

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):	Едоксакорд				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або <u>планується реєстрація</u>	Генеричний лікарський засіб				
2) проведені дослідження	о	так	+	ні	якщо ні, обґрунтувати згідно до п. 1.4 розділу III наказу МОЗ від 26.08.2005 № 426 (зі змінами) у модулях 4 та 5 для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань
2. Фармакологія:					
1) первинна фармакодинаміка	не надається				
2) вторинна фармакодинаміка	не надається				
3) фармакологія безпеки	не надається				
4) фармакодинамічні взаємодії	не надається				
3. Фармакокінетика:					
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	не надається				
2) всмоктування	не надається				
3) розподіл	не надається				
4) метаболізм	не надається				
5) виведення	не надається				
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	не надається				
7) інші фармакокінетичні дослідження	не надається				
4. Токсикологія:					

1) токсичність у разі одноразового введення	не надається
2) токсичність у разі повторних введень	не надається
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	не надається
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	не надається
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	не надається
додаткові дослідження	не надається
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	не надається
ембріотоксичність	не надається
пренатальна і постнатальна токсичність	не надається
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	не надається
6) місцева переносимість	не надається
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	не надається
імунотоксичність	не надається
дослідження механізмів дії	не надається
лікарська залежність	не надається
токсичність метаболітів	не надається
токсичність домішок	не надається
інше	не надається
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	не надається
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	(підпис) <u>Коляда В.В.</u> (П. І. Б.)



Додаток 30  
234

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)	Едоксакорд				
2. Заявник	АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»				
3. Виробник	АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»				
4. Проведені дослідження:	+	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або <u>планується реєстрація</u>	Генеричний лікарський засіб				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	«Клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів Едоксабан-КВ*, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 60 мг, виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна та Ліксіана, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 60 мг, виробництва «Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ», Німеччина в умовах одноразового перорального прийому здоровими добровольцями»				
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності				
7. Період проведення клінічного випробування	10.02.2021-26.05.2021 р.р.				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Україна				
9. Кількість досліджуваних	40 здорових добровольців				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка біоеквівалентності препаратів Едоксабан-КВ*, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна та Ліксіана, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, виробництва «Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ», Німеччина шляхом порівняльного вивчення фармакокінетичних параметрів при одноразовому прийомі здоровими добровольцями натще разової дози кожного з порівнюваних препаратів				

11. Дизайн клінічного випробування	Порівняльне, рандомізоване, перехресне, з чотирма періодами і двома послідовностями, випробування з оцінки біоеквівалентності порівнюваних препаратів при одноразовому прийомі здоровими добровольцями натще разової дози кожного з препаратів, з «осліпленням» аналітичного етапу випробування і статистичною обробкою результатів.
12. Основні критерії включення	<b>Критерії включення</b> 1. Здорові добровольці чоловіки і жінки європейської раси у віці 18-55 років (включно). 2. Надання письмової інформованої згоди добровольцем на участь в клінічному випробуванні до початку будь-яких процедур скринінгу. 3. Здатність добровольця, на думку Дослідника, слідувати всім вимогам протоколу випробування, тобто здатність добровольця до адекватної співпраці. 4. Індекс маси тіла знаходиться в нормальних межах ( $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ і $\leq 30,0 \text{ кг/м}^2$ ). 5. Особи, які не мають гострих і хронічних захворювань серцево-судинної системи, нейроендокринної системи, нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, дихальної системи. 6. Результати фізикального, інструментального та лабораторного обстеження добровольців в межах норми або відхилення розцінені Дослідником як клінічно незначущі. Активованій частковий тромбoplastиновий час та протромбіновий час в межах нормальних значень. 7. Результати флюорографії або рентгенографії в межах норми (дослідження має бути проведено не більш ніж за 10 місяців до дня рандомізації). 8. Згода використовувати медично підтверджені бар'єрні методи контрацепції протягом усього періоду випробування. 9. Доброволець не палить. 10. Зобов'язання з боку добровольця дотримуватись загальних обмежень в дієті протягом усього випробування.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Едоксабан-КВ*, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 60 мг, виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ліксіана, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, виробництва «Даїчі Санкіо Юроуп ГмбХ», Німеччина

15. Супутня терапія	відсутня
16. Критерії оцінки ефективності	<p style="text-align: right;">236</p> <p>Для оцінки біоеквівалентності використовується метод, що базується на 90% довірчому інтервалі для відношення середніх геометричних значень аналізованих ФК-параметрів (<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math>) для тестованого та референтного препаратів.</p> <p>ФК-параметр <math>AUC_{0-\infty}</math> є допоміжним та для прийняття рішення щодо біоеквівалентності не використовується, а служить лише для підтвердження порівнянності ФК-параметрів досліджуваних лікарських засобів.</p> <p>Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчі інтервали для ФК-параметрів <math>AUC_{0-t}</math> і <math>C_{max}</math> для відношень середніх геометричних значень тестованого та референтного препаратів знаходяться в межах 0,8000–1,2500 (80,00%–125,00%).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Показниками безпеки є: будь-які ПР / ПЯ, зареєстровані в процесі випробування (дані фізикального огляду та вимірювання життєво-важливих показників (АТ, ЧП і температури тіла) в процесі випробування, дані ЕКГ, результати лабораторного аналізу крові).</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз ФК-даних був проведений відповідно до принципів, викладених в Керівництвах ЕМА [5] і FDA [11] і методичних рекомендаціях ДЕЦ МОЗ України [9, 10].</p> <p>Розраховані показники описової статистики (середнє арифметичне значення, стандартне відхилення, медіану, коефіцієнт варіації) результатів кількісного визначення едоксабану в плазмі крові здорових добровольців, які повністю пройшли КВ (завершили повну схему відбору проб крові у всіх періодах КВ).</p> <p>Всі процедури математичної обробки фармакокінетичних даних виконані з використанням програм Excel (Microsoft, США) і Phoenix WinNonlin (Certara, L.P., США).</p> <p>Побудовані графіки залежності концентрації від часу для кожного добровольця у вихідних одиницях (суміщені для обох препаратів на одній координатній площині) і за напівлогарифмічною шкалою, а також графіки залежності середніх значень концентрації від часу для обох препаратів у вихідних одиницях і за напівлогарифмічною шкалою.</p> <p>На підставі експериментальних даних встановлено показники <math>C_{max}</math> і <math>T_{max}</math> едоксабану</p>

	<p>для кожного здорового добровольця. За значення <math>C_{max}</math> приймалося перше (за часом) найбільше значення концентрації препарату в крові. Значенням <math>T_{max}</math> приймався час досягнення <math>C_{max}</math>.</p> <p>Розраховані межі 90% довірчого інтервалу для середньгеометричних відносин тестованого препарату до референтного для показників <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> і <math>AUC_{0-\infty}</math>.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові добровольці чоловіки і жінки європеїдної раси у віці 18-55 років (включно)</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Для едоксабану 90% довірчий інтервал для відношення середньгеометричних значень ФК-параметрів склав:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>C_{max}</math> тестованого препарату до референтного мав межі 91,77% – 116,21%, що відповідає критерію біоеквівалентності в 80,00% – 125,00%</li> <li>- <math>AUC_{0-t}</math> тестованого препарату до референтного мав межі 98,76% – 110,93%, що відповідає критерію біоеквівалентності в 80,00% – 125,00%.</li> </ul> <p>Середні значення додаткових ФК-параметрів едоксабану для препаратів Едоксабан-КВ* та Ліксіана також мають близькі значення.</p> <p>Грунтуючись на результатах аналізу <math>C_{max}</math> і <math>AUC_{0-t}</math> едоксабану можна зробити висновок, що препарат Едоксабан-КВ*, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна, біоеквівалентний інноваційному препарату Ліксіана, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, виробництва «Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ», Німеччина.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>В даному дослідженні зареєстровано 4 випадки ПР/ПЯ у 4 добровольців.</p> <p>Зареєстровані 4 випадки ПР (посилення менструальної кровотечі, головний біль) класифіковані як передбачені, несерйозні, легкого ступеню тяжкості, зв'язок з прийомом лікарського засобу класифікований як ймовірний. Зареєстровані випадки ПР не потребували застосування медикаментозної терапії. Розрішення всіх випадків ПР – одужання без наслідків. Зареєстровані випадки ПР спостерігались після прийому тестованого і референтного препаратів (1 - після тестованого, 3 - після референтного).</p> <p>З усіх зареєстрованих випадків ПР/ПЯ після прийому препаратів дослідження головний біль</p>

склав 75,0% та посилення менструальної кровотечі 25,0%.  
 2 добровольці завершили участь в дослідженні передчасно за власним бажанням.  
 Аналіз результатів обстеження 40 здорових добровольців, що прийняли в дослідженні препарат едоксабану, свідчить про порівняльну переносимість одноразового застосування натще, лікарських засобів Едоксабан-КВ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна та Ліксіана, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, виробництва «Даїчі Санкіо Юроуп ГмбХ», Німеччина.

22. Висновок (заклучення)

Аналіз результатів дослідження, свідчить про біоеквівалентність і порівняльну переносимість лікарських засобів Едоксабан-КВ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, виробництва АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна та Ліксіана, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг, виробництва «Даїчі Санкіо Юроуп ГмбХ», Німеччина.

\*- до реєстрації заявлено торгову назву Едоксакорд

Заявник  
 (власник  
 реєстраційного  
 посвідчення)



(підпис)  
 Коляда В.В.  
 (П. І. Б.)