

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Дабіфор [®] , капсули тверді, 150 мг (Dabigatran etexilate)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	Това Фармасьютікал Юроп С.Л., Іспанія – контроль серії, випуск серії лікарського засобу, Фармадокс Хелскеа Лтд., Мальта – контроль серії, випуск серії лікарського засобу, Оман Фармасьютікал Продактс Компані ЛЛС, Оман – виробництво, пакування, контроль серії лікарського засобу
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома схемами лікування, двома послідовностями, чотирма періодами, з одноразовим прийомом, перехресне, повністю реплікативне, основне дослідження біоеквівалентності препарату Дабігатран етексилат мезилат, 150 мг, капсули, виробник Оман Фармасьютікал Продактс Ко. ЛЛС, та Прадакса [®] (Дабігатрану етексилат мезилат), 150 мг, капсули, виробник Берінгер Інгельхайм Інтернешінал ГмбХ, Німеччина, за участю здорових добровольців при застосуванні натщесерце після кількадечного попереднього лікування Пантопрозолем Пенса 40 мг гастрорезистентними таблетками Протокол №: CLCD-101-18
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	3 09.11.2018 року по 07.12.2018 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія

9. Кількість досліджуваних	Запланована: 40 Фактична: 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Продемонструвати біоеквівалентність Дабігатрану етексилату мезилату, 150 мг, капсули, виробництва Оман Фармасьютикал Продактс Ко. ЛІС до Прадакса® (Дабігатран етексилат мезилат), 150 мг, капсули, виробник Берінгер Інгельхайм Інтернешинал ГмбХ, Німеччина, за участю здорових добровольців при застосуванні натщесерце після кількадечного попереднього лікування Пантопразолом Пенса 40 мг гастрорезистентними таблетками.</p> <p>2. Проконтролювати небажані явища та переконатись в безпеці цих лікарських засобів для досліджуваних.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома курсами лікування, чотирма періодами, двома послідовностями, перехресне, повністю реплікативне, основне дослідження біоеквівалентності Дабігатрану етексилату мезилату, 150 мг, капсули, при застосуванні однократної дози натщесерце після кількадечного попереднього лікування Пантопразолом Пенса 40 мг, гастрорезистентними таблетками.
12. Основні критерії включення	<p>1. Здорові дорослі, віком від 18 до 55 років (включно).</p> <p>2. Вага не менша, ніж 50 кг для чоловіків та 45 кг для жінок.</p> <p>3. Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 кг/м² до 30,00 кг/м² (включно)</p> <p>4. Бажання надати інформовану згоду на участь у дослідженні.</p> <p>5. Відсутність хвороб або клінічно значущих відхилень протягом скринінгу, що підтверджується анамнезом, фізикальним обстеженням, оцінкою лабораторних показників та 12-провідною ЕКГ та рентгеном грудної клітки (пряма задня проекція).</p> <p>6. Доброволець, що не курить, а також, що не вживає тютюновмісних продуктів (визначається як особа, яка повністю припинила курити, щонайменше за 1 рік до скринінгу для цього дослідження).</p> <p>7. Відсутність маркерів захворювань на ВІЛ 1 та 2, гепатиту В та С та сифілісу.</p> <p>8. Суб'єкти з профілем коагуляції в межах верхньої границі норми та без порушень згортання крові.</p> <p>9. Суб'єкти зі значенням кліренсу креатиніну більше 50 мл/хв.</p> <p>10. Суб'єкти-чоловіки повинні використовувати два прийнятні методи контрацепції (наприклад, сперміцидний гель плюс презерватив) під час усього періоду дослідження до візиту завершення дослідження. Суб'єкт має утримуватись від батьківства дитини у наступні 2 тижні після останнього застосування лікарського засобу, або який зазнав вазектомії (вазектомія повинна бути здійснена раніше, аніж за 6 місяців до першого застосування лікарського засобу). Вимоги щодо використання засобів контрацепції будуть передані та задокументовані під час процесу отримання інформованої згоди. Суб'єктам та їхнім партнерам будуть рекомендувати застосовувати ефективні методи контрацепції до 2 тижнів після застосування останньої дози.</p> <p>11. Суб'єкти-жінки з дітородним потенціалом повинні використовувати два прийнятних методи контрацепції (наприклад, внутрішньоматковий контрацептив (ВМС) плюс презерватив, сперміцидний гель плюс презерватив, діафрагма плюс презерватив, тощо) з періоду скринінгу і впродовж тривалості всього дослідження та протягом 10 днів після його завершення. Вимоги щодо використання контрацептивів будуть передані та задокументовані під час процесу отримання інформованої згоди; (чи) жінки в постменопаузі протягом щонайменше 1 року або хірургічно стерильні</p>

	(тобто, перенесли двосторонню перев'язку труб, двосторонню оваріоектомію або гістеректомію). 12. Суб'єкт повинен вміти читати і писати.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Дабігатрану етексилату мезилату, капсули Діюча речовина: дабігатрану етексилат 1 капсула містить 150 мг дабігатрану етексилату у вигляді мезилату Перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Прадакса [®] , капсули Діюча речовина: дабігатрану етексилат 1 капсула містить 150 мг дабігатрану етексилату у вигляді мезилату Перорально
15. Супутня терапія	Суб'єкти приймали по одній таблетці Пантопразол Пенса, 40 мг, гастрорезистентна таблетка, двічі на день з інтервалом 12 годин за годину до прийому їжі в кожний період дослідження з Дня 1 до Дня 4; в День 5 вечірня доза Пантопразола приймалась за 10 хв до планового часу для запобігання впливу на фармакокінетику. Суб'єктам заборонялось застосування будь-яких лікарських засобів (безрецептурних лікарських засобів включно) протягом 14 днів, що передували дослідженню та протягом усіх періодів дослідження або під час періодів відмивання.
16. Критерії оцінки ефективності	Використовуючи профілі концентрації вільного і загального дабігатрану в плазмі та часі розраховувались наступні параметри: C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, K_{el} та $AUC\%$ екстрапольована (залишкова площа). Препарати вважались біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних LSM C_{max} та AUC_{0-t} знаходились в межах 80,00%–125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала контроль за небажаними явищами, періодичне фізикальне обстеження, контроль життєво важливих функцій і заповнення анкети самопочуття через заздалегідь визначені проміжки часу і коли це було доречно
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз для вільного та загального Дабігатрану проводився з використанням загальної лінійної змішаної моделі SAS [®] software (Версія 9.4.). Проводився аналіз варіацій (ANOVA) для ln-перетворених даних C_{max} та $AUC_{(0-t)}$ і оцінка послідовності, схеми лікування та періоду з 5% рівнем значущості. Здійснювався розрахунок співвідношення та 90% ДІ (два односторонніх тести Шуірмана) на основі середньоквадратичної похибки, отриманої з ANOVA, внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення, ISCV(%) референтного продукту, визначались межі прийнятності та геометричні LSM для C_{max} та $AUC_{(0-t)}$.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці, азіати обох статей, віком від 20 до 44 років, включно. Середній вік учасників дослідження склав 31.05 років. В дослідженні прийняли участь 31 чоловіків та 9 жінок.

20. Результати ефективності

Резюме щодо фармакокінетичних параметрів вільного Дабігатрану:

Параметр	Mean ± SD	
	Тест	Референт
C _{max} (нг/мл)	118.045 ± 60.7679	118.078 ± 61.1250
AUC _{0-t} (нг·г/мл)	1086.907 ± 546.2730	1091.041 ± 554.5494
AUC _{0-inf} (нг·г/мл)	1132.731 ± 598.8427	1122.774 ± 564.3846
*T _{max} (г)	2.25 (1.25, 4.52)	2.51 (1.50, 5.00)
K _{el} (л/г)	0.079 ± 0.0114	0.077 ± 0.0098
t _{1/2} (г)	9.001 ± 1.3323	9.145 ± 1.1668
AUC _{extrap} (%)	3.64 ± 5.017	3.32 ± 2.106

* середнє значення та значення діапазону, повідомлені для T_{max}

Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів, співвідношення досліджуваного (Т) [вільний Дабігатран] і референтного (R) лікарського засобу, тобто (T/R), ISCV (%), 90% довірчі інтервали та потужність (%) для ln-перетворених параметрів C_{max} та AUC_{0-t}

Параметр	Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів		T/R (%)	90% довірчі інтервали (%)		CV _{intra} (%)	Потужність (%)
	Тест	Референт		Нижній	Верхній		
Ln(C _{max}) (нг/мл)	100.5014	99.3717	100.14	90.16	113.45	46.00	72.13
Ln(AUC _(0-t)) (нг·г/мл)	935.5165	933.9467	100.17	89.89	111.63	43.14	76.50

Резюме щодо фармакокінетичних параметрів для загального Дабігатрану:

Параметр	Mean ± SD	
	Тест	Референт
C _{max} (нг/мл)	126.340 ± 63.5462	126.392 ± 64.4714
AUC _{0-t} (нг·г/мл)	1157.677 ± 552.1033	1172.736 ± 581.8595
AUC _{0-inf} (нг·г/мл)	1190.204 ± 565.1225	1207.108 ± 594.2569
*T _{max} (г)	2.25 (1.25, 4.52)	2.50 (1.50, 4.50)
K _{el} (л/г)	0.076 ± 0.0094	0.075 ± 0.0096
t _{1/2} (г)	9.234 ± 1.0941	9.447 ± 1.2194
%AUC _{extrap} (%)	3.07 ± 1.914	3.18 ± 1.509

* середнє значення та значення діапазону, повідомлені для T_{max}

Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів, співвідношення досліджуваного (Т) [загальний Дабігатран] і референтного (R) лікарського засобу, тобто (T/R), ISCV (%), 90% довірчі інтервали та потужність (%) для ln-перетворених параметрів C_{max} та AUC_{0-t}

Параметр	Геометричні середні, розраховані методом найменших	T/R (%)	90% довірчі інтервали (%)	CV _{intra} (%)	Потужність (%)
----------	--	---------	---------------------------	-------------------------	----------------

	квадратів						
	Тест	Референт		Нижній	Верхній		
$L_n(C_{max})$ (нг/мл)	108.3882	107.1301	101.17	90.20	113.49	46.01	72.12
$L_n(AUC_{(0-t)})$ (нг·г/мл)	1012.8916	1014.0719	99.88	89.77	111.13	42.44	77.58

21. Результати безпеки

Впродовж усього дослідження було зареєстровано 6 небажаних явищ у 5 добровольців. Протягом періоду відмивання в періоді 1 було зареєстроване одне небажане явище у одного суб'єкта – кашель. Впродовж періоду 2 спостерігалось одне явище у одного суб'єкта – біль в лівій руці і одне явище – фурункул в правій пахвовій западині. Впродовж періоду 3: фолікуліт правої пахвової западини у одного суб'єкта та запаморочення у одного суб'єкта. Впродовж періоду 4 – у одного суб'єкта виникло небажане явище – менорагія. Усі небажані явища були легкої або помірної інтенсивності та повністю розішлися.


Упродовж обстеження наприкінці 4-го періоду усі добровольці були здоровими. Ніяких помітних змін показників життєво важливих функцій добровольців протягом дослідження не спостерігали. Лабораторні показники були в межах норми або клінічно незначущі.

22. Висновок (заключення)

Виходячи із результатів оцінювання безпеки, можна зробити висновок про те, що обидва лікарські засоби гарно переносились.

Ґрунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів, отриманих в клінічному випробуванні, можна зробити заключення, що лікарський засіб Дабігатрана етексилат, капсули, 150 мг, виробництва Оман Фармасьютикал Продактс Ко. ЛЛС, є біоеквівалентними до Прадакса® (Дабігатран етексилат мезилат), 150 мг, капсули, виробник Берінгер Інгельхайм Інтернешінал ГмбХ, Німеччина.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



 (підпис)
 Зареєстровано П. І. Б.

 (П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Дабіфор® , капсули тверді, 150 мг (Dabigatran etexilate)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	Това Фармасьютікал Юроп С.Л., Іспанія – контроль серії, випуск серії лікарського засобу, Фармадокс Хелскеа Лтд., Мальта – контроль серії, випуск серії лікарського засобу, Оман Фармасьютікал Продактс Компані ЛЛС, Оман – виробництво, пакування, контроль серії лікарського засобу
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома схемами лікування, двома послідовностями, чотирма періодами, з одноразовим прийомом, перехресне, повністю реплікативне, основне дослідження біоеквівалентності препарату Дабігатран етексилат мезилат, 150 мг, капсули, виробник Оман Фармасьютікал Продактс Ко. ЛЛС, та Прадакса® (Дабігатрану етексилат мезилат), 150 мг, капсули, виробник Берінгер Інгельхайм Інтернешінал ГмбХ, за участю здорових добровольців при застосуванні після прийому їжі. Протокол №: CLCD-115-17
6. Фаза клінічного випробування	I фаза
7. Період проведення клінічного випробування	З 18.09.2017 року по 12.10.2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 44 Фактична: 38

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Продемонструвати біоеквівалентність Дабігатрану етексилату мезилату, 150 мг, капсул, виробник Оман Фармасьютикал Продактс Ко. ЛЛС, до Прадакса® (Дабігатран етексилат мезилат), 150 мг, капсул, виробник Берінгер Інгельхайм Інтернешинал ГмБХ, Німеччина, за участю здорових добровольців при застосуванні після прийому їжі.</p> <p>2. Проконтролювати небажані явища та переконатись в безпеці цих лікарських засобів для досліджуваних.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома курсами лікування, чотирма періодами, двома послідовностями, перехресне, повністю реплікативне, основне дослідження біоеквівалентності при застосуванні препаратів після прийому їжі.
12. Основні критерії включення	<p>1. Здорові дорослі, віком від 18 до 55 років (включно).</p> <p>2. Вага не менша, ніж 50 кг для чоловіків та 45 кг для жінок.</p> <p>3. Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 кг/м² до 30,00 кг/м² (включно)</p> <p>4. Бажання надати інформовану згоду на участь у дослідженні.</p> <p>5. Відсутність хвороб або клінічно значущих відхилень протягом скринінгу, що підтверджується анамнезом, фізикальним обстеженням, оцінкою лабораторних показників та 12-провідною ЕКГ та рентгеном грудної клітки (пряма задня проекція).</p> <p>6. Доброволець, що не курить, а також, що не вживає тютюновмісних продуктів (визначається як особа, яка повністю припинила курити, щонайменше за 1 рік до скринінгу для цього дослідження).</p> <p>7. Доброволець, що не зловживає алкоголем або доброволець, що не зловживав алкоголем (визначається як особа, яка припинила вживати алкоголь щонайменше за 1 рік до скринінгу для цього дослідження).</p> <p>8. Відсутність маркерів захворювань на ВІЛ 1 та 2, гепатиту В та С та сифілісу.</p> <p>9. Суб'єкти з профілем коагуляції в межах верхньої границі норми та без порушень згортання крові.</p> <p>10. Суб'єкти зі значенням кліренсу креатиніну більше 50 мл/хв.</p> <p>11. Суб'єкти-чоловіки повинні використовувати два прийнятні методи контрацепції (наприклад, сперміцидний гель плюс презерватив) протягом усього періоду дослідження до візиту завершення дослідження. Суб'єкт має утримуватись від батьківства дитини у наступні 2 тижні після останнього застосування лікарського засобу, або зазнав вазектомії (вазектомія повинна бути здійснена раніше, аніж за 6 місяців до першого застосування лікарського засобу). Вимоги до використання засобів контрацепції та інформування про можливість наявності дабігатрану в спермі будуть передані та задокументовані під час процесу отримання інформованої згоди. Суб'єктам та їхнім партнерам будуть рекомендувати застосовувати ефективні методи контрацепції до 2 тижнів після застосування останньої дози.</p> <p>12. Суб'єкти-жінки з дітородним потенціалом повинні використовувати два прийнятних методи контрацепції (наприклад, внутрішньоматковий контрацептив (ВМС) плюс презерватив, сперміцидний гель плюс презерватив, діафрагма плюс презерватив, тощо) з періоду скринінгу і впродовж тривалості всього дослідження та протягом 10 днів після його завершення. Вимоги до використання контрацептивів будуть передані та задокументовані під час процесу отримання інформованої згоди; (чи) жінки в постменопаузі протягом щонайменше 1 року або хірургічно стерильні (тобто, перенесли двохсторонню перев'язку труб, двосторонню оваріоектомію або гістеректомію).</p> <p>13. Суб'єкт повинен вміти читати і писати.</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Дабігатрану етексилату, капсули Діюча речовина: дабігатрану етексилат 1 капсула містить 150 мг дабігатрану етексилату Перорально																	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Прадакса [®] , капсули Діюча речовина: дабігатрану етексилат 1 капсула містить 150 мг дабігатрану етексилату Перорально																	
15. Супутня терапія	Суб'єктам заборонялось застосування будь-яких лікарських засобів (безрецептурних лікарських засобів включно) протягом 14 днів, що передували дослідженню та протягом усіх періодів дослідження або під час періодів відмивання.																	
16. Критерії оцінки ефективності	Використовуючи профілі концентрації вільного і загального дабігатрану в плазмі та часі розраховувались наступні параметри: C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, K_{el} та $AUC\%$ екстрапольована (залишкова площа). Препарати вважались біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних LSM C_{max} та AUC_{0-t} знаходились в межах 80,00%–125,00%.																	
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки включала контроль за небажаними явищами, періодичне фізикальне обстеження, контроль життєво важливих функцій і заповнення анкети самопочуття через заздалегідь визначені проміжки часу і коли це було доречно																	
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз для вільного та загального Дабігатрану проводився з використанням загальної лінійної змішаної моделі SAS [®] software (Версія 9.4.). Проводився аналіз варіацій (ANOVA) для ln-перетворених даних C_{max} та $AUC_{(0-t)}$ і оцінка послідовності, схеми лікування та періоду з 5% рівнем значущості. Здійснювався розрахунок співвідношення та 90% ДІ (два односторонніх тести Шуірмана) на основі середньоквадратичної похибки, отриманої з ANOVA, внутрішньосуб'єктне стандартне відхилення, ISCV(%) референтного продукту, визначались межі прийнятності та геометричні LSM для C_{max} та $AUC_{(0-t)}$.																	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові добровольці, азіати обох статей, віком від 18 до 45 років, включно. Середній вік учасників дослідження склав 32.18 років. В дослідженні прийняли участь 28 чоловіків та 10 жінок.																	
20. Результати ефективності	<p>Резюме щодо фармакокінетичних параметрів <u>вільного Дабігатрану</u>:</p> <table border="1" data-bbox="512 1861 1540 2094"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметр</th> <th colspan="2">Mean ± SD</th> </tr> <tr> <th>Тест</th> <th>Референт</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (нг/мл)</td> <td>148.296 ± 50.4776</td> <td>146.267 ± 66.1357</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (нг·г/мл)</td> <td>1482.427 ± 503.1394</td> <td>1475.610 ± 573.4012</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-inf} (нг·г/мл)</td> <td>1524.988 ± 522.2146</td> <td>1525.383 ± 590.3368</td> </tr> <tr> <td>*T_{max} (г)</td> <td>5.00 (2.50, 7.00)</td> <td>5.33 (2.50, 12.00)</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр	Mean ± SD		Тест	Референт	C_{max} (нг/мл)	148.296 ± 50.4776	146.267 ± 66.1357	AUC_{0-t} (нг·г/мл)	1482.427 ± 503.1394	1475.610 ± 573.4012	AUC_{0-inf} (нг·г/мл)	1524.988 ± 522.2146	1525.383 ± 590.3368	* T_{max} (г)	5.00 (2.50, 7.00)	5.33 (2.50, 12.00)
Параметр	Mean ± SD																	
	Тест	Референт																
C_{max} (нг/мл)	148.296 ± 50.4776	146.267 ± 66.1357																
AUC_{0-t} (нг·г/мл)	1482.427 ± 503.1394	1475.610 ± 573.4012																
AUC_{0-inf} (нг·г/мл)	1524.988 ± 522.2146	1525.383 ± 590.3368																
* T_{max} (г)	5.00 (2.50, 7.00)	5.33 (2.50, 12.00)																

K_{el} (л/г)	0.078±0.0093	0.079±0.0110
$t_{1/2}$ (г)	9.046±1.1146	8.903±1.1286
AUC_{extrap} (%)	2.80±1.466	3.63±6.390
* середнє значення та значення діапазону, повідомлені для T_{max}		

Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів, співвідношення досліджуваного (Т) [вільний Дабігатран] і референтного (R) лікарського засобу, тобто (Т/R), ISCV (%), 90% довірчі інтервали та потужність (%) для ln-перетворених параметрів C_{max} та AUC_{0-t}

Параметр	Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів		T/R (%)	90% довірчі інтервали (%)		CV _{intra} (%)	Потужність (%)
	Тест	Референт		Нижній	Верхній		
Ln(C_{max}) (нг/мл)	139.4836	128.2122	108.79	101.41	116.71	27.60	98.07
Ln($AUC_{(0-t)}$) (нг·г/мл)	1400.0849	1305.2747	107.26	98.85	116.39	32.12	94.35

Резюме щодо фармакокінетичних параметрів для загального Дабігатрану:


Параметр	Mean ± SD	
	Тест	Референт
C_{max} (нг/мл)	153.104±47.9537	152.069±58.3625
AUC_{0-t} (нг·г/мл)	1588.619±533.0945	1584.588±590.9017
AUC_{0-inf} (нг·г/мл)	1635.253 ±552.2964	1640.753 ±612.5690
* T_{max} (г)	5.00 (2.50, 7.00)	5.00 (2.50, 12.00)
K_{el} (л/г)	0.077±0.0079	0.078±0.0111
$t_{1/2}$ (г)	9.095±0.9270	9.044±1.1202
% AUC_{extrap} (%)	2.92±1.667	3.74±6.316
* середнє значення та значення діапазону, повідомлені для T_{max}		

Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів, співвідношення досліджуваного (Т) [загальний Дабігатран] і референтного (R) лікарського засобу, тобто (Т/R), ISCV (%), 90% довірчі інтервали та потужність (%) для ln-перетворених параметрів C_{max} та AUC_{0-t}

Параметр	Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів		T/R (%)	90% довірчі інтервали (%)		CV _{intra} (%)	Потужність (%)
	Тест	Референт		Нижній	Верхній		
Ln(C_{max}) (нг/мл)	145.0422	135.02221	107.42	100.14	115.24	27.56	98.09
Ln ($AUC_{(0-t)}$) (нг·г/мл)	1500.8962	1410.1582	106.43	98.49	115.02	30.44	95.98

21. Результати безпеки	Впродовж усього дослідження небажаних явищ не спостерігалось. Ніяких помітних змін показників життєво важливих функцій добровольців протягом дослідження не спостерігалось. Лабораторні показники були в межах норми або клінічно незначущі.
22. Висновок (заклучення)	Ґрунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів, отриманих в клінічному випробуванні, можна зробити заклучення, що лікарський засіб Дабігатрана етексилат, капсули, 150 мг, виробництва Оман Фармасьютикал Продактс Ко. ЛЛС, є біоеквівалентними до Прадакса® (Дабігатран етексилат мезилат), 150 мг, капсули, виробник Берінгер Інгельхайм Інтернешинал ГмбХ, Німеччина

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



(підпис)
Заремка А.В.

(П. І. Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Дабіфор [®] , капсули тверді, 150 мг (Dabigatran etexilate)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	Това Фармасьютікал Юроп С.Л., Іспанія – контроль серії, випуск серії лікарського засобу, Фармадокс Хелскеа Лтд., Мальта – контроль серії, випуск серії лікарського засобу, Оман Фармасьютікал Продактс Компані ЛЛС, Оман – виробництво, пакування, контроль серії лікарського засобу
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома схемами лікування, чотирма періодами, двома послідовностями з одноразовим прийомом, перехресне, повністю реплікативне, основне дослідження біоеквівалентності препарату Дабігатран етексилат мезилат, 150 мг, капсули (172.95 мг Дабігатрану етексилату мезилату еквівалентні 150 мг Дабігатрану етексилату), виробник Рубікон Ресерч Пвт. Лтд., Індія, для Лабораторіос дель Др. Естіве С.А. (ESTIBE), Іспанія, та Прадакса[®] (172.95 мг Дабігатрану етексилату мезилату еквівалентні 150 мг Дабігатрану етексилату), 150 мг, капсули, виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ енд Ко КГ, Німеччина, дистрибутор Берінгер Інгельхайм Еспана С.А, Іспанія, за участю здорових добровольців при прийомі натщесерце.</p> <p>Протокол №: CLCD-064-14</p>
6. Фаза клінічного випробування	І фаза
7. Період проведення клінічного випробування	3 03.11.2014 року по 27.11.2014 року
8. Країни, де проводилося	Індія

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 44 Фактична: 44
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Продемонструвати біоеквівалентність Дабігатрану етексилату мезилату, 150 мг, капсул (172.95 мг Дабігатрану етексилату мезилату еквівалентні 150 мг Дабігатрану етексилату), виробник Рубікон Ресерч Пвт. Лтд., Індія, для Лабораторіос дель Др. Естіве С.А. (ESTIBE), Іспанія, та Прадакса® (172.95 мг Дабігатрану етексилату мезилату еквівалентні до 150 мг Дабігатрану етексилату), 150 мг, капсул, виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ енд Ко КГ, Німеччина, дистрибутор Берінгер Інгельхайм Еспана С.А, Іспанія, у здорових добровольців - жінок та чоловіків - при прийомі натщесерце.</p> <p>2. Проконтролювати небажані явища та переконатись в безпеці цих лікарських засобів для досліджуваних.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома курсами лікування, чотирма періодами, двома послідовностями, перехресне, повністю реплікативне, основне дослідження біоеквівалентності в умовах натщесерце.
12. Основні критерії включення	<p>1. Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 45 років (включно).</p> <p>2. Вага не менша ніж 50 кг для чоловіків та 45 кг для жінок.</p> <p>3. Індекс маси тіла (ІМТ) 18,5 – 24,99 кг/м².</p> <p>4. Бажання надати інформовану згоду на участь у дослідженні.</p> <p>5. Відсутність хвороб або клінічно значущих відхилень протягом скринінгу, що підтверджується анамнезом, фізикальним обстеженням, оцінкою лабораторних показників та 12-провідною ЕКГ та рентгеном грудної клітки (пряма задня проекція).</p> <p>6. Доброволець, що не курить (визначається як особа, яка повністю припинила курити, щонайменше за 1 рік до дня 1 цього дослідження).</p> <p>7. Доброволець, що не зловживає алкоголем або доброволець, що не зловживав алкоголем (визначається як особа, що не вживала алкоголю щонайменше за 1 рік до дня 1 цього дослідження).</p> <p>8. Відсутність маркерів захворювань на ВІЛ 1 та 2, гепатиту В та С та сифілісу.</p> <p>9. Суб'єкти з нормальним профілем коагуляції і без порушень згортання крові (коагуляційний профіль: час згортання крові, час кровотечі).</p> <p>10. Суб'єкти-чоловіки повинні використовувати два прийнятні методи контрацепції (наприклад, сперміцидний метод плюс презерватив) під час усього періоду дослідження до візиту завершення дослідження. Суб'єкт має утримуватись від батьківства дитини у наступні 3 місяці, після останнього застосування лікарського засобу, або зазнав вазектомії (вазектомія повинна бути здійснена раніше, аніж за 6 місяців до першого застосування лікарського засобу). Вимоги до використання засобів контрацепції будуть передані та задокументовані під час процесу отримання інформованої згоди.</p> <p>11. Суб'єкти-жінки з дітородним потенціалом повинні використовувати два прийнятні методи контрацепції (наприклад, внутрішньоматкова спіраль (ВМС) плюс презерватив, сперміцидний гель плюс презерватив, діафрагма плюс презерватив, тощо) з періоду скринінгу і під час усього періоду дослідження та 10 днів після</p>

	<p>завершення дослідження. Вимоги до використання засобів контрацепції будуть передані та задокументовані під час процесу отримання інформованої згоди.</p> <p>12. Жінки в постменопаузі протягом щонайменше 1 року, або хірургічно стерильні (тобто, перенесли двосторонню перев'язку труб, двосторонню оваріоектомію або гістеректомію).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Дабігатран етексілат, капсули</p> <p>Діюча речовина: дабігатрану етексілат</p> <p>1 капсула містить 150 мг дабігатрану етексілату</p> <p>Перорально</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Прадакса[®], капсули тверді</p> <p>Діюча речовина: дабігатрану етексілат</p> <p>1 капсула містить 150 мг дабігатрану етексілату</p> <p>Перорально</p>
15. Супутня терапія	<p>Жодний суб'єкт дослідження не приймав ніяких лікарських засобів (безрецептурних лікарських засобів включно) протягом 14 днів, що передували дослідженню, протягом усіх періодів дослідження або під час періодів відмивання.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Використовуючи профілі концентрації вільного і загального дабігатрану в плазмі та часі розраховувались наступні параметри: C_{max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, T_{max}, $t_{1/2}$, K_{el}, екстрапольована $AUC\%$ (залишкова площа).</p> <p>Препарати вважались біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для співвідношення логарифмічно перетворених середніх геометричних LSM C_{max} та AUC_{0-t} знаходились в межах 80,00%–125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка безпеки включала контроль за небажаними явищами, періодичне фізикальне обстеження, контроль життєво важливих функцій і заповнення анкети самопочуття через заздалегідь визначені проміжки часу і коли це було доречно.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз фармакокінетичних даних проводився з використанням програмного забезпечення SAS[®] (Версія 9.2.). Для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та референтного лікарського засобів використовувалась загальна лінійна модель. Перед аналізом логарифмічно перетворювали фармакокінетичні параметри C_{max} та $AUC_{(0-t)}$. Проводився аналіз варіацій (ANOVA) для ln-перетворених даних C_{max} та $AUC_{(0-t)}$ і оцінка послідовності, схеми лікування та періоду з 5% рівнем значущості.</p> <p>Здійснювався розрахунок співвідношення та 90% ДІ (два односторонніх тести Шуірмана) на основі середньоквадратичної похибки, отриманої з ANOVA та LSM для C_{max} та $AUC_{(0-t)}$</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Здорові добровольці, азіати, обох статей, віком від 18 до 39 років, включно.</p> <p>Середній вік учасників дослідження склав 27,61 років. В дослідженні прийняли участь 34 чоловіків та 10 жінок.</p>

20. Результати ефективності

Резюме результатів біоеквівалентності для вільного Дабігатрану:

Параметр	Mean ± SD	
	Тест	Референт
C _{max} (нг/мл)	211.904 ±87.2952	214.366 ±87.3205
AUC _{0-t} (нг·г/мл)	1755.989 ±749.9076	1795.434 ±755.7544
AUC _{0-inf} (нг·г/мл)	1790.793±755.3880	1832.821±763.0701
*T _{max} (г)	2.00 (1.25, 3.67)	2.25 (1.25, 4.00)
K _{el} (л/г)	0.084±0.0123	0.084±0.0108
t _{1/2} (г)	8.383±1.0315	8.342±0.9543
AUC _{extrap} (%)	2.50±2.706	2.50±2.752

* середнє значення та значення діапазону, повідомлені для T_{max}

Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів, співвідношення досліджуваного (Т) [вільний Дабігатран] і референтного (R) лікарського засобу, тобто (T/R), ISCV (%), 90% довірчі інтервали та потужність (5) для ln-перетворених параметрів C_{max} та AUC_{0-t}

Параметр	Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів		T/R (%)	90% довірчі інтервали (%) T vs R		CV _{int} ra (%)	Потужність (%)
	Тест	Референт		Нижній	Верхній		
Lp(C _{max}) (нг/мл)	188.7614	194.5486	97.03	88.33	106.58	38.98	86.14
Lp(AUC _(0-t)) (нг·г/мл)	1564.7047	1626.0858	96.23	87.64	105.65	38.76	86.46

90% довірчі інтервали для співвідношення логарифмів сукупностей значень основних фармакокінетичних параметрів C_{max} – 88.33÷106.58% та AUC_{0-t} – 87.64÷105.65% для досліджуваного [вільний Дабігатран] та референтного лікарських засобів при їх прийомі натщесерце відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00%.

Резюме результатів біоеквівалентності для загального Дабігатрану:

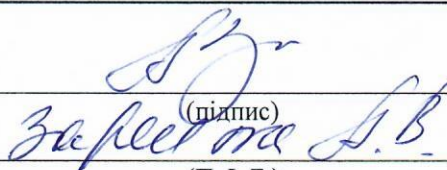
Параметр	Mean ± SD	
	Тест	Референт
C _{max} (нг/мл)	237.825 ±95.5790	245.387±100.1386
AUC _{0-t} (нг·г/мл)	1988.309±810.9654	2051.197±829.0771
AUC _{0-inf} (нг·г/мл)	2025.830 ±820.0064	2089.932±842.4093
*T _{max} (г)	2.00 (1.00, 3.67)	2.25 (1.50, 4.00)
K _{el} (л/г)	0.081±0.0089	0.081±0.0080
t _{1/2} (г)	8.688±0.9091	8.645±0.8251
AUC _{extrap} (%)	2.24±2.020	2.01±1.342

* середнє значення та значення діапазону, повідомлені для T_{max}

Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів, співвідношення досліджуваного (Т) [загальний Дабігатран] і референтного (R) лікарського засобу, тобто (T/R), ISCV (%), 90%

довірчі інтервали та потужність (5) для ln-перетворених параметрів C_{max} та AUC_{0-t}							
Параметр	Геометричні середні, розраховані методом найменших квадратів		T/R (%)	90% довірчі інтервали (%) T vs R		CV _{intra} (%)	Потужність (%)
	Тест	Референт		Нижній	Верхній		
Ln(C_{max}) (нг/мл)	212.8224	222.5592	95.63	87.06	105.03	38.94	86.20
Ln ($AUC_{(0-t)}$) (нг·г/мл)	1786.9518	1870.7995	95.52	87.23	104.59	37.56	88.14
90% довірчі інтервали для співвідношення логарифмів сукупностей значень основних фармакокінетичних параметрів C_{max} – 87.06÷105.03% та AUC_{0-t} – 87.23÷104.59% для досліджуваного [загальний Дабігатран] та референтного лікарських засобів при їх прийомі натщесерце відповідають критерію біоеквівалентності 80,00-125,00%.							
21. Результати безпеки	<p>Протягом усього дослідження у 2 добровольців було зареєстровано 3 побічні явища: нудота (1) та головний біль (2). Побічні явища, про які повідомлялося, були слабкими за інтенсивністю та були повністю усунуті</p> <p>Протягом обстеження наприкінці 4-го періоду усі добровольці були здоровими. Ніяких помітних змін показників життєво важливих функцій добровольців протягом дослідження не спостерігали. Лабораторні показники були в межах норми або клінічно незначущими.</p>						
22. Висновок (заключення)	<p>Ґрунтуючись на результатах аналізу фармакокінетичних параметрів, отриманих в клінічному випробуванні, можна зробити заключення, що лікарський засіб Дабігатрана етексилат, капсули, 150 мг, виробництва Рубікон Ресерч Пвт. Лтд., Індія, для Лабораторіос дель Др. Естіве С.А., (ESTIBE), Іспанія, є біоеквівалентним референтному лікарському засобу Прадакса[®], 150 мг, капсули, виробника Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ енд Ко КГ.</p>						

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


 (підпис)

 (П. І. Б.)


ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Дабіфор® , капсули тверді, 110 мг (Dabigatran etexilate)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	Това Фармасьютікал Юроп С.Л., Іспанія – контроль серії, випуск серії лікарського засобу, Фармадокс Хелскеа Лтд., Мальта – контроль серії, випуск серії лікарського засобу, Оман Фармасьютікал Продактс Компані ЛЛС, Оман – виробництво, пакування, контроль серії лікарського засобу
4. Проведені дослідження:	так ні <input checked="" 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	<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>У відповідності до настанови ЕМА/CHMP/EWP/280/96 Rev1 «Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms» було проведено три дослідження біоеквівалентності in vivo для дозування дабігатрана етексилата, 150 мг, капсули, в умовах натще, після прийому їжі та в умовах натще з використанням пантопразолу пенса 40 мг гастрорезистентними таблетками, в яких була доведена біодоступність розробленого лікарського засобу:</p> <p>1) Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома схемами лікування, чотирма періодами, двома послідовностями з одноразовим прийомом, перехресне, повністю реплікативне, основне дослідження біоеквівалентності препарату Дабігатран етексилат мезилат, 150 мг, капсули (172.95 мг Дабігатрану етексилату мезилату еквівалентні 150 мг Дабігатрану етексилату), виробник Рубікон Ресерч Пвт. Лтд., Індія, для</p>

	<p>Лабораторіос дель Др. Естіве С.А. (ESTIBE), Іспанія, та Прадакса® (172.95 мг Дабігатрану етексилату мезилату еквівалентні 150 мг Дабігатрану етексилату), 150 мг, капсули, виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ енд Ко КГ, Німеччина, дистрибутор Берінгер Інгельхайм Еспана С.А, Іспанія, за участю здорових добровольців при прийомі натщесерце. Протокол №: CLCD-064-14</p> <p>2) Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома схемами лікування, двома послідовностями, чотирма періодами, з одноразовим прийомом, перехресне, повністю реплікативне, основне дослідження біоеквівалентності препарату Дабігатран етексилат мезилат, 150 мг, капсули, виробник Оман Фармасьютикал Продактс Ко. ЛЛС, та Прадакса® (Дабігатрану етексилат мезилат), 150 мг, капсули, виробник Берінгер Інгельхайм Інтернешинал ГмбХ, за участю здорових добровольців при застосуванні після прийому їжі. Протокол №: CLCD-115-17</p> <p>3) Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома схемами лікування, двома послідовностями, чотирма періодами, з одноразовим прийомом, перехресне, повністю реплікативне, основне дослідження біоеквівалентності препарату Дабігатран етексилат мезилат, 150 мг, капсули, виробник Оман Фармасьютикал Продактс Ко. ЛЛС, та Прадакса® (Дабігатрану етексилат мезилат), 150 мг, капсули, виробник Берінгер Інгельхайм Інтернешинал ГмбХ, Німеччина, за участю здорових добровольців при застосуванні натщесерце після кількадечного попереднього лікування Пантопразолом Пенса 40 мг гастрорезистентними таблетками. Протокол №: CLCD-101-18</p> <p>Дабіфор® , капсули тверді, 110 мг мають:</p> <ul style="list-style-type: none"> – однаковий технологічний процес з ЛЗ Дабіфор®, капсули тверді, 150 мг; – якісний склад обох дозувань препарату є однаковим; – склад обох дозувань препарату кількісно пропорційний; – відповідні дані розчинення <i>in vitro</i> підтверджують відсутність необхідності проведення досліджень біоеквівалентності <i>in vivo</i> для дозування Дабіфор®, капсули тверді, 110 мг. <p>Окремі дослідження для лікарського засобу Дабіфор®, капсули тверді, 110 мг, не проводились, так як виконуються умови Настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020</p>
б. 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 (заключення)	Додаткові клінічні дослідження не проводились

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



 (підпис)
 Зареєстровано А.Б.

 (П. І. Б.)

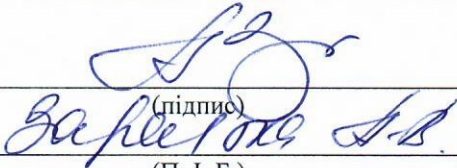
ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Дабіфор® , капсули тверді, 75 мг (Dabigatran etexilate)
2. Заявник	АТ «Фармак»
3. Виробник	Това Фармасьютікал Юроп С.Л., Іспанія – контроль серії, випуск серії лікарського засобу, Фармадокс Хелскеа Лтд., Мальта – контроль серії, випуск серії лікарського засобу, Оман Фармасьютікал Продактс Компані ЛЛС, Оман – виробництво, пакування, контроль серії лікарського засобу
4. Проведені дослідження:	так ні <input checked="" 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	<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>У відповідності до настанови ЕМА/CPMP/EWP/280/96 Rev1 «Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms» було проведено три дослідження біоеквівалентності in vivo для дозування дабігатрана етексилата, 150 мг, капсули, в умовах натще, після прийому їжі та в умовах натще з використанням пантопразолу пенса 40 мг гастрорезистентними таблетками, в яких була доведена біодоступність розробленого лікарського засобу:</p> <p>1) Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома схемами лікування, чотирма періодами, двома послідовностями з одноразовим прийомом, перехресне, повністю реплікативне, основне дослідження біоеквівалентності препарату Дабігатран етексилат мезилат, 150 мг, капсули (172.95 мг Дабігатрану етексилату мезилату еквівалентні 150 мг Дабігатрану етексилату), виробник Рубікон Ресерч Пвт. Лтд., Індія, для</p>

	<p>Лабораторіос дель Др. Естиве С.А. (ESTIBE), Іспанія, та Прадакса® (172.95 мг Дабігатрану етексилату мезилату еквівалентні 150 мг Дабігатрану етексилату), 150 мг, капсули, виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ енд Ко КГ, Німеччина, дистрибутор Берінгер Інгельхайм Еспана С.А, Іспанія, за участю здорових добровольців при прийомі натщесерце. Протокол №: CLCD-064-14</p> <p>2) Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома схемами лікування, двома послідовностями, чотирма періодами, з одноразовим прийомом, перехресне, повністю реплікативне, основне дослідження біоеквівалентності препарату Дабігатран етексилат мезилат, 150 мг, капсули, виробник Оман Фармасьютикал Продактс Ко. ЛЛС, та Прадакса® (Дабігатрану етексилат мезилат), 150 мг, капсули, виробник Берінгер Інгельхайм Інтернешинал ГмбХ, за участю здорових добровольців при застосуванні після прийому їжі. Протокол №: CLCD-115-17</p> <p>3) Рандомізоване, збалансоване, відкрите, з двома схемами лікування, двома послідовностями, чотирма періодами, з одноразовим прийомом, перехресне, повністю реплікативне, основне дослідження біоеквівалентності препарату Дабігатран етексилат мезилат, 150 мг, капсули, виробник Оман Фармасьютикал Продактс Ко. ЛЛС, та Прадакса® (Дабігатрану етексилат мезилат), 150 мг, капсули, виробник Берінгер Інгельхайм Інтернешинал ГмбХ, Німеччина, за участю здорових добровольців при застосуванні натщесерце після кількадечного попереднього лікування Пантопрозолем Пенса 40 мг гастрорезистентними таблетками. Протокол №: CLCD-101-18</p> <p>Дабіфор® , капсули тверді, 75 мг мають:</p> <ul style="list-style-type: none"> – однаковий технологічний процес з ЛЗ Дабіфор®, капсули тверді, 150 мг; – якісний склад обох дозувань препарату є однаковим; – склад обох дозувань препарату кількісно пропорційний; – відповідні дані розчинення <i>in vitro</i> підтверджують відсутність необхідності проведення досліджень біоеквівалентності <i>in vivo</i> для дозування Дабіфор®, капсули тверді, 75 мг. <p>Окремі дослідження для лікарського засобу Дабіфор®, капсули тверді, 75 мг, не проводились, так як виконуються умови Настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020</p>
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 (заключення)	Додаткові клінічні дослідження не проводились

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 (П. І. Б.)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Дабіфор [®] , капсули тверді, 75 мг Дабіфор [®] , капсули тверді, 110 мг Дабіфор [®] , капсули тверді, 150 мг (Dabigatran etexilate)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	<input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати Дабіфор [®] , капсули тверді, 75 мг, 110 мг та 150 мг, (виробник Това Фармасьютікал Юроп С.Л., Іспанія – контроль серії, випуск серії лікарського засобу, Фармадокс Хелскеа Лтд., Мальта – контроль серії, випуск серії лікарського засобу, Оман Фармасьютікал Продактс Компані ЛЛС, Оман – виробництво, пакування, контроль серії лікарського засобу) розроблявся як генеричний лікарський засіб до референтного препарату Прадакса [®] , капсули, 75 мг, 110 мг та 150 мг, виробник Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко КГ, Німеччина. Відповідно до статті 10.3 Директиви 2001/83 ЄС (з внесеними поправками) та Наказу МОЗ України №426 від 26.08.2005 р. (в діючій редакції) від заявника не вимагається проведення власних токсикологічних та фармакологічних випробувань, а надаються результати доклінічних досліджень референтного препарату, які викладені у відповідних розділах реєстраційного досьє.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Доклінічні дослідження не проводились
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	Доклінічні дослідження не проводились
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	Доклінічні дослідження не проводились
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	
додаткові дослідження	
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Доклінічні дослідження не проводились
ембріотоксичність	
пренатальна і постнатальна токсичність	
дослідження, при яких препарат уводиться потомству	

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

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

_____ (підпис)
Зареєстровано А.В.
_____ (П. І. Б.)

13.12.2021 № 17-10/397

На № _____ від _____

ДОВІРЕНІСТЬ

місто Київ, тринадцяте грудня дві тисячі двадцять першого року

АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО «ФАРМАК» (далі – АТ «ФАРМАК»), ідентифікаційний код ЄДРПОУ 00481198, юридична адреса: 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63, в особі виконавчого директора Костюк Володимира Григоровича, який діє на підставі Статуту, *уповноважує начальника відділу медичної регуляції медико-регуляторного департаменту Зарецьку Анастасію Вікторівну*, паспорт 002847827, виданий 21.01.2019 р. Шевченківським РВ ЦМУ ДМС у м. Києві та Київській області, зареєстровану за адресою: м. Київ, 04053, вул. Тургенєвська, буд. 72, кв. 9, представляти інтереси АТ «ФАРМАК» у ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» з питань реєстрації (перереєстрації) та внесення змін до реєстраційних матеріалів лікарських засобів, підписувати всі необхідні документи, в тому числі звіти з доклінічних досліджень та клінічних випробувань, надавати документи, що містять необхідну інформацію для реєстрації (перереєстрації) та внесення змін до реєстраційних матеріалів лікарських засобів.

Довіреність видана без права передоручення та дійсна до *тридцять першого грудня дві тисячі двадцять другого року*.

Виконавчий директор



Володимир КОСТЮК

0036657

БІБЛІОГРАФІЧНА ДОВІДКА

Зарецька Анастасія Вікторівна – українка, лікар.

Освіта – повна вища, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, 1992-1998.

Спеціальність – лікувальна справа.

Загальний стаж: більше 21 року

1998-1999 – Київська клінічна лікарня №18, інтернатура по патологічній анатомії.

1999-2000 – Київська клінічна лікарня №18, лікар патологоанатом.

2000-2000 – АТ «Велмед», провідний фахівець.

2000-2001 – АТ «Велмед», начальник торгового відділу

2001-2006 – ПП "Дельта Медікел", провідний фахівець, торгівельний представник, медичний представник.

2006-2009 – ТОВ "Моні-док", монітор-консультант.

2009-2015 – Представництво «СІА Докумедс», проєкт-менеджер клінічних досліджень.

2015-2016 – ПАТ «Фармак», фахівець з якості.

2016-2017 – ПАТ «Фармак», начальник відділу відповідності вимогам належної клінічної практики.

2018 - по теперішній час – АТ «Фармак», начальник відділу медичної регуляції.

Додаткові відомості щодо проходження семінарів та тренінгів

Захід	Тема заходу	Назва організації	Період навчання	
Практикум	GCP: Відповідальність спонсора	ANTHA Clinical Quality Consulting	22.06.2015	22.06.2015
Практикум	Правила поведінки під час інспекції	ANTHA Clinical Quality Consulting	23.06.2015	23.06.2015
Семінар	Новий стандарт "Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду": перші результати застосування в Україні	Юридична агенція "Райт"	04.09.2015	04.09.2015
Семінар-конференція	Моніторинг побічних реакцій під час клінічних досліджень	Юридична агенція "Райт"	09.10.2015	09.10.2015
Конференція-практикум	Клінічні випробування лікарських засобів в Україні	ДП "Державний експертний центр МОЗ України	19.10.2015	20.10.2015

Семинар	Належна клінічна практика. Нормативне регулювання проведення клінічних випробувань	ДП "Державний експертний центр МОЗ України	12.04.2016	12.04.2016
Семинар - практикум	Зміни в порядку проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень. Проведення клінічного аудита	Юридична агенція "Райт"	15.04.2016	15.04.2016
Практичний курс	Дослідження біодоступності та біоеквівалентності лікарських засобів: Нові вимоги ЄМА та практика від ДЕЦ	Юридична агенція "Райт"	05.10.2016	05.10.2016
Семинар	Типові помилки та проблеми при проведенні досліджень біодоступності та підготовці звітів	ТОВ "Стандарти. Технології. Розвиток"	04.11.2016	04.11.2016
Тренінг	Самотивація. Особиста ефективність керівника	ФОП Хмельницький Г.Й.	12.05.2017	13.05.2017
Тренінг	Операційний та тактичний менеджмент	ФОП Хмельницький Г.Й.	20.07.2017	22.07.2017
Тренінг	Лідерство та управління командою	ФОП Хмельницький Г.Й.	08.09.2017	09.09.2017
Конференція	25 років Державному експертному центру	ДП "Державний експертний центр МОЗ України	05.10.2017	06.10.2017
Тренінг	Коучинг. Нові можливості лідерства	ФОП Хмельницький Г.Й.	27.10.2017	28.10.2017
Конференція-практикум	Клінічні дослідження	ТОВ ФАРМАСІЧ ПЛЮС"	09.11.2017	10.11.2017
Воркшоп	Agile/Scrum	AgileDrive	06.12.2017	06.12.2017
Тренінг	Ефективна комунікація. Управління конфліктами	ФОП Хмельницький Г.Й.	26.01.2018	27.01.2018
Тренінг	Стратегічне та комерційне мислення	КГ "SalesVector"	16.03.2018	17.03.2018
Семинар	GCP--належна клінічна практика, Нормативно-правове регулювання	ДП "Державний експертний центр МОЗ України	30.05.2018	30.05.2018

	проведення клінічних випробувань			
Тренінг	Емоційний інтелект у лідерстві	Фармацевтична асоціація " Lege Artis"	22.03.2019	23.03.2019
Форум	Clinical Research Forum	ТОВ "ФАРМАСІЧ ПЛЮС"	16.05.2019	17.05.2019
Семінар-практикум	Зміни у порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на ЛЗ: як застосовувати на практиці інновації наказу МОЗ від 27.06.2019 №1528	Юридична агенція "Райт"	04.10.2019	04.10.2019

Адреса: Україна, 04080м. Київ, вул. Кирилівська 63

Телефон: +380 67 445 81 01

Електронна пошта: a.zaretska@pharmasich.com

Начальник відділу кадрів



Дроздовська В.В.