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
 \_\_\_\_\_  
 (підпис)  
 Зареєстровано А. В.  
 \_\_\_\_\_  
 (П. І. Б.)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Фленокс® розчин для ін'єкцій 10000 МО Анти-Ха/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так    ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження з оцінки ефективності та переносимості препарату Еноксапарин натрію, розчин для ін'єкцій по 30 000 анти-Ха МО/3 мл у флаконі, виробництва АТ «Фармак» (Україна) у порівнянні з препаратом Клексан® 300, розчин для ін'єкцій по 30 000 анти-Ха МО/3 мл у флаконі, виробництва «Famar Health Care Services Madrid, S.A.U.» (Іспанія) для «Sanofi-Aventis» (Франція) в профілактиці тромбоемболічних ускладнень при оперативних втручаннях з ендопротезування кульшового або колінного суглоба  FM/FLX-30/09-14
6. Фаза клінічного випробування	ІІІ фаза
7. Період проведення клінічного випробування	з 27.10.2015 р. по 14.06.2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна
9. Кількість досліджуваних	запланована: 90 фактична: 88

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Оцінити ефективність та переносимість препарату Еноксапарин натрію, розчин для ін'єкцій по 30 000 анти-Ха МО/3 мл у флаконі, виробництва АТ «Фармак» (Україна), у порівнянні з препаратом Клексан® 300, розчин для ін'єкцій по 30 000 анти-Ха МО/3 мл у флаконі, виробництва «Famar Health Care Services Madrid, S.A.U.» (Іспанія) для «Sanofi-Aventis» (Франція) в профілактиці тромбоемболічних ускладнень при оперативних втручаннях з приводу ендопротезування кульшового або колінного суглоба:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- вивчити вплив досліджуваного препарату Еноксапарин натрію в порівнянні з препаратом Клексан® 300 на частоту виникнення тромбоемболічних ускладнень при планових оперативних втручаннях з приводу ендопротезування кульшового або колінного суглоба;</li> <li>- вивчити вплив препарату Еноксапарин натрію в порівнянні з препаратом Клексан® 300 на частоту розвитку геморагічних ускладнень при планових оперативних втручаннях з приводу ендопротезування кульшового або колінного суглоба;</li> <li>- довести терапевтичну еквівалентність препарату Еноксапарин натрію розчин, препарату Клексан® 300, застосованих для профілактики тромбоемболічних ускладнень при планових оперативних втручаннях з приводу ендопротезування тазостегнового або колінного суглоба.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Відкрите порівняльне рандомізоване в паралельних групах</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- підписана форма інформованої згоди пацієнта на участь в дослідженні;</li> <li>- пацієнти обох статей у віці від 40 до 75 років;</li> <li>- пацієнти з високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень, яким показані планові операції з приводу ендопротезування кульшового або колінного суглоба;</li> <li>- відсутність протипоказань для використання спінальної анестезії при проведенні хірургічного втручання;</li> <li>- відсутність ознак ВТЕ за даними доплер-ультразвукового дослідження судин нижніх кінцівок;</li> <li>- жінки, які мають негативний тест на вагітність і використовують ефективні засоби контрацепції протягом усього дослідження і протягом 3-х тижнів після його закінчення, або жінки, нездатні до дітонародження (жінки після гістеректомії, або перев'язки маткових труб, жінки з клінічним діагнозом безпліддя), або якщо знаходяться в менопаузі більше 1 року (відсутність менструації щонайменше 12 місяців). До адекватних методів контрацепції відносяться: хірургічна стерилізація, подвійний бар'єрний метод контрацепції, місцева контрацепція;</li> </ul>

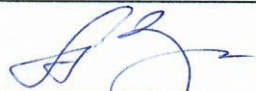


	<p>- чоловіки, які використовують засоби контрацепції (або використання засобів контрацепції їх партнерками) протягом всього дослідження і протягом 3-х тижнів після його припинення.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Еноксапарин натрію, розчин для ін'єкцій по 30 000 анти-Ха МО/3 мл у флаконі, виробництва АТ «Фармак» (Україна) в дозі 40 мг (0,4 мл).</p> <p>Кожному пацієнту під час дослідження було введено 15 ін'єкцій. Перша доза досліджуваного препарату вводилася за 12 годин до початку операції, друга доза - через 6 годин після закінчення операції і становила <math>\frac{1}{2}</math> звичайної дози, тобто 20 мг (0,2 мл). Починаючи з наступного дня після операції, протягом 13 днів, досліджуваний препарат вводився щодня в рекомендованій дозі - 40 мг (0,4 мл). На 15-й день пацієнта переводили на пероральні форми антикоагулянтів (ривароксабан, дабігатран).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Клексан<sup>®</sup> 300, розчин для ін'єкцій по 30 000 анти-Ха МО/3 мл у флаконі, виробництва «Famar Health Care Services Madrid, S.A.U.» (Іспанія) для «Sanofi-Aventis» (Франція) в дозі 40 мг (0,4 мл).</p> <p>Кожному пацієнту під час дослідження було введено 15 ін'єкцій. Перша доза препарату порівняння вводилася за 12 годин до початку операції, друга доза - через 6 годин після закінчення операції і становила <math>\frac{1}{2}</math> звичайної дози, тобто 20 мг (0,2 мл). Починаючи з наступного дня після операції, протягом 13 днів, препарат порівняння вводився щодня в рекомендованій дозі - 40 мг (0,4 мл). На 15-й день пацієнта переводили на пероральні форми антикоагулянтів (ривароксабан, дабігатран).</p>
15. Супутня терапія	<p>Всім пацієнтам було дозволено застосування інфузійної терапії, знеболювальних та антибактеріальних засобів (за показаннями для профілактики гемодинамічних і інфекційних ускладнень). Дозволялось застосування препаратів, що постійно застосовувалось для лікування супутніх захворювань, крім «заборонених».</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка ефективності: частота загальної кількості будь-яких тромбоемболічних ускладнень (тромбози глибоких вен нижніх кінцівок, нелетальні тромбоемболії легеневої артерії, випадки смерті, пов'язані з венозною тромбоемболією) протягом 14 днів після операції.</p> <p>Вторинні кінцеві точки ефективності: - частота загальної кількості будь-яких тромбоемболічних ускладнень (тромбози глибоких вен нижніх кінцівок, нелетальні тромбоемболії легеневої артерії, випадки смерті, пов'язані з венозною тромбоемболією) протягом подальшого періоду спостереження (з 15 по 45 день);</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- частота випадків тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок (проксимальних і дистальних) протягом 14 днів після операції;</li> <li>- частота випадків нелетальної тромбоемболії легеневої артерії протягом 14 днів після операції;</li> <li>- частота випадків смерті, пов'язаних з венозною тромбоемболією протягом 14 днів після операції.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>- частота випадків всіх клінічно значущих кровотеч протягом 14 днів після операції;</li> <li>- частота випадків важких кровотеч протягом 14 днів після операції;</li> <li>- частота випадків кровотеч, що призвели до необхідності повторного хірургічного втручання протягом 14 днів після операції;</li> <li>- частота випадків клінічно значущих анемій протягом 14 днів після операції;</li> <li>- частота випадків необхідності гемотрансфузій протягом 14 днів після операції;</li> <li>- обсяг інтраопераційної крововтрати;</li> <li>- частота випадків геморагічних ускладнень в області операційної рани протягом 14 днів після операції;</li> <li>- частота випадків ускладнень в області ін'єкції;</li> <li>- частота випадків і вираженість інших НЯ/ПР;</li> <li>- дані клінічно значущих змін лабораторних показників.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Методи описової статистики, використання критерію Шапіро-Уїлка, критерію Стьюдента, критерію Левеню, критерію Манна-Уїтні, критерію хі-квадрат Пірсона, точного критерію Фішера, використання дисперсійного аналізу, урахування довірчих інтервалів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідження включено 90 пацієнтів обох статей у віці від 40 до 75 років з високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень, яким показані планові операції з приводу ендопротезування кульшового або колінного суглоба. Серед пацієнтів, включених у дослідження, було 37 (41,1%) чоловіків і 53 (58,9%) жінок, вага тіла від 50 до 130 кг.</p>
20. Результати ефективності	<p>Ефективність в основній групі склала 97,78%, а в групі порівняння – 93,02%. Групи за головною змінною ефективності статистично значимо не розрізнялися, що свідчить на користь терапевтичної еквівалентності препаратів.</p>
21. Результати безпеки	<p>В процесі дослідження серйозні НЯ/ПР були зареєстровані у 6 (13,33%) пацієнтів основної групи і у 5 (11,63%) пацієнтів групи порівняння</p> <p>В процесі дослідження геморагічні ускладнення були зареєстровані у 5 пацієнтів основної групи (із них 3 серйозні) і у 3 пацієнтів групи порівняння. Серйозні геморагічні ускладнення, безпосередньо пов'язані з застосуванням досліджуваного препарату: гематома в</p>

	<p>області післяопераційної рани – у одного пацієнта, і інтраопераційна кровотеча середнього ступеня важкості також у одного пацієнта.</p> <p>Гематоми передньої черевної стінки, в місці введення препарату були розцінені як несерйозні і спостерігались у 2 пацієнтів основної групи і у 3 пацієнтів групи порівняння.</p> <p>Кровотрата склала від 100 мл до 600 мл (Me=300 мл) в основній групі, а в групі порівняння крововтрата склала від 150 до 600 мл (Me=300 мл). Групи за величиною крововтрати під час операції статистично значимо не відрізнялись (p=0,398).</p> <p>Анемії були зареєстровані у 3 пацієнтів основної групи і у 2 пацієнтів групи порівняння.</p> <p>Виходячи із отриманих даних можна зробити висновок про низьку і співставну імуногенність досліджуваного препарату і препарату порівняння. В групі застосування Еноксапарину позитивний Anti-PF-4-antibodies test спостерігався у 3 пацієнтів, в групі Клексана® - у 2 пацієнтів. Гепариніндукована тромбоцитопенія II типу була підтверджена тільки у однієї пацієнтки групи порівняння.</p> <p>Клінічно значущих змін аналізованих показників (АТ, ЧСС) на 1-му, 2-му, 3-тньому візитах в порівнянні з 0-вим візитом не спостерігалось.</p> <p>Зміни лабораторних показників загального аналізу крові відповідали нормальному перебігу післяопераційного періоду.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Еноксапарин натрію, розчин для ін'єкцій по 30 000 анти-Ха МО/3 мл у флаконі, виробництва АТ «Фармак», (Україна), і препарат порівняння Клексан® 300, розчин для ін'єкцій по 30 000 анти-Ха МО/3 мл у флаконі, виробництва «Famar Health Care Services Madrid, S.A.U.» (Іспанія) для «Sanofi-Aventis» (Франція) продемонстрував в дослідженні рівнозначну ефективність та переносимість.</p> <p>Таким чином, Фленокс, розчин для ін'єкцій 10000 МО Анти-Ха/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі, є подібним біологічним лікарським засобом.</p>

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
Зареєстровано  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)

## ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Фленокс® розчин для ін'єкцій 10000 МО Анти-Ха/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	АТ «Фармак»
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так    ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, порівняльне, рандомізоване, з двома схемами лікування, двома послідовностями та з двома періодами, перехресне дослідження біоеквівалентності препарату Еноксапарину натрію, розчину для ін'єкцій 10 000 МО/мл, 3 мл у багатодозовому флаконі, АТ «Фармак», Україна, та препарату Клексан® 300, 10 000 анти-Ха МО/мл розчину для ін'єкцій, виробник Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина, у здорових добровольців при одноразовому застосуванні натщесерце.  Код клінічного випробування: № FK/FLX/21
6. Фаза клінічного випробування	Біоеквівалентність
7. Період проведення клінічного випробування	з 05.10.2021 по 10.11.2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 Фактична: 30
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити фармакокінетичні/фармакодинамічні параметри, безпеку та переносимість Еноксапарину натрію, розчину для ін'єкцій 10 000 МО/мл, 3 мл у багатодозовому флаконі, в порівнянні з Клексаном® 300, 10 000 МО/мл розчину для ін'єкцій.

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, з двома схемами лікування, двома послідовностями та з двома періодами, перехресне дослідження біоеквівалентності у 30 здорових добровольців при одноразовому застосуванні натщесерце, з періодом відмивання 7 днів.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові добровольці.</li> <li>2. Добровольці повинні утримуватися від статевих стосунків, або використовувати прийнятні з медичної точки зору форми контрацепції (наприклад, внутрішньоматкову спіраль або подвійний бар'єрний метод). Для цілей цього дослідження всі жінки вважаються дітородними, якщо вони не були в постменопаузі, біологічно чи хірургічно стерильні (тобто, перенесли гістеректомію, двосторонню оваріоектомію або перев'язку труб) протягом більше, ніж одного року.</li> <li>3. Вік 18-40 років (на день підписання інформованої згоди).</li> <li>4. Індекс маси тіла від 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> включно.</li> <li>5. Чоловіки вагою щонайменше 60 кг і максимум 90 кг. Жінки вагою щонайменше 50 кг і максимум 80 кг.</li> <li>6. Доброволець доступний протягом усього періоду випробування та надав письмову інформовану згоду.</li> <li>7. Показники фізикального обстеження знаходяться в межах норми, або оцінюються дослідником клінічно не значущими.</li> <li>8. Серцево-судинна, цереброваскулярна, дихальна системи та шлунково-кишковий тракт в нормі.</li> <li>9. Основні показники стану організму знаходяться в межах норми, або оцінюються клінічно не значущими.</li> <li>10. ЕКГ в нормі або з клінічно незначущими відхиленнями.</li> <li>11. Некурці чи колишні курці.</li> </ol> <p>Усі результати лабораторного скринінгу знаходяться в межах норми або оцінюються дослідником як клінічно незначущі.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Еноксапарин натрію, розчин для ін'єкцій, 10, 000 МО/мл, 3 мл в у багатодозовому флаконі 10 000 МО анти-Ха в 1 мл розчину. АТ «Фармак», Україна. Одноразово, підшкірно
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Клексан® 300, 10 000 анти-Ха МО/мл, розчин для ін'єкцій 10 000 МО анти-Ха в 1 мл розчину. Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина. Одноразово, підшкірно
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основні ФК/ФД параметри: <math>AUEC_{0-t}</math> та <math>A_{max}</math>          Вторинні параметри: <math>TFPI</math>, <math>AUEC_{0-\infty}</math>, <math>AUEC_{res\%}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>T_{1/2}</math>, <math>K_{el}</math> (<math>\lambda_z</math>), <math>MRT</math></p> <p>Висновок про біоеквівалентність порівнюваних препаратів був зроблений з використанням підходу, заснованого на оцінці 95% довірчих інтервалів для співвідношень середніх значень логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів <math>AUEC_{0-t}</math> та співвідношення <math>A_{max} T/R</math> для анти-фактор-Ха активності та анти-фактор-ІІа активності, який знаходиться в межах діапазону прийнятності від 80.00% до 125.00%.</p>

17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, лабораторна оцінка, оцінка фізикальних показників, результати ЕКГ, показники життєвих функцій.					
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз базувався на моделі ANOVA та обрахунку двостороннього 95% ДІ для логарифмічно перетворених $AUEC_{0-t}$ та співвідношення $A_{max}$ T/R для анти-фактор-Ха активності та анти-фактор-Па активності, який повинен знаходитись в межах діапазону прийнятності від 80.00% до 125.00%.					
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Всього в дослідження було включено 30 добровольців-чоловіків, середній вік яких склав 27 років (віковий діапазон 19-40 років).					
20. Результати ефективності	Висновок щодо анти-фактор-Ха					
	Резюме результатів ефективності	Параметр (од. виміру)	Тест Еноксапарин натрію, розчин для ін'єкцій 10 000 МО/мл, 3 мл у багатодозовому флаконі		Референт Клексан® 300, 10 000 анти-Ха МО/мл розчин для ін'єкцій	
	Як геометричні середні (діапазон) для $A_{max}$ , $AUC_{0-last}$ та $AUC_{0-inf}$	$A_{max}$ (МО/мл)	0.955		0.873	
		$AUC_{0-last}$ (МО.г/мл)	0.661	1.173	0.523	1.140
		$AUC_{0-inf}$ (МО.г/мл)	9.188		8.297	
		$AUC_{0-inf}$ (МО.г/мл)	6.074	12.641	4.399	12.234
	Як медіани (діапазон) для $T_{max}$ та $t_{1/2}$	$T_{max}$ (г)	9.803		8.816	
		$T_{max}$ (г)	7.126	13.596	4.613	13.121
		$t_{1/2}$ (г)	4.50		4.50	
	$t_{1/2}$ (г)	$t_{1/2}$ (г)	2.00	8.00	3.00	4.50
$t_{1/2}$ (г)	$t_{1/2}$ (г)	4.88		4.64		
2.86	9.00	2.61	8.09	2.61	8.09	
Резюме результатів біоеквівалентності	Параметр	Точкова оцінка Співвідношення геометричних середніх, %	Нижня межа	Верхня межа	CV, %	
	$AUC_{0-last}$	110.73	106.84	114.76	6.77	
	$A_{max}$	109.37	105.34	113.55	7.11	
Отримані результати для анти-фактор-Ха активності відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00% для $A_{max}$ , $AUC_{0-last}$ .						

Висновок щодо анти-фактор-ІІа							
Резюме щодо результатів ефективності	Параметр (од. виміру)	Тест Еноксапарин натрію, розчин для ін'єкцій 10 000 МО/мл, 3 мл у багатодозовому флаконі		Референт Клексан® 300, 10 000 анти-Ха МО/мл розчин для ін'єкцій			
Як геометричні середні (діапазон) для $A_{\max}$ , $AUC_{0-\text{last}}$ та $AUC_{0-\text{inf}}$	$A_{\max}$ (МО/мл)	0.112		0.117			
	$AUC_{0-\text{last}}$ (МО.г/мл)	0.054	0.152	0.059	0.171		
		0.738		0.799			
	$AUC_{0-\text{inf}}$ (МО.г/мл)	1.006		1.105			
Як медіани (діапазон) для $T_{\max}$ та $t_{1/2}$	$T_{\max}$ (г)	3.50		3.50			
		3.00	4.50	2.00	6.00		
	$t_{1/2}$ (г)	3.74		3.83			
		2.01	10.59	2.63	26.61		
Резюме результатів біоеквівалентності	Параметр	Точкова оцінка Спів-відношення геометричних середніх, %	Нижня межа	Верхня межа	CV, %		
			$AUC_{0-\text{last}}$	92.42	85.52	99.87	14.73
			$A_{\max}$	95.29	90.61	100.21	9.54

Отримані результати для анти-фактор-ІІа активності відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00% для  $A_{\max}$ ,  $AUC_{(0-\text{last})}$ .

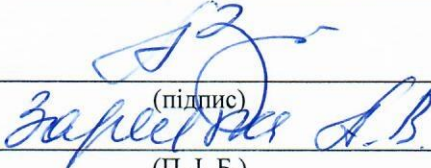
## 21. Результати безпеки

В ході дослідження спостерігалась побічна реакція – головний біль. Серйозних небажаних явищ в ході проведення дослідження і після його завершення у добровольців не виявлено.

## 22. Висновок (заключення)

Базуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів  $A_{\max}$  та  $AUC_{0-\text{last}}$ , отриманих в клінічному дослідженні, та враховуючи порівнянню переносимість досліджуваного лікарського засобу, можна зробити заключення, що Еноксапарин натрію, розчин для ін'єкцій 10 000 МО/мл, 3 мл у багатодозовому флаконі, виробництва АТ «Фармак», Україна та референтний препарат Клексан® 300, 10 000 анти-Ха МО/мл розчину для ін'єкцій, виробника Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина є біоеквівалентними при підшкірному застосуванні.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

  
 (підпис)  
 Зареєстрований А.В.  
 (П. І. Б.)