

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):	Нардін® , Nardin® розчин для ін'єкцій, 100мг/1мл по 0,2 мл, або по 0,4 мл або по 0,6 мл, або по 0,8 мл, або по 1,0 мл у попередньо наповнених шприцах
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ПРОДУКЦІЇ IN BULK
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати 1. Еноксапарин натрію: порівняльне фармакологічне дослідження антитромботичної активності у моделі артеріального тромбозу мишей, викликаного хлоридом заліза 2. Біоаналітичний звіт: SH-T04-R1049 Аналіз НЕРТЕСТ у плазмі людини, що містить еноксапарину натрію (гепарин з низькою молекулярною масою) 3. 7-денне дослідження токсичності на щурах Wistar при підшкірному введенні in vivo 4. 28-денне порівняльне дослідження токсичності у щурів з 14-денним періодом відновлення при підшкірному введенні in vivo
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<u>НЕРТЕСТ</u> аналіз плазми людини, що містить еноксапарин натрію Дослідження було проведено <i>in vitro</i> з застосуванням плазми людини. Еноксапарин Techdow та препарат порівняння Ловенокс застосовували в 4 концентраціях 0,3 МО/мл, 0,9 МО/мл, 1,5 МО/мл, 2,1 МО/мл. Час згортання збільшувався із збільшенням концентрації еноксапарину в досліджуваних зразках. Для тестових зразків Techdow значення часу згортання знаходилися в межах 53,6 - 64,6 с при концентрації 0,3 МО/мл, 90,7 - 102,8 с при 0,9 МО/мл, 109,8 - 147,8 с при 1,5 МО/мл та 165,2 - 187,3 с при 2,1 МО/мл. Для тестових зразків препарату порівняння значення часу згортання лежали в межах 51,5 - 76,0 с при 0,3 МО/мл, 76,0 - 101,2 с при 0,9 МО/мл, 121,6 - 136,6 при 1,5 МО/ мл і 174,1 - 184,3 с при 2,1 МО/мл. Результати статистичного аналізу продемонстрували, що немає суттєвої різниці між препаратом

	<p>порівняння Ловенокс та еноксапарином Techdow за часом згортання, перевіреного за допомогою аналізу HEPTEST <i>in vitro</i>.</p> <p><u>Порівняльне фармакологічне дослідження антитромботичної активності</u></p> <p>Дослідження проводили <i>in vivo</i> на мишах, на моделі артеріального тромбозу, індукованого хлоридом заліза. Лікарський засіб еноксапарин Techdow вводили тваринам внутрішньовенно в дозах 3 мг/кг та 10 мг/кг, препарат порівняння Клексан® — в дозі 10 мг/кг.</p> <p>У тварин, які отримували еноксапарин Techdow і Клексан® у дозах 10 мг/кг, зберігалась прохідність судин протягом усього періоду спостереження з максимальним зменшенням кровотоку на 25% у деяких тварин. У всіх тварин, яким вводили фізіологічний розчин (контрольна група), протягом 5-10 хвилин після дії хлориду заліза розвивався стабільний тромб із зменшенням кровотоку понад 90%. Серед мишей, яким вводили низьку дозу еноксапарину Techdow (3 мг/кг), у двох тварин (25%) спостерігався розвиток стабільного тромбозу протягом 5-10 хвилин після застосування хлориду заліза, тоді як у решти тварин не було виявлено тромбозу. Як і очікувалось, усі хибно-оперовані тварини, зберігали прохідність судин протягом 30-хвилинного періоду спостереження із середнім зниженням кровотоку менше 7%.</p> <p>Хоча нижча доза еноксапарину Techdow захищала 75% тварин від індукції тромбозу, не спостерігалось статистично значущої різниці ($p > 0,05$) середніх змін кровотоку між мишами, які отримували еноксапарину Techdow 3 мг/кг або 10 мг/кг, Клексан® або були хибно-оперовані. Усі ці групи продемонстрували статистично значущу різницю ($p < 0,05$) у середніх змінах кровотоку порівняно з тваринами, які отримували фізіологічний розчин.</p> <p>Це дослідження продемонструвало антитромботичну активність еноксапарину Techdow на моделі тромбозу. В умовах цього дослідження не було значущих відмінностей у пригніченні тромбозу при порівнянні еноксапарину Techdow та препарату порівняння Клексан®</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Дослідження було розроблено для оцінки антитромботичної активності еноксапарину Techdow та Клексан® у моделей тромбозу викликаного хлоридом заліза у мишей.</p> <p>З цією метою сонні артерії 7-тижневих самців мишей C57Bl / 6 піддавали хірургічному впливу і викликали тромбоз накладенням фільтрувального паперу, змоченого 2,5% - ним розчином хлориду заліза протягом трьох хвилин. Лікування у (Група 1), Клексаном ® у дозі 10 мг/кг (Група 2), Techdow еноксапарином у дозі 3 мг/кг (Група 3), або Techdow еноксапарином у дозі 10 мг/кг (Група 4) вводили внутрішньовенно перед нанесенням на сонні артерії просоченого хлоридом заліза фільтрувального паперу.</p>

	<p>Контрольною групою служили помилковооперовані тварини (Група 5), у яких сонні артерії піддавалися впливу змоченою фізіологічним розчином фільтрувального паперу (на відміну від змоченого хлоридом заліза фільтрувального паперу). Кровотік в сонних артеріях контролювали до і протягом 30 хв після застосування розчину хлориду заліза для оцінки індукції артеріального тромбу. В кінці періоду спостереження у всіх тварин брали кров для підготовки плазми (при необхідності для аналізу на анти-фактор Іа, анти-фактор Ха і TFPI), а частина сонної артерії, що містить тромб, перетискали і фіксували в 10% НБФ для гістопатології (при необхідності).</p> <p>Це дослідження продемонструвало антитромботичну активність Techdow еноксапарину та Клексан® у моделі мишей, викликаних хлоридом заліза. В умовах цього дослідження не було значущих відмінностей у пригніченні тромбозу при порівнянні Techdow еноксапарину та Клексан®.</p>
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Результати статистичного аналізу продемонстрували, що немає суттєвої різниці між групою 3 зразків Легонокс (партія No: 2SA03, 2SA36, 2LA95A, Sanofi-aventis) та групою 4 зразків Techdow (No партії: 4011CC120404, 4011CB120503, 4011CC120601, 4011CC120602, Techdow) при чотирьох рівнях концентрації (0,3 МО / мл, 0,9 МО / мл, 1,5 МО / мл і 2,1 МО / мл) на згортання крові, протестованому за допомогою аналізу HEPTEST in vitro.</p>
2) всмоктування	<p>Фармакокінетичні випробування проводились із застосуванням препарату 100 мг / мл. Максимальна активність антифактора Ха та антитромбіну (антифактор Іа) відбувається через 3-5 годин після ін'єкції еноксапарину. Середній пік активності антифактора Ха становив 0,16 МО / мл (1,58 мкг / мл) та 0,38 МО / мл (3,83 мкг / мл) після 20 мг та 40 мг клінічно випробуваних доз введених підшкірно відповідно. Середня (n = 46) пікова активність антифактора Ха становила 1,1 МО / мл у рівноважному стані у пацієнтів з нестабільною стенокардією, які отримували 1 мг / кг підшкірно кожні 12 годин протягом 14 днів. Середня абсолютна біодоступність еноксапарину після 1,5 мг / кг при введенні підшкірно на основі активності антифактора Ха становить приблизно 100% у здорових суб'єктів.</p> <p>Болюсне введення 30 мг внутрішньовенно, відразу за яким вводили дозу 1 мг / кг підшкірно кожні 12 годин, забезпечувало початкові пікові рівні антифактора Ха 1,16 МО / мл (n = 16) та середню експозицію, що відповідала 84% рівнів стабільного стану. Стабільний стан досягається на другий день лікування.</p> <p>Фармакокінетика еноксапарину виявляється лінійною у рекомендованих діапазонах дозування. Після багаторазового підшкірного введення 40 мг 1 раз на добу та 1,5 мг / кг 1 раз на</p>

	<p>добу у здорових добровольців стійкий стан досягається на 2 день із середнім коефіцієнтом експозиції приблизно на 15% вищим, ніж після одноразового прийому. Рівень активності еноксапарину в стійкому стані добре прогнозується фармакокінетикою в одній дозі. Після багаторазового підшкірного введення 1 мг / кг двічі на добу, стійкий стан досягається з 4-го дня із середньою експозицією приблизно на 65% вищою, ніж після одноразового прийому, а середні пікові та мінімальні рівні приблизно 1,2 та 0,52 МО / мл відповідно. На основі фармакокінетики еноксапарину натрію очікується, що ця різниця в рівноважному стані знаходиться в межах терапевтичного діапазону.</p>
3) розподіл	Об'єм розподілу активності антифактора Ха становить близько 4,3 л.
4) метаболізм	Еноксапарин натрію в основному метаболізується в печінці шляхом десульфації та / або деполімеризації до низькомолекулярних видів з значно зниженою біологічною активністю. Нирковий кліренс активних фрагментів становить близько 10% від введеної дози, а загальна ниркова екскреція активних і неактивних фрагментів-40% від дози.
5) виведення	<p>Після внутрішньовенного введення загальний кліренс еноксапарину в організмі становить 26 мл / хв. Після внутрішньовенного введення еноксапарину, з гамма-випромінювачем, за 24 години в сечі було виявлено ^{99m}Tc, 40% радіоактивності та 8-20% активності анти-фактора Ха. Період напіввиведення на основі активності анти-фактора Ха становив 4,5 години після одноразової дози підшкірно і приблизно 7 годин після багаторазового введення. Значна анти-фактор Ха активність зберігається у плазмі приблизно 12 годин після введення дози 40 мг підшкірно один раз на день.</p> <p>Після підшкірного введення С видимий кліренс (CL / F) еноксапарину становить приблизно 15 мл / хв.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не спостерігалось фармакокінетичної взаємодії між еноксапарином та тромболітиками при одночасному застосуванні.
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Особливі групи населення</p> <p>Стать: Очевидний кліренс та A_{max}, отримані на основі значень антифактора Ха після одноразового підшкірного введення (40 мг та 60 мг), були трохи вищими у чоловіків, ніж у жінок. Джерело гендерної різниці за цими параметрами остаточно не визначено; однак вага тіла може бути фактором, що сприяє цьому.</p> <p>Геріатричний: Очевидний кліренс та A_{max}, отримані з показників антифактора Ха після одноразового та багаторазового підшкірного введення у геріатричних суб'єктів, були близькими до тих, що спостерігались у молодих суб'єктів. Після підшкірного введення 40 мг еноксапарину один раз на добу, середня площа на 10-й день під кривою активності анти-</p>

	<p>фактора Ха проти кривої часу (AUC) приблизно на 15% перевищувала середнє значення AUC 1-го дня.</p> <p>З боку нирок: спостерігається лінійна залежність між кліренсом плазми крові проти фактору Ха та кліренсом креатиніну в рівноважному стані, що свідчить про зменшення кліренсу еноксапарину натрію у пацієнтів із зниженою функцією нирок. Експозиція антифактора Ха, представлена AUC, у рівноважному стані незначно збільшується при помірному (кліренс креатиніну 50–80 мл / хв) та помірному (кліренс креатиніну 30–50 мл / хв) порушенні функції нирок після повторних підшкірних введення 40 мг один раз на добу дози. У пацієнтів з важкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл / хв) AUC у рівноважному стані значно збільшується в середньому на 65% після повторних підшкірних доз 40 мг один раз на добу.</p> <p>Гемодіаліз: В одному дослідженні швидкість виведення виявилася подібною, але AUC була вдвічі вищою, ніж контрольна популяція, після одноразової внутрішньовенної дози 0,25 або 0,5 мг / кг.</p> <p>Печінкова недостатність: Дослідження еноксапарину у пацієнтів з печінковою недостатністю не проводились, і вплив печінкової недостатності на вплив еноксапарину невідомий.</p> <p>Вага: Після багаторазового підшкірного введення 1,5 мг / кг один раз на добу середня AUC активності антифактора Ха незначно вища при рівноважному стані у здорових добровольців із ожирінням (ІМТ 30–48 кг / м²) порівняно з суб'єктами контролю, які не страждають ожирінням, тоді як Амакс не збільшується.</p> <p>Коли вводили дозу, відрегульовану з урахуванням ваги, після одноразової підшкірної дози 40 мг було встановлено, що вплив антифактора Ха на 52% вище у жінок із низькою вагою (<45 кг) та на 27% у чоловіків з низькою вагою (<57 кг) у порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою.</p>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Одноразова підшкірна доза 46,4 мг / кг еноксапарину була летальною для щурів. Симптомами гострої токсичності були атаксія, зниження моторики, задишка, ціаноз та кома.
2) токсичність у разі повторних введеннь	<p><u>7-ми денне дослідження токсичності</u></p> <p>Дослідження було проведено <i>in vivo</i> на щурах обох статей. Еноксапарин натрію вводили підшкірно в дозах 0, 3, 10, 30 та 50 мг/кг, протягом 7 днів.</p> <p>Усі тварини вижили до запланованої евтаназії. Після 3 днів введення не було виявлено жодних впливів препарату на смертність, масу тіла чи зміни маси тіла, споживання їжі, гематологічні та параметри згортання, а також вагу органів у тварин, які отримували дози 3, 10 або 30 мг/кг . Введення</p>

Еноксапарин натрію у дозах до 50 мг/кг протягом 7 днів не впливало, на смертність, масу тіла або зміни маси тіла, споживання їжі або вагу органів.

У всіх самиць (але не самців) після введення 50 мг/кг спостерігали травму в місці ін'єкції у вигляді червоного драглистого матеріалу в дорсальній ділянці та набряк у місці ін'єкції у тварин обох статей. Багаторазове введення препарату впливало на показники гематології у тварин обох статей у цій дозі. Зафіксовано зниження середнього рівня еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту, а також збільшення середнього абсолютного числа ретикулоцитів та ширини розподілу еритроцитів у обох статей. Також спостерігалось збільшення середнього об'єму клітин та середнього корпускулярного гемоглобіну у самиць. Мікроскопічно зафіксовано збільшення частоти анізоцитозу, поліхромазії та макроцитозу еритроцитів у тварин обох статей. Гематологічні зміни узгоджувались з ознаками регенеративної анемії в результаті крововтрати або гемолізу. Підвищення фібриногену у тварин носило легкий або помірний характер. Ці спостереження підтверджують висновок про те, що 30 мг/кг є максимально переносимим рівнем дози для еноксапарину натрію.

28-ми денне дослідження токсикокінетики

Дослідження було проведено *in vivo* на щурах. Еноксапарин Techdow вводили підшкірно у дозах 3, 10, 30 мг/кг, препарат порівняння Клексан® — в дозі 30 мг/кг, протягом 28 днів. Середні концентрації еноксапарину у плазмі крові на 1-й та 28-й день після щоденного підшкірного введення ін'єкцій натрію еноксапарину або Клексану® щурам досягали максимальних концентрацій протягом 1 години після введення, що свідчить про швидке всмоктування. Концентрації еноксапарину знижувались відносно часу. Очевидний кінцевий період напіввиведення еноксапарину оцінювали тільки в 1 перший день, в групі еноксапарину 30 мг/кг, період напіввиведення становив 1,9 годин, ці дані слід розглядати як попередні. Максимальна концентрація та площа під кривою, були рівнозначними для тварин обох статей у кожній групі в кожен день вимірювання.

Результати показника площі під кривою на 1-й та 28-й день свідчать про відсутність вироблення нейтралізуючих анти-еноксапаринових антитіл під час щоденного підшкірного введення всіх доз еноксапарину натрію протягом 28 днів.

Максимальна концентрація та площа під кривою для еноксапарину в плазмі крові після ін'єкції натрію еноксапарину натрію були порівнянні з цими ж показниками, отриманими після введення Клексану® у цих самих дозах, отримані результати вказували на те, що обидва препарати мають подібну системну експозицію.

3) генотоксичність:
in vitro

Еноксапарин не був мутагенним у тестах *in vitro*, включаючи тест Еймса, тест мутації клітин лімфоми миші та тест

	хромосомних аберацій лімфоцитів людини та тест хромосомних аберацій кісткового мозку in vivo.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Довгострокових досліджень на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу еноксапарину не проводилось.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Встановлено, що еноксапарин не впливає на фертильність та репродуктивну здатність самців і самок щурів при дозах до 20 мг / кг / день або 141 мг / м ² / день.
ембріотоксичність	Тератологічні дослідження проводили на вагітних щурах та кроликах у дозах еноксапарину до 30 мг / кг / добу, що відповідає 211 мг / м ² / добу та 410 мг / м ² / добу у щурів та кроликів відповідно. Не було жодних доказів тератогенних ефектів чи фетотоксичності через еноксапарин.
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Еноксапарин має дані про безпеку та ефективність, що підтверджує його застосування при численних травмах та в нейрохірургії. Препарат еноксапарину натрію був вперше розроблений Рона-Пуленком Рорером (нині - Санофі-Авентіс) під торговою маркою Lovenox або Slexane.</p> <p>Поданий нами на державну реєстрацію до ДЕЦ препарат Нардін® (Nardin®) є лікарським засобом з продукції in bulk для пакування фірми ТОВ "Юрія-Фарм" із форми in bulk фірми-виробника Шенджен Текдоу Фармасьютікал Ко., Лтд, Китай. Продукція in bulk препарат НОВОПАРИН®, розчин для ін'єкцій по 100 мг/мл (далі по тексту еноксапарин Techdow) зареєстрована в країні-виробника Китаї, Євросоюзі (за централізованою процедурою під назвою Inhixa реєстраційний номер EU/1/16/1132 від 15.09.2016) та в Україні (РП №</p>

UA/18243/01/01 затверджене наказом МОЗ № 1843 від 11.08.2020). Також **НОВОПАРИН®**, розчин для ін'єкцій по 100 мг/мл у вигляді готової форми зареєстрований в Україні з 2008 року РП № UA/9061/01/01.

Результати порівняльного фармакодинамічного та токсикокінетичного дослідження, встановили, що препарат еноксапарин Techdow за параметрами пригнічення тромбозу не поступається препарату порівняння Клексан, а також має подібну систему експозицію. Дослідження *in vitro* продемонстрували відсутність різниці між препаратом порівняння Ловенокс та еноксапарин Techdow за часом згортання, перевіреного за допомогою аналізу HEPTEST. 7-ми денне введення еноксипарину натрію у дозах, які перевищують 30 мг/кг викликало гематологічні зміни у дослідних тварин і підвищення фібрिनотену, це свідчить про те, що ця доза є максимально переносимою.

28-ми денне дослідження токсикокінетики продемонструвало швидке всмоктування. Результати показника площі під кривою на 1-й та 28-й день свідчать про відсутність вироблення нейтралізуючих анти-еноксапаринових антитіл під час щоденного підшкірного введення всіх доз еноксапарину натрію протягом 28 днів.

Максимальна концентрація та площа під кривою для еноксапарину в плазмі крові після ін'єкції натрію еноксапарину натрію у порівнянні з цими ж показниками після введення Клексану® у цих самих дозах, отримані результати вказували на те, що обидва препарати мають подібну системну експозицію.

Згідно з багатьма опублікованими науковими літературними даними, завдяки багаторічному застосуванню його у всьому світі було доведено, що еноксапарин натрій має вищу клінічну ефективність порівняно з нефракціонованим гепарином і має незначну токсичність.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Морозовська Н.М.

Представник з реєстрації ТОВ «Юрія-Фарм», Україна

(П. І. Б.)

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)	Нардін® , Nardin® розчин для ін'єкцій, 100мг/1мл по 0,2 мл, або по 0,4 мл або по 0,6 мл, або по 0,8 мл, або по 1,0 мл у попередньо наповнених шприцах
2. Заявник	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна
3. Виробник	ТОВ "Юрія-Фарм" (пакування із форми in bulk Шенджен Текдоу Фармасьютикал Ко., Лтд, Китай)
4. Проведені дослідження:	▶ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ПРОДУКЦІЇ IN BULK Препарат Нардін® (Nardin®), який подається на державну реєстрацію до ДЕЦ є лікарським засобом з продукції in bulk для пакування фірми ТОВ "Юрія-Фарм" із форми in bulk фірми-виробника Шенджен Текдоу Фармасьютикал Ко., Лтд, Китай . Продукція in bulk препарат НОВОПАРИН® , розчин для ін'єкцій по 100 мг/мл зареєстрована в країні-виробника Китаї, Євросоюзі (за централізованою процедурою під назвою Inhixa реєстраційний номер EU/1/16/1132 від 15.09.2016) та в Україні (РП № UA/18243/01/01 затверджене наказом МОЗ № 1843 від 11.08.2020). Також НОВОПАРИН® , розчин для ін'єкцій по 100 мг/мл у вигляді готової форми зареєстрований в Україні з 2008 року РП № UA/9061/01/01.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Повна назва клінічного випробування: Рандомізоване, відкрите, однодозове, 2-перехресне порівняльне дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки з двома періодами біосиміляра Еноксапарину натрію 40 мг (Новопарин®) з

	<p>референтним лікарським засобом Клексан® у здорових добровольців (підшкірне введення).</p> <p>Код дослідження: No EudraCT: 2013-002864-21 Код протоколу спонсора №: SPh / 01/2013 КВІНТА (Quinta) Дослідження №.: 411/13</p>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	3 жовтня 2013 р. (Інформована згода, підписана першим суб'єктом) до 24 жовтня 2013 р. (Кінець подальших заходів)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Чеська Республіка
9. Кількість досліджуваних	запланована: 20 фактична: 20
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета клінічного випробування:</p> <p>Оцінити властивості ФК / ФД та дослідити біоеквівалентність досліджуваного та референтного препаратів, а також порівняти безпеку та переносимість їх складу.</p> <p>Вторинні цілі клінічного випробування: Не застосовується</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, лабораторно-сліпе, одноцентрове, одноразове, 2-перехресне дослідження ФК / ФД в умовах натщесердце. Дослідження складалося з двох періодів лікування з періодом виведення препарату з організму - 8 днів. Суб'єкти були рандомізовані за послідовністю лікування.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1) Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років європеїдної раси. Некурячі або колишні курці (принаймні за 6 місяців до введення дози). 2) Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг / м² включно. 3) Суб'єкт доступний протягом усього періоду випробування та надав письмову інформовану згоду. 4) Фізичний огляд без істотних відхилень. 5) Життєво важливі ознаки та ЕКГ без значних відхилень. 6) Усі результати лабораторного скринінгу в межах норми або оцінюються як незначущі лікарем-клінічним слідчим.

	<p>7) Дозволялося застосування протизаплідних заходів протягом усього періоду дослідження у суб'єктів.</p> <p>8) громадяни Чехії.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваний препарат: еноксапарину натрію 40 мг (Новопарин®)</p> <p>Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція</p> <p>Сила дії: 10000 МО / мл</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Препарат порівняння: Клексан®</p> <p>Доза: одноразова доза 40 мг Клексану® (1 підшкірна ін'єкція)</p> <p>Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція</p> <p>Сила дії: 10000 МО / мл</p>
15. Супутня терапія	<p>Згідно з протоколом дослідження, будь-які лікарські засоби, що відпускаються за рецептом, не дозволялися за 28 днів до першого дозування. Безрецептурні лікарські засоби, вітаміни або рослинні препарати не дозволялися за 2 тижні до першого дозування (до закінчення 24 годин останнього прийому). Ці обмеження застосовувались до кожного періоду дослідження.</p> <p>Усі суб'єкти дотримувались цієї заборони.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоеквівалентність досліджуваного та референтного продуктів оцінювали на основі 90% довірчих інтервалів для логарифмічно перетворених AUC (0-t) та Amax параметрів активності еноксапарину анти-Ха та анти-Па як основні параметри. Відповідно до протоколу дослідження застосовували стандартний діапазон прийнятності біоеквівалентності від 80,00% до 125,00%. Такий підхід узгоджується з проектом Керівництва щодо еноксапарину натрію, виданим ФДА.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовується
18. Статистичні методи	<p>Оцінка даних проводилась за допомогою перевіреної процедури обчислення в програмному забезпеченні SAS® (версія 9 .2 або новіша) для Windows. Таблиці та графіки описової статистики були підготовлені за допомогою MS Excel.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать, вік, вага, зріст, ІМТ, курець (Так / Ні)
20. Результати ефективності	<p>Відповідно до протоколу дослідження, для оцінки біоеквівалентності використовувались параметри AUC (0-t) та Amax для активності анти-Ха та анти-Па. Результати підтверджують, що 90% довірчих інтервалів для співвідношення середнього геометричного, розрахованого методом найменших квадратів оцінених параметрів досліджуваного та</p>

	референтного препаратів знаходились у межах прийняття біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%.
21. Результати безпеки	Загалом, клінічну частину дослідження було завершено без будь-яких симптомів, що відносяться до випробовуваних препаратів. Загалом, збір зразків крові був успішно завершений відповідно до дизайну протоколу. Моніторинг безпеки був завершений відповідно до протоколу дослідження. Лабораторні показники знаходились у межах контрольного діапазону або незначно змінювались, і жодне значення виходу з дослідження не вважалося безпосередньо пов'язаним із препаратом. І (Новопарин®) Еноксапарин натрію 40 мг , і Клексан® добре переносились у здорових добровольців у вигляді одноразової дози, яку вводили натще. Протягом усього курсу дослідження не спостерігалось незначних або серйозних побічних реакцій на прийом препаратів.
22. Висновок (заклучення)	У цьому дослідженні підтверджена біоеквівалентність між досліджуваним препаратом (Новопарин®-еноксапарину натрію 40 мг / 0,4 мл, розчин для ін'єкцій) та референтним препаратом (Клексан®, 40 мг / 0,4 мл, розчин для ін'єкцій, Sanofi-Aventis France).

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Довгань Я.Ю.

Представник з реєстрації ТОВ «Юрія-Фарм», Україна
(П. І. Б.)

