


## ЗВІТ про доклінічні дослідження

|  |  |
|--|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення): | Елюкса, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2,5 мг та 5 мг<br>(апіксабан)  |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація       | Генеричний лікарський засіб  |
| 2) проведені дослідження   | <p><input type="checkbox"/> так    <input checked="" type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Лікарський засіб Елюкса, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 5 мг, виробництва АТ «Фармак», Україна, розроблявся як генеричний лікарський засіб до референтного препарату Еліквіс<sup>®</sup>, 5 мг, таблетки, вкриті оболонкою, виробництва «Брістол Майерс Сквібб С.р.л / Пфайзер, Ірландія.</p> <p>Відповідно до статті 10 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та «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» (в діючій редакції) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань для генеричних препаратів, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного досьє.</p> |
| 2. Фармакологія:   | Доклінічні дослідження не проводились  |
| 1) первинна фармакодинаміка  |  |
| 2) вторинна фармакодинаміка  |  |
| 3) фармакологія безпеки  |  |
| 4) фармакодинамічні взаємодії  |  |
| 3. Фармакокінетика:  |  |
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації                              | Доклінічні дослідження не проводились  |
| 2) всмоктування  |  |

|  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| 3) розподіл  |                                       |
| 4) метаболізм  |                                       |
| 5) виведення   |                                       |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)                             |                                       |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження                                   |                                       |
| 4. Токсикологія:   |                                       |
| 1) токсичність у разі одноразового введення                            | Доклінічні дослідження не проводились |
| 2) токсичність у разі повторних введень                                |                                       |
| 3) генотоксичність: in vitro   |                                       |
| in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)                 |                                       |
| 4) канцерогенність:  |                                       |
| довгострокові дослідження  |                                       |
| короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості       |                                       |
| додаткові дослідження  |                                       |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: |                                       |
| вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток                  |                                       |
| ембріотоксичність  |                                       |
| пренатальна і постнатальна токсичність                                 |                                       |
| дослідження, при яких препарат уводиться потомству                     |                                       |

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| (нестатевозрілим тваринам)<br>та/або оцінюється віддалена дія |                                       |
| 6) місцева переносимість                                      | Доклінічні дослідження не проводились |
| 7) додаткові дослідження<br>токсичності:                      | Доклінічні дослідження не проводились |
| антигенність (утворення антитіл)                              |                                       |
| імунотоксичність  |                                       |
| дослідження механізмів дії                                    |                                       |
| лікарська залежність  |                                       |
| токсичність метаболітів                                       |                                       |
| токсичність домішок   |                                       |
| інше  |                                       |
| 5. Висновки щодо доклінічного<br>вивчення                     | Доклінічні дослідження не проводились |

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

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

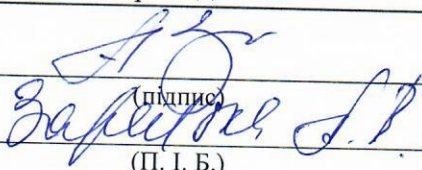


**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

|   |   |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | Елюкса, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2,5 мг  |
| 2. Заявник  | АТ «Фармак»   |
| 3. Виробник   | АТ «Фармак»   |
| 4. Проведені дослідження:   | <p>так    ні <input checked="" type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати</p> <p>Відповідно до Настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» та CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** Guideline on the investigation of bioequivalence» «якщо на державну реєстрацію лікарського засобу подається кілька дозувань досліджуваного лікарського засобу, то залежно від пропорційності складу в різних дозуваннях та інших властивостей препарату, описаних нижче, може бути достатньо проведення дослідження біоеквівалентності тільки на одному або двох дозуваннях».</p> <p>Було проведено дослідження біоеквівалентності <i>in vivo</i> «Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Апіксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 5 мг (Спонсор: «Фармак Інтернешнл Холдінг ГмбХ», Австрія; виробник: АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Еліквіс, 5 мг, таблетки, вкриті оболонкою, (виробництва «Брістол Майерс Сквібб / Пфайзер ЕЕІГ», Ірландія) за участю здорових добровольців чоловічої та жіночої статі при одноразовому прийомі натщесерце», в ході якого була доведена еквівалентність лікарського засобу Елюкса, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 5 мг, референтному препарату.</p> <p>Елюкса, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2,5 мг мають:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- однаковий технологічний процес з ЛЗ Елюкса, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 5 мг;</li> <li>- якісний склад обох дозувань препарату є однаковим;</li> <li>- склад різних дозувань препарату кількісно пропорційний;</li> <li>- відповідні дані розчинення <i>in vitro</i> підтверджують відсутність необхідності проведення досліджень біоеквівалентності <i>in vivo</i> для дозування Елюкса, (Аріхабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 2,5 мг.</li> </ul> <p>Тому, від проведення дослідження біоеквівалентності на дозуванні 2,5 мг можна відмовитись.</p> |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація      | Генеричний лікарський засіб   |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований                             |   |

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| номер клінічного випробування   |                                     |
| 6. Фаза клінічного випробування   |                                     |
| 7. Період проведення клінічного випробування                                |                                     |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування                             |                                     |
| 9. Кількість досліджуваних  |                                     |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування                           |                                     |
| 11. Дизайн клінічного випробування  |                                     |
| 12. Основні критерії включення  |                                     |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії           |                                     |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії                |                                     |
| 15. Супутня терапія   |                                     |
| 16. Критерії оцінки ефективності  |                                     |
| 17. Критерії оцінки безпеки   |                                     |
| 18. Статистичні методи  |                                     |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) |                                     |
| 20. Результати ефективності   |                                     |
| 21. Результати безпеки  |                                     |
| 22. Висновок (заклучення)   | Клінічні дослідження не проводились |

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
 (підпис)  
 (П. І. Б.)



## ЗВІТ про клінічне випробування

|   |   |
|---|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | Елюкса, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг   |
| 2. Заявник  | АТ «Фармак»   |
| 3. Виробник   | АТ «Фармак»   |
| 4. Проведені дослідження:   | так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> 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 | Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Апіксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 5 мг (Спонсор: «Фармак Інтернешнл Холдінг ГмбХ», Австрія; виробник: АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Еліквіс, 5 мг, таблетки, вкриті оболонкою, (виробництва «Брістол Майерс Сквібб / Пфайзер ЕЕІГ», Ірландія) за участю здорових добровольців чоловічої та жіночої статі при одноразовому прийомі натщесерце.<br>Код клінічного випробування: FK/APXB-5/20 |
| 6. Фаза клінічного випробування   | I фаза  |
| 7. Період проведення клінічного випробування                                  | З 07.10.2020 року по 09.11.2020 року  |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування                               | Португалія – клінічний етап<br>Іспанія – аналітичний етап   |
| 9. Кількість досліджуваних  | Запланована: 28<br>Фактична: 24 включені в аналіз фармакокінетичних даних<br>28 включені в аналіз безпеки   |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування                             | Продемонструвати біоеквівалентність між досліджуваним та референтним препаратом.<br>Оцінити безпеку та переносимість досліджуваного препарату.  |
| 11. Дизайн клінічного випробування  | Одноцентрове, відкрите, з осліпленням аналітичного етапу дослідження, рандомізоване, з двома послідовностями та двома періодами, перехресне випробування з оцінки біоеквівалентності з одноразовим прийомом досліджуваного препарату натще  |
| 12. Основні критерії включення  | 1. Надана добровільно письмова інформована згода перед початком будь-яких процедур дослідження.<br>2. Здорові чоловіки та жінки, віком $\geq 18$ та $\leq 55$ років, включно, на день підписання інформованої згоди.  |



|  |   |
|--|---|
|  | <p>3. Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup>, включно, з масою тіла <math>\geq 60</math> кг (на день скринінгу).</p> <p>4. Суб'єкти з задовільним станом здоров'я, що визначається за результатами анамнезу, фізикального обстеження, оцінки життєвих показників (частота пульсу, систолічний та діастолічний артеріальний тиск та температура тіла) та ЕКГ у 12 відведеннях. Незначні відхилення за межі референтних значень будуть прийняті, якщо на думку Дослідника вони не є клінічно значущими.</p> <p>5. Немає клінічно значущих відхилень в результатах лабораторних тестах. Незначні відхилення за межі референтних значень будуть прийнятними, якщо на думку Дослідника вони не є клінічно значущими.</p> <p>6. Негативні результати тестів на антитіла вірусу імунодефіциту людини 1 та 2 (anti-HIV-1Ab та anti-HIV-2Ab), поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg) та антитіла до вірусу гепатиту С (anti-HCVAb).</p> <p>7. Некурці або колишні курці (людина, яка кинула палити чи вживати нікотинвмісні продукти щонайменше за 3 місяці до скринінгу).</p> <p>8. Готовність дотримуватись обмежень, які передбачає дослідження (наприклад, вживання алкоголю, дієта, фізичні вправи, контрацепція та вживання ліків).</p> <p>9. В дослідження будуть включатись жінки:</p> <p>а) без дітородного потенціалу;</p> <p>б) з дітородним потенціалом, які погодились застосовувати один із прийнятних методів контрацепції, принаймні за 28 днів до госпіталізації перед першим періодом дослідження і до закінчення дослідження.</p> <p>10. В дослідження будуть включатись безплідні чоловіки або чоловіки, які погоджуються утримуватись від гетеросексуальних стосунків або користуватись презервативом під час статевого акту, та чоловіки, які відмовляються бути донором сперми, починаючи з часу госпіталізації перед початком першого періоду дослідження і закінчуючи принаймні 1 місяцем після останнього введення досліджуваного препарату.</p> <p>Перед госпіталізацією до початку першого періоду дослідження проводиться діагностичний тест на SARS-CoV-2 з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення нуклеїнових кислот SARS-CoV-2. Суб'єкти можуть бути госпіталізовані лише якщо тест на SARS-CoV-2 негативний.</p> |
| <p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p> | <p>Апіксабан, 5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва АТ «Фармак», Україна<br/>1 таблетка містить апіксабану 5 мг.<br/>Таблетку приймали перорально, запиваючи 240 мл води.</p>   |
| <p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>      | <p>Еліквіс, 5 мг, таблетки, вкриті оболонкою, виробництва «Брістол Майерс Сквібб / Пфайзер ЕЕІГ», Ірландія.<br/>1 таблетка містить апіксабану 5 мг.<br/>Таблетку приймали перорально, запиваючи 240 мл води.</p>  |
| <p>15. Супутня терапія</p>   | <p>За 28 днів до госпіталізації перед першим періодом дослідження не дозволялося приймати ліки, що відпускаються за рецептом, аж до завершення дослідження, окрім випадків, коли на думку дослідника препарат не впливає на фармакокінетику досліджуваного препарату або безпеку для добровольця.</p> <p>За 14 днів до госпіталізації перед першим періодом дослідження і аж до завершення дослідження не дозволялося приймати безрецептурні препарати, вітаміни або рослинні препарати (включаючи звіробій), та</p>  |



|   | харчові добавки. Ці обмеження застосовувались протягом всього дослідження.<br>Під час дослідження заборонене застосування інших лікарських засобів, окрім досліджуваних, за винятком випадків, коли лікування є необхідним при ПЯ/ПР або для контрацепції.  |                    |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
|---|---|--------------------|------------|--|------------|-----------|----------------------|----------------|----------------|---------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------|-----------------|-----------------|--|-----------------|-----------------|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------------------------|---------------|---------------|----------------------------|---------------|---------------|
| 16. Критерії оцінки ефективності  | <u>Первинні фармакокінетичні параметри:</u><br>$C_{max}$ , $AUC_{(0-t)}$<br>$C_{max}$ : діапазон прийнятності 90% довірчого інтервалу для співвідношення геометричних середніх досліджуваного і референтного лікарських засобів повинен знаходитись в межах 80,00% - 125,00%.<br>$AUC_{(0-t)}$ : діапазон прийнятності 90% довірчого інтервалу для співвідношення геометричних середніх досліджуваного і референтного лікарських засобів, повинен знаходитись в межах 80,00% - 125,00%.   |                    |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
| 17. Критерії оцінки безпеки   | Безпеку оцінювали шляхом оцінки побічних явищ, ЕКГ, життєвих показників та клінічних лабораторних тестів.   |                    |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
| 18. Статистичні методи  | Визначення співвідношення геометричних середніх, розраховані методом найменших квадратів (GMR) та відповідний 90% довірчий інтервал (CI) для ln-логарифмічно перетворених значень первинних фармакокінетичних параметрів, ( $C_{max}$ та $AUC_{0-t}$ ), з використанням: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дисперсійного аналізу</li> <li>• Стандартної моделі ANOVA</li> <li>• Для оцінки безпеки: використовувались методи описової статистики на основі наявних даних.</li> </ul>   |                    |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | В групі були включені добровольці віком від 18 до 52 років. Середній вік добровольців склав $34 \pm 10$ років. Серед включених в клінічне дослідження добровольців було 11 чоловіків (45,8%) та 13 жінок (54,2%).   |                    |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
| 20. Результати ефективності   | Середньоарифметичні значення та коефіцієнти варіації (CV%) фармакокінетичних параметрів апіксабану після застосування досліджуваного та референтного лікарських засобів: <table border="1" data-bbox="459 1332 1353 1877"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th colspan="2">Test, n=24</th> </tr> <tr> <th>Test, n=24</th> <th>Ref, n=24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math><br/>(нг/мл)</td> <td>132.86 (28.7%)</td> <td>140.89 (19.8%)</td> </tr> <tr> <td><math>t_{max}</math> (h)</td> <td>4.50 (2.00 - 6.00)</td> <td>4.00 (1.00 - 5.00)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math><sup>#</sup><br/>(нг·г/мл)</td> <td>1324.14 (22.7%)</td> <td>1358.42 (20.9%)</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math><sup>#</sup><br/>(нг·г/мл)</td> <td>1390.32 (22.8%)</td> <td>1401.82 (21.9%)</td> </tr> <tr> <td>%<math>AUC_{extrap}</math> (%)<sup>#</sup></td> <td>3.27 (57.5%)</td> <td>2.93 (69.3%)</td> </tr> <tr> <td><math>\lambda z</math> (1/г)<sup>#</sup></td> <td>0.070 (32.0%)</td> <td>0.075 (33.3%)</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (г)<sup>#</sup></td> <td>10.73 (28.1%)</td> <td>10.27 (35.4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>n</i> – кількість суб'єктів<br/> <math>t_{max}</math> - значення є медіаною з діапазоном, зазначеним в дужках<br/> <sup>#</sup> - для <math>AUC_{0-\infty}</math>, %<math>AUC_{extrap}</math>, <math>\lambda z</math>, та <math>t_{1/2}</math>, n=22, для досліджуваного ЛЗ і n=23 для референтного ЛЗ</p> | Параметр           | Test, n=24 |  | Test, n=24 | Ref, n=24 | $C_{max}$<br>(нг/мл) | 132.86 (28.7%) | 140.89 (19.8%) | $t_{max}$ (h) | 4.50 (2.00 - 6.00) | 4.00 (1.00 - 5.00) | $AUC_{0-t}$ <sup>#</sup><br>(нг·г/мл) | 1324.14 (22.7%) | 1358.42 (20.9%) | $AUC_{0-\infty}$ <sup>#</sup><br>(нг·г/мл) | 1390.32 (22.8%) | 1401.82 (21.9%) | % $AUC_{extrap}$ (%) <sup>#</sup> | 3.27 (57.5%) | 2.93 (69.3%) | $\lambda z$ (1/г) <sup>#</sup> | 0.070 (32.0%) | 0.075 (33.3%) | $t_{1/2}$ (г) <sup>#</sup> | 10.73 (28.1%) | 10.27 (35.4%) |
| Параметр  | Test, n=24  |                    |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
|   | Test, n=24  | Ref, n=24          |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
| $C_{max}$<br>(нг/мл)  | 132.86 (28.7%)  | 140.89 (19.8%)     |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
| $t_{max}$ (h)   | 4.50 (2.00 - 6.00)  | 4.00 (1.00 - 5.00) |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
| $AUC_{0-t}$ <sup>#</sup><br>(нг·г/мл)                                       | 1324.14 (22.7%)   | 1358.42 (20.9%)    |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
| $AUC_{0-\infty}$ <sup>#</sup><br>(нг·г/мл)                                  | 1390.32 (22.8%)   | 1401.82 (21.9%)    |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
| % $AUC_{extrap}$ (%) <sup>#</sup>   | 3.27 (57.5%)  | 2.93 (69.3%)       |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
| $\lambda z$ (1/г) <sup>#</sup>  | 0.070 (32.0%)   | 0.075 (33.3%)      |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |
| $t_{1/2}$ (г) <sup>#</sup>  | 10.73 (28.1%)   | 10.27 (35.4%)      |            |  |            |           |                      |                |                |               |                    |                    |                                       |                 |                 |  |                 |                 |                                   |              |              |                                |               |               |                            |               |               |



Значення геометричних середніх, визначених за методом найменших квадратів, співвідношення геометричних середніх досліджуваного та референтного лікарських засобів та 90% ДІ для  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  та  $AUC_{0-\infty}$  за параметром група за складом були такими:

- Результати ANOVA за параметром група та складом для In-трансформованих  $C_{max}$  та  $AUC_{0-t}$ .

| Параметр         | Загальний ISCV, % | Геометричне середнє, визначене за методом найменших квадратів |         | T/Ref Спів-відношення геометричних середніх (%) | 90% CI         |
|------------------|-------------------|---|---------|---|----------------|
|                  |                   | Test  | Ref     |   |                |
| $C_{max}$        | 18.9              | 117.65  | 125.84  | 93.49   | 82.48 - 105.97 |
| $AUC_{0-t}$      | 13.1              | 1223.87   | 1227.36 | 99.72   | 91.41 - 108.77 |
| $AUC_{0-\infty}$ | 12.5              | 1277.30   | 1268.24 | 100.71  | 92.59 - 109.55 |

Значення геометричного середнього, визначеного за методом найменших квадратів наведене в нг/мл для  $C_{max}$  і нг.г/мл для AUC  
Загальний ISCV% - Загальний коефіцієнт міжсуб'єктної варіабельності

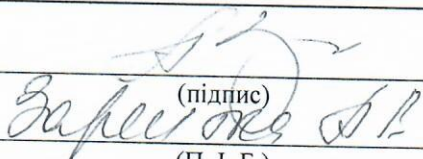
- Стандартні результати моделі ANOVA для In-трансформованого  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  та  $AUC_{0-\infty}$

| Параметр         | Загальний ISCV, % | Геометричне середнє, визначене за методом найменших квадратів |         | T/Ref Спів-відношення геометричних середніх (%) | 90% CI         |
|------------------|-------------------|---|---------|---|----------------|
|                  |                   | Test  | Ref     |   |                |
| $C_{max}$        | 18.1              | 127.63  | 137.65  | 92.73   | 84.85 - 101.34 |
| $AUC_{0-t}$      | 12.7              | 1292.07   | 1326.07 | 97.44   | 91.49 - 103.76 |
| $AUC_{0-\infty}$ | 12.2              | 1357.88   | 1369.60 | 99.14   | 93.09 - 105.59 |

Значення геометричного середнього, визначеного за методом найменших квадратів наведене в нг/мл для  $C_{max}$  і нг.г/мл для AUC  
Загальний ISCV% - Загальний коефіцієнт внутрішньосуб'єктної варіабельності

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <p>21. Результати безпеки</p>    | <p>Як досліджуваний, так і референтний лікарські засоби однаково добре переносилися у цьому дослідженні.<br/>       8 з 28 суб'єктів, які отримували лікарські засоби дослідження, загалом повідомили про 14 ПЯ, що розвинулися після початку лікування.<br/>       Серед 26 суб'єктів, які отримали досліджуваний лікарський засіб, 6 (23%) повідомили про 8 побічних явищ, що розвинулися після початку лікування, всі з яких вважалися пов'язаними з вживанням ЛЗ. Найбільш поширеним побічним явищем був «головний біль», про який повідомили 4 особи (15%).<br/>       Серед 26 суб'єктів, які отримали референтний лікарський засіб, 6 (23%) повідомили про 6 побічних явищ, що розвинулися після початку лікування, всі з яких вважалися пов'язаними з вживанням ЛЗ. Найбільш поширеними побічними явищами, що розвинулися після початку лікування були «головний біль» та «мігрень», про які повідомили 2 суб'єкти (8%).<br/>       Усі побічні явища, що розвинулися після початку лікування, мали легкий (10) або помірний (4) ступінь тяжкості.<br/>       Не спостерігалось жодних серйозних побічних явищ та припинення роботи через побічні явища.</p> |
| <p>22. Висновок (заключення)</p> | <p>Критерії, що використовувалися для оцінки біоеквівалентності між досліджуваним та референтним лікарськими засобами, були виконані: співвідношення геометричних середніх і 90% ДІ знаходились у діапазоні прийнятності від 80,00 до 125,00% для <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> та <math>AUC_{0-\infty}</math>.<br/>       Тому, досліджуваний препарат Апіксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 5 мг виробника АТ «Фармак», Україна, можна вважати біоеквівалентним до референтного препарату Еліквіс, 5 мг, таблетки, вкриті оболонкою, виробництва «Брістол Майерс Сквібб / Пфайзер ЕЕІГ».</p>   |

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

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