|  |  |
| --- | --- |
| **ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ** | |
| **Название протокола:** | **Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RVR-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг, (ООО «Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг (Байер АГ, Германия) у здоровых добровольцев** |
| **Идентификационный номер протокола:** | TL-RVR-t-01 |
| **Краткое название:** | нет |
| **Дата составления протокола:** | 29 декабря 2020 г. (версия 1.0) |
| **Номер поправки к протоколу:** | не применимо |
| **Дата принятия поправки к протоколу:** | не применимо |
| **Версия протокола (текущая):** | 1.1 (от 16 июня 2021 г.) |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | ООО «Технология лекарств»  Юридический и почтовый адрес: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21.  Тел.: +7 (495) 225-62-00, факс: +7 (495) 225-62-65.  Эл. почта: [info@drugsformulation.ru](mailto:info@drugsformulation.ru) |
| **Ф.И.О., должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу:** | Филон Ольга Владимировна,  Медицинский директор ООО «Технология лекарств»  Адрес: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21.  Тел.: +7 (495) 225-62-00 (6209), моб.: +7 (910) 426-88-36  Эл. почта: [filon@drugsformulation.ru](mailto:filon@drugsformulation.ru) |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | Никольская Мария Викторовна,  Руководитель отдела медицинской информации  ООО «Технология лекарств»  Адрес: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21.  Тел.: +7 (495) 225-62-00, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: [nikolskaia@drugsformulation.ru](mailto:nikolskaia@drugsformulation.ru) |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании ООО «Технология лекарств», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании.  Указанные требования вступают в силу с момента подписания данного Протокола | |

СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc60235485)

[ПОДПИСНОЙ ЛИСТ 1 (ГЛАВНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ) 7](#_Toc60235486)

[ПОДПИСНОЙ ЛИСТ 2 (СПОНСОР) 8](#_Toc60235487)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 9](#_Toc60235488)

[ГЛОССАРИЙ ТЕРМИНОВ 11](#_Toc60235489)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 13](#_Toc60235490)

[Ф.И.О. и должности иссл едователей, отвечающих за проведение исследований, и адреса и телефоны клинических (исследовательских) центров 14](#_Toc60235491)

[Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, отвечающего за принятие решений медицинского характера 14](#_Toc60235492)

[Наименования и адреса клинических и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченные в исследование 14](#_Toc60235493)

[СИНОПСИС 15](#_Toc60235494)

[1. ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 30](#_Toc60235495)

[1.1. Введение 30](#_Toc60235496)

[1.1.1. Обзор данных по патогенезу, эпидемиологии и текущим вариантам терапии заболевания 30](#_Toc60235497)

[1.1.1.1. Эпидемиология и значимость заболевания 30](#_Toc60235498)

[1.1.1.2. Существующие варианты терапии 30](#_Toc60235499)

[1.1.1.3. Вводная информация по исследуемой терапии 31](#_Toc60235500)

[1.2. Названия и описание исследуемых продуктов 32](#_Toc60235501)

[1.3. Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования 33](#_Toc60235502)

[1.3.1. Доклинические исследования 33](#_Toc60235503)

[1.3.1.1. Доклиническая фармакодинамика 33](#_Toc60235504)

[1.3.1.2. Доклиническая фармакокинетика 34](#_Toc60235505)

[1.3.1.3. Токсикологические исследования 35](#_Toc60235506)

[1.3.1.3.1. Токсичность при однократном введении 35](#_Toc60235507)

[1.3.1.3.2. Токсичность при многократном введении 35](#_Toc60235508)

[1.3.1.3.3. Аллергенность 36](#_Toc60235509)

[1.3.1.3.4. Канцерогенность 36](#_Toc60235510)

[1.3.1.3.5. Генотоксичность 36](#_Toc60235511)

[1.3.1.3.6. Репродуктивная токсичность и эмбриотоксичность 36](#_Toc60235512)

[1.3.1.3.7. Местно-раздражающее действие 37](#_Toc60235513)

[1.3.2. Клинические исследования 37](#_Toc60235514)

[1.3.2.1. Фармакокинетика и фармакодинамика 37](#_Toc60235515)

[1.3.2.1.1. Фармакокинетика ривароксабана согласно данным литературы 37](#_Toc60235516)

[1.3.2.1.2. Фармакодинамика 40](#_Toc60235517)

[1.3.2.1.3. Лекарственные взаимодействия 41](#_Toc60235518)

[1.3.2.2. Результаты исследований эффективности и безопасности оригинального препарата 42](#_Toc60235519)

[1.3.2.2.1. Эффективность 42](#_Toc60235520)

[1.3.2.2.2. Безопасность согласно данным литературы 45](#_Toc60235521)

[1.3.3. Заключение и обоснование проведения исследования 47](#_Toc60235522)

[1.4. Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования (соотношение «риск-польза») 49](#_Toc60235523)

[1.4.1. Оценка пользы 49](#_Toc60235524)

[1.4.2. Оценка рисков 49](#_Toc60235525)

[1.4.3. Заключение 51](#_Toc60235526)

[1.5. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения 51](#_Toc60235527)

[1.5.1. Описание и обоснование дизайна 51](#_Toc60235528)

[1.5.2. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения 52](#_Toc60235529)

[1.5.3. Обоснование выбора препарата сравнения 53](#_Toc60235530)

[1.6. Соответствие клинического исследования требованиям стандартной нормативной документации 54](#_Toc60235531)

[1.7. Описание исследуемой популяции 54](#_Toc60235532)

[1.8. Список использованной литературы 54](#_Toc60235533)

[2. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ 57](#_Toc60235534)

[2.1. Цели исследования 57](#_Toc60235535)

[2.2. Задачи исследования 57](#_Toc60235536)

[3. ИССЛЕДУЕМАЯ ГИПОТЕЗА 58](#_Toc60235537)

[4. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ 58](#_Toc60235538)

[4.1. Основные и дополнительные исследуемые параметры, которые будут оцениваться в ходе исследования 58](#_Toc60235539)

[4.1.1 Первичные конечные точки 58](#_Toc60235540)

[4.1.2. Дополнительные (поисковые) конечные точки 58](#_Toc60235541)

[4.1.2.1. Конечные точки для оценки фармакокинетики 58](#_Toc60235542)

[4.1.2.2. Конечные точки для оценки безопасности 59](#_Toc60235543)

[4.2. Описание типа/дизайна исследования, графическая схема, процедуры и этапы исследования 59](#_Toc60235544)

[4.3. Описание мер, направленных на минимизацию/исключение субъективности 64](#_Toc60235545)

[4.3.1. Распределение добровольцев по исследовательским центрам 64](#_Toc60235546)

[4.3.2. Процедура присвоения исследовательских номеров 64](#_Toc60235547)

[4.3.3. Процедура стратификации 64](#_Toc60235548)

[4.3.4. Процедура рандомизации 64](#_Toc60235549)

[4.3.5. Ослепление 65](#_Toc60235550)

[4.4. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов. Описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов 66](#_Toc60235551)

[4.4.1. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов 66](#_Toc60235552)

[4.4.2. Описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов 66](#_Toc60235553)

[4.4.2.1. Исследуемый препарат 66](#_Toc60235554)

[4.4.2.2. Препарат сравнения 68](#_Toc60235555)

[4.5. Ожидаемая продолжительность исследования и участия субъектов в исследовании 69](#_Toc60235556)

[4.6. Описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования 69](#_Toc60235557)

[4.6.1 Расписание визитов и график процедур 69](#_Toc60235558)

[4.6.2. Процедуры отдельных визитов 73](#_Toc60235559)

[4.6.2.1. Скрининг-период 73](#_Toc60235560)

[4.6.2.2. Визиты Основного периода оценки ФК 74](#_Toc60235561)

[4.6.2.3. Визиты Периода последующего наблюдения 80](#_Toc60235562)

[4.6.2.4. Визит при досрочном выбывании / дополнительный визит при досрочном выбывании 80](#_Toc60235563)

[4.6.2.5. Завершение участия в исследовании 81](#_Toc60235564)

[4.7. Описание отдельных процедур в исследовании 81](#_Toc60235565)

[4.7.1. Получение письменного Информированного согласия 84](#_Toc60235566)

[4.7.2. Сбор медицинского анамнеза и демографических данных 85](#_Toc60235567)

[4.7.3. Антропометрические показатели 86](#_Toc60235568)

[4.7.4. Физикальное обследование 86](#_Toc60235569)

[4.7.5. Жизненно-важные показатели 86](#_Toc60235570)

[4.7.6. Лабораторные анализы 87](#_Toc60235571)

[4.7.6.1. Клинический анализ крови 87](#_Toc60235572)

[4.7.6.2. Биохимический анализ крови 87](#_Toc60235573)

[4.7.6.3. Коагулограмма 88](#_Toc60235574)

[4.7.6.3. Серологические исследования 88](#_Toc60235575)

[4.7.6.4. Общий анализ мочи 89](#_Toc60235576)

[4.7.7. Электрокардиография 89](#_Toc60235577)

[4.7.8. Флюорография / рентгенография грудной клетки 89](#_Toc60235578)

[4.7.9. Забор образцов плазмы крови для исследования фармакокинетики 89](#_Toc60235579)

[4.7.10. Процедуры хранения и отправки биообразцов 92](#_Toc60235580)

[4.7.11. Методика определения аналита в плазме крови 93](#_Toc60235581)

[4.7.11.1. Планирование аналитических процедур 93](#_Toc60235582)

[4.7.11.2. Валидация метода 93](#_Toc60235583)

[4.7.11.3. Оценка стабильности биообразцов 93](#_Toc60235584)

[4.7.11.4. Методика определения аналита в плазме крови 94](#_Toc60235585)

[4.7.12. Регистрация нежелательных явлений 94](#_Toc60235586)

[4.7.13. Оценка сопутствующей терапии 94](#_Toc60235587)

[4.7.14. Телефонные контакты 94](#_Toc60235588)

[4.7.15 Заполнение электронной ИРК 95](#_Toc60235589)

[4.7.16. Стандартный высококалорийный завтрак 95](#_Toc60235590)

[4.8. Описание «правил остановки» или «критериев досрочного исключения из исследования» для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом 95](#_Toc60235591)

[4.8.1. Описание «правил остановки» исследования в целом 95](#_Toc60235592)

[4.8.2. Описание критериев досрочного исключения из основной части исследования (периода терапии) для отдельных субъектов 96](#_Toc60235593)

[4.9. Процедуры учета препаратов, используемых в исследовании 97](#_Toc60235594)

[4.9.1. Обращение с препаратами, используемыми в исследовании 97](#_Toc60235595)

[4.10. Хранение рандомизационных кодов и процедура их раскрытия 98](#_Toc60235596)

[4.11. Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных. 98](#_Toc60235597)

[5. ОТБОР И ИСКЛЮЧЕНИЕ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 98](#_Toc60235598)

[5.1. Критерии включения 98](#_Toc60235599)

[5.2. Критерии невключения 99](#_Toc60235600)

[5.3. Критерии исключения 100](#_Toc60235601)

[5.4. Последующее наблюдение за субъектами, исключенными из исследования / досрочно выбывшими добровольцами. 101](#_Toc60235602)

[5.4.1. Наблюдение за добровольцами, не получившими ни одной дозы препарата 101](#_Toc60235603)

[5.4.2. Наблюдение за добровольцами, получившими хотя бы одну дозу препарата 102](#_Toc60235604)

[6. ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ 103](#_Toc60235605)

[6.1 Исследуемые продукты 103](#_Toc60235606)

[6.1.1. Режим и длительность приема исследуемых продуктов 103](#_Toc60235607)

[6.1.2. Коррекция и отмена исследуемой терапии 103](#_Toc60235608)

[6.1.3. Передозировка исследуемого препарата и препарата сравнения 104](#_Toc60235609)

[6.2. Сопутствующая терапия, разрешенные и запрещенные препараты 105](#_Toc60235610)

[6.2.1. Разрешенная сопутствующая терапия 105](#_Toc60235611)

[6.2.2. Запрещенная сопутствующая терапия 105](#_Toc60235612)

[6.2.3. Прочие ограничения для добровольцев в исследовании 107](#_Toc60235613)

[6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами 108](#_Toc60235614)

[6.3.1. Оценка комплаентности 108](#_Toc60235615)

[7. ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ 108](#_Toc60235616)

[7.1 Перечень параметров фармакокинетики 108](#_Toc60235617)

[7.1.1. Определения параметров 108](#_Toc60235618)

[7.1.2. Конечные точки оценки фармакокинетики 110](#_Toc60235619)

[7.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров фармакокинетики 110](#_Toc60235620)

[7.2.1. Сроки анализа параметров фармакокинетики 110](#_Toc60235621)

[7.2.2. Методы, сроки оценки и регистрации параметров фармакокинетики 110](#_Toc60235622)

[8. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ 111](#_Toc60235623)

[8.1. Перечень параметров безопасности 111](#_Toc60235624)

[8.1.1. Определение понятий 111](#_Toc60235625)

[8.1.1.1. Нежелательные явления 111](#_Toc60235626)

[8.1.1.2. Серьезные нежелательные явления 111](#_Toc60235627)

[8.1.1.3. Прочая информация по безопасности, подлежащая особому репортированию 112](#_Toc60235628)

[8.1.1.3. Непредвиденные нежелательные реакции и серьезные непредвиденные нежелательные реакции 112](#_Toc60235629)

[8.1.2. Конечные точки оценки безопасности 113](#_Toc60235630)

[8.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности 113](#_Toc60235631)

[8.2.1. Сроки анализа параметров безопасности 113](#_Toc60235632)

[8.2.2. Методы, сроки оценки и регистрации параметров безопасности 113](#_Toc60235633)

[8.3. Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщению о НЯ, а также оформления Формы регистрации НЯ 114](#_Toc60235634)

[8.3.1. Регистрация НЯ/СНЯ 114](#_Toc60235635)

[8.3.2. Оформление сообщений о НЯ/СНЯ 117](#_Toc60235636)

[8.4. Методы и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения НЯ/СНЯ 120](#_Toc60235637)

[9. СТАТИСТИКА 120](#_Toc60235638)

[9.1. Описание статистических методов, которые предполагается использовать 120](#_Toc60235639)

[9.2. Этапы статистического анализа, сроки подготовки отчетов 124](#_Toc60235640)

[9.3. Планируемое количество субъектов, обоснование размера выборки, включая рассуждения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической правомерности, и применяемый уровень значимости 124](#_Toc60235641)

[9.4. Применяемый уровень значимости 125](#_Toc60235642)

[9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных 126](#_Toc60235643)

[9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана 127](#_Toc60235644)

[9.7. Отбор субъектов для анализа 127](#_Toc60235645)

[10. ПРЯМОЙ ДОСТУП К ПЕРВИЧНЫМ ДАННЫМ/ДОКУМЕНТАЦИИ 127](#_Toc60235646)

[11. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА 128](#_Toc60235647)

[11.1. Общая информация по обеспечению качества 128](#_Toc60235648)

[11.2. Гарантии качества 128](#_Toc60235649)

[11.3. Соблюдение Протокола исследователем 128](#_Toc60235650)

[11.4. Отклонения от протокола 129](#_Toc60235651)

[11.5. Ответственность Исследователя за несоблюдение Протокола 129](#_Toc60235652)

[11.6. Мониторинг исследования 130](#_Toc60235653)

[11.7. Аудит Спонсором 132](#_Toc60235654)

[11.8. Прекращение исследования 132](#_Toc60235655)

[12. ЭТИКА 132](#_Toc60235656)

[12.1. Этические аспекты исследования 132](#_Toc60235657)

[12.2. Конфиденциальность участников исследования 133](#_Toc60235658)

[13. РАБОТА С ДАННЫМИ И ВЕДЕНИЕ ЗАПИСЕЙ 133](#_Toc60235659)

[13.1. Ведение документации в исследовательском центре 133](#_Toc60235660)

[13.2. Конфиденциальность данных 134](#_Toc60235661)

[13.3. Сбор данных 134](#_Toc60235662)

[13.4. Ведение базы данных и контроль качества 135](#_Toc60235663)

[13.5. Архивирование документов 135](#_Toc60235664)

[14. ФИНАНСИРОВАНИЕ И СТРАХОВАНИЕ 136](#_Toc60235665)

[15. ПУБЛИКАЦИИ 137](#_Toc60235666)

[16. НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ 137](#_Toc60235667)

[17. ПРИЛОЖЕНИЯ 138](#_Toc60235668)

**ПОДПИСНОЙ ЛИСТ 1 (ГЛАВНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ)**

к версии № 1.1 от 16 июня 2021 г. протокола «Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RVR-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг, (ООО «Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг (Байер АГ, Германия) у здоровых добровольцев» (номер протокола: TL-RVR-t-01)

Я, нижеподписавший(ая)ся соглашаюсь со следующим:

1. Я полностью ознакомился/ознакомилась с положениями настоящего Протокола, принимаю их и обязуюсь проводить исследование в соответствии с настоящим Протоколом, а также в соответствии с требованиями ICH GCP, Хельсинской Декларации, требованиями государственных регуляторных органов Российской Федерации и Евразийского Экономического Союза.
2. Я не буду отступать от протокола без предварительного письменного разрешения со стороны Спонсора, одобренного регуляторными органами локальными комитетами по этике, за исключением случаев, когда это необходимо для предупреждения какой-либо непосредственной опасности для субъекта исследования.
3. Я располагаю штатом квалифицированных сотрудников, необходимым оборудованием и достаточным количеством времени для проведения исследования в соответствии с настоящим Протоколом.
4. Я приму все меры для того, чтобы весь персонал, вовлеченный в проведение исследования, был адекватно ознакомлен с настоящим Протоколом и правильно выполнял свои обязанности в ходе проведения исследования.
5. Я соглашаюсь с процедурами аудита и инспекции в соответствии с правилами, установленными Спонсором и государственными регуляторными органами.
6. Я понимаю, что текст настоящего Протокола, а также все иные материалы и результаты исследования носят конфиденциальный характер и являются собственностью Спонсора. Я обязуюсь не предоставлять их третьим лицам, за исключением случаев, предусмотренных действующим законодательством Российской Федерации и Евразийского Экономического Союза.

|  |  |
| --- | --- |
| **Главный Исследователь:**  **Осешнюк Родион Александрович**  Заместитель управляющего по клиническим исследованиям Общества с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность» (ООО «НИЦ ЭКО-безопасность») | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

**ПОДПИСНОЙ ЛИСТ 2 (СПОНСОР)**

к версии № 1.1 от 16 июня 2021 г. протокола «Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RVR-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг, (ООО «Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг (Байер АГ, Германия) у здоровых добровольцев» (номер протокола: TL-RVR-t-01)

Я, нижеподписавший(ая)ся, одобряю протокол исследования и обязуюсь проводить исследование в соответствии со всеми требованиями протокола.

|  |  |
| --- | --- |
| **Спонсор:**  **Филон Ольга Владимировна**  Медицинский директор  ООО «Технология лекарств» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| **AUC** | area under curve/площадь под кривой «концентрация-время» |
| **Bcrp** | breast cancer resistance protein/белок устойчивости рака молочной железы |
| **Cmax** | максимальная концентрация лекарственного вещества в крови |
| **CYP** | цитохром |
| **ED50** | effective Dose 50/доза, обеспечивающая 50% максимального эффекта |
| **FDA** | управление по контролю за качеством продуктов и медикаментов |
| **Ig** | иммуноглобулин |
| **MTD** | maximum tolerance dose/максимальная переносимая доза |
| **NOAEL** | no observed adverse effect level/максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия |
| **O2** | молекулярный кислород |
| **Pgp** | protein gen product/белковый гликопротеин |
| **pH** | водородный показатель |
| **PQ** | интервал между волнами R и Q сердечного ритма на электрокардиограмме |
| **QRS** | желудочковый комплекс, который регистрируется во время возбуждения желудочков сердца на электрокардиограмме |
| **QT** | расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца T на электрокардиограмме |
| **T1/2** | период полувыведения |
| **Tmax** | время достижения максимальной концентрации |
| **Vss** | объем распределения в стационарном состоянии |
| **АЛТ** | аланинаминотрансфераза |
| **ВТЭ** | венозная тромбоэмболия |
| **ГИТ** | вызванная гепарином тромбоцитопения |
| **ЖКТ** | желудочно-кишечный тракт |
| **ТГВ** | тромбоз глубоких вен |
| **ТФ** | тканевой фактор |
| **ТЭЛА** | тромбоэмболия легочной артерии |
| **ФП** | фибрилляция предсердий |
| **ЭКГ** | электрокардиограмма |
| **CHADS2** | шкала оценки риска инсульта у больных фибрилляцией/трепетанием предсердий |
| **SD** | стандартное отклонение |
| **АВК** | антагонист витамина К |
| **ВИЧ** | вирус иммунодефицита человека |
| **ВЧК** | внутричерепное кровоизлияние |
| **ДИ** | доверительный интервал |
| **ИМ** | инфаркт миокарда |
| **ИМ** | инфаркт миокарда |
| **КлКп** | клиренс креатинина |
| **ЛП** | левое предсердие |
| **ЛДГ** | лактатдегидрогеназа |
| **МКД** | межквартальный диапазон |
| **МНО** | международное нормализованное отношение |
| **НОАК** | новые оральные антикоагулянты |
| **НПВП** | нестероидный противовоспалительный препарат |
| **НЯ** | нежелательные явления |
| **ОР** | относительный риск |
| **ПНМК** | переходящее нарушение мозгового кровообращения |
| **ССЗ** | сердечно-сосудистые заболевания |
| **США** | Соединенные Штаты Америки |
| **ТГВ** | тромбоз глубоких вен |
| **ТИА** | транзиторная ишемическая атака |
| **ТЭЛА** | тромбоэмболия легочной артерии |
| **УЛП** | ушко левого предсердия |
| **ФП** | фибрилляция предсердий |
| **ЧП-ЭхоКГ** | чреспищеводная эхокардиография |
| **ЭСБКК** | эмболия сосудов большого круга кровообращения |

# ГЛОССАРИЙ ТЕРМИНОВ

| **Термин** | **Определение** |
| --- | --- |
| Исследуемый продукт (investigational product) | Понятие, включающее исследуемый лекарственный препарат, препарат сравнения или плацебо. Это готовая лекарственная форма действующего вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный препарат в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию. |
| Исследуемый препарат (study / test product / drug) | Готовая лекарственная форма, свойства которой изучаются в рамках данного исследования. |
| Препарат сравнения (comparator/reference product / drug) | Активный контроль или плацебо, используемые в качестве контроля в клиническом исследовании с целью снижения предвзятости оценок, сохранения слепого режима в отношении исследуемого препарата, оценки внутренней достоверности исследования и/или сравнительных эффектов исследуемого препарата. |
| Индивидуальная регистрационная карта (ИРК; Case Report Form; CRF) | Документ на бумажном или электронном носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования. |
| Брошюра исследователя (Investigator's Brochure) | Сводное изложение результатов доклинического и клинического изучения исследуемого препарата, значимых для его исследования с участием человека |
| Идентификационный код (номер) пациента (Subject identification code / subject ID)  |\_\_|\_\_|-|\_\_|\_\_|\_\_| | Уникальный код, присваиваемый исследователем каждому субъекту исследования и используемый для его идентификации на протяжении всего исследования для обеспечения конфиденциальности его личных данных и используемый вместо имени субъекта во всех данных, относящихся к исследованию.  Как правило, этот номер состоит из двузначного номера исследовательского центра и трехзначного номера по порядку, обозначающего порядок включения пациентов в исследование. |
| Скрининговый номер  |\_\_|\_\_|-|\_\_|\_\_| | Уникальный номер, присваиваемый каждому пациенту, подписавшему ИС, состоящий из двузначного номера центра и двузначного номера по порядку, обозначающего порядок включения пациентов в данном центре. |
| Рандомизационный номер  |\_\_|\_\_|\_\_| | Уникальный номер, присваиваемый каждому включенному в исследование (рандомизированному) пациенту и кодирующий определенный вид лечения. После рандомизации данный номер нигде не используется. |
| Оценка | Процедура, применяемая для получения данных, требуемых в данном исследовании. |
| Включение в исследование | Временная точка, в которой производится рандомизация и распределение в ту или иную группу терапии. |
| Досрочное выбывание пациента | Временная точка, на которую приходится выход пациента из исследования до запланированного завершения исследуемой терапии и/или оценок; в это время прекращается исследуемая терапия, и не планируется дальнейших оценок. |
| Окончание участия в исследовании | Временная точка, на которую приходится визит итоговой оценки пациента. |
| Исследуемая терапия | Включает любой препарат (исследуемый или препарат сравнения / референтный препарат), применяемый в любой группе исследования в рамках процедур исследования. |
| Переменная | Идентификатор, применяемый в анализе данных; получают прямо или косвенно из данных, собранных в ходе заданных оценок в заданные временные точки. |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

Не применимо.

# Ф.И.О. и должности исследователей, отвечающих за проведение исследований, и адреса и телефоны клинических (исследовательских) центров

| **№** | **Наименование**  **клинического (исследовательского) центра** | **Ф.И.О. Главного исследователя** | **Должность Главного исследователя** | **Адрес клинического (исследовательского) центра** | **Телефон, факс, эл. почта** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. | Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность» (ООО «НИЦ ЭКО-безопасность») | Осешнюк Родион Александрович | Заместитель управляющего по клиническим исследованиям ООО «НИЦ Эко-безопасность» | 196143, г. Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 65 | Тел.: + 7 (812) 500-55-03  Эл. почта: nic@ecosafety.ru |

**Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, отвечающего за принятие решений медицинского характера**

| **Ф.И.О. квалифицированного врача, отвечающего за принятие решений медицинского характера** | **Должность** | **Адрес** | **Телефон, эл. почта** |
| --- | --- | --- | --- |
| Никольская Мария Викторовна | Руководитель отдела медицинской информации ООО «Технология лекарств» | 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2a, стр. 31, пом. 21. | Тел.: +7 (495) 225-62-00, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: nikolskaia@drugsformulation.ru |

# Наименования и адреса клинических и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченные в исследование

| **№** | **Наименование организации** | **Роль в исследовании** | **Ф.И.О. ответственного лицо** | **Адрес организации** | **Телефон, факс, эл. почта** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. | Общество с ограниченной ответственностью "Масс-спектрометрия и медицина" (ООО "МассМедика") | Фармакокинетическая лаборатория (определение концентраций препарата) | Глаговский Павел Борисович | Юридический адрес: 117485, Москва г, Бутлерова ул, дом № 12, этаж 2, помещение III, комната 5  Фактический адрес: 117246, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр.2, офис 225. | Тел.: + 7 (495) 510-43-51  Эл. почта: glagovsky@chromolab.ru |

# СИНОПСИС

| **СИНОПСИС** | |
| --- | --- |
| **Идентификационный номер протокола:** | TL-RVR-t-01 |
| **Название исследования:** | Открытое рандомизированное перекрёстное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата TL-RVR-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг, (ООО «Технология лекарств», Россия) в сравнении с референтным препаратом Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг (Байер АГ, Германия) у здоровых добровольцев |
| **Краткое название:** | Нет |
| **Фаза клинического исследования:** | Исследование биоэквивалентности |
| **Тип исследования:** | интервенционное |
| **Спонсор исследования:** | ООО «Технология лекарств», ГК «Р-фарм»  Юридический и почтовый адрес: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2a, стр.31, пом. 21.  Тел.: +7 (495) 225-62-00, факс: +7 (495) 225-62-65.  Эл. почта: [info@drugsformulation.ru](mailto:info@drugsformulation.ru). |
| **Исследуемый препарат (Т):** | Внутренний код препарата: TL-RVR-t  Название: РИВАРОКСАБАН  Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой  МНН: ривароксабан  Дозировка: 10 мг и 20 мг  Производитель: РУДН, Россия  Получатель РУ: ООО «Технология лекарств», Россия |
| **Препарат сравнения (R):** | Название: Ксарелто®  Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой  МНН: ривароксабан  Дозировка: 10 мг и 20 мг  Производитель: Байер АГ, Германия  Владелец РУ: Байер АГ, Германия |
| **Исследовательские центры:** | Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность» (ООО «НИЦ ЭКО-безопасность»).  Юридический адрес: 196143, г. Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 65.  **Контактное лицо:**  Главный исследователь: Осешнюк Родион Александрович.  Эл. почта: [ilc@ecosafety.ru](mailto:ilc@ecosafety.ru); rao81@mail.ru.  Тел.: служебный: + 7 (812) 500-55-03; +7 (911) 252-84-28. |
| **Фармакокинетическая лаборатория:** | ООО «МассМедика»  Юридический адрес: 117485, Москва г, Бутлерова ул., дом № 12, этаж 2, помещение III, комната 5  Фактический адрес: 117246, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр.2, офис 225.  **Контактное лицо:**  Глаговский Павел Борисович, генеральный директор.  Эл. почта: glagovsky@chromolab.ru.  Тел: служебный + 7 (495) 510-43-51 |
| **Цели исследования:** | **Цели исследования:**   * Установить биоэквивалентность препаратов TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств», Россия) и Ксарелто® (Байер АГ, Германия) при однократном пероральном приеме здоровыми добровольцами натощак и после стандартного высококалорийного завтрака, в дозировках 10 мг и 20 мг, соответственно. |
| **Задачи исследования:** | **Задачи исследования:**   * Определить и сравнить фармакокинетические параметры ривароксабана после однократного перорального приема препарата TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств», Россия) и Ксарелто® (Байер АГ, Германия), в дозировках 10 мг и 20 мг, у здоровых добровольцев при приеме натощак и после стандартного высококалорийного завтрака. * Определить и сравнить частоту НЯ и СНЯ после однократного перорального приема препарата TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств», Россия) и Ксарелто® (Байер АГ, Германия), в дозировках 10 мг и 20 мг, у здоровых добровольцев при приеме натощак и после стандартного высококалорийного завтрака. |
| **Дизайн исследования:** | Данное клиническое исследование биоэквивалентности препаратов TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств», Россия) и Ксарелто® (Байер АГ, Германия) при их однократном приеме здоровыми добровольцами имеет дизайн открытого рандомизированного перекрестного исследования, включающего 2 этапа: 1-й этап – 2 однократных приема исследуемых продуктов с простым перекрестом в дозировке 10 мг натощак; 2-й этап - 2 однократных приема исследуемых продуктов с простым перекрестом в дозировке 20 мг после стандартного высококалорийного завтрака.  В исследование будет включено (рандомизировано) 30 здоровых добровольцев; скринировано – максимум 34 здоровых добровольца. |
| **Подписание ИС и рандомизация**  Перед включением в исследование добровольцам будет предоставлена полная информация о данном клиническом исследовании, его целях, а также рисках, связанных с участием в нем. После подписания добровольцем письменного информированного согласия, он пройдет обследование в рамках скрининг-периода. По завершении скринингового обследования врач-исследователь принимает решение о возможности/невозможности включения добровольца в исследование.  Если доброволец соответствует критериям отбора, он будет рандомизирован в одну из двух групп (№1 или №2) с определенной последовательностью приема исследуемого препарата и препарата сравнения, в соотношении 1:1. Рандомизация будет производиться методом рандомизационных конвертов. Добровольцы в группе №1 будут, например, получать сначала исследуемый препарат (Т), затем препарат сравнения (R) в дозировке 10 мг натощак, затем вновь исследуемый препарат (Т) и препарата сравнения (R) в дозировке 20 мг (последовательность T10-R10-T20-R20), в группе №2 — наоборот (последовательность R10-T10-R20-T20). Отмывочный период после каждого из приемов будет составлять 7 дней. Точный номер группы и соответствующая ему последовательность приема препаратов будут указаны в содержимом рандомизационного конверта.  Рандомизация проводится в день накануне первого дозинга исследуемым продуктом. |
| **Периоды исследования**  В целом, исследование будет включать следующие периоды:  1) **Период скрининга:**  дни -6 - 0 (перед рандомизацией и включением в исследование).  2) **Основной период оценки ФК,** включающий 2 этапа (и 4 периода):  ***1-й этап: прием препаратов в дозировке 10 мг натощак***  период №1 – дни 1-7,  период №2 – дни 8-14,  ***2-й этап: прием препаратов в дозировке 20 мг после стандартного высококалорийного завтрака***  период №3 – дни 15-21,  период №4 – дни 22-28.  Он включает в себя процедуры, связанные с приемом исследуемого препарата или препарата сравнения, наблюдение за участником исследования и забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана. Отмывочный период между каждым из приемов составит 7 дней.  3) **Период последующего наблюдения**:  дни 29 – 36(±2). |
| **Госпитализация и визиты**  Все добровольцы будут госпитализированы четырежды на протяжении исследования (во время Периодов № 1 – 4), в плановом порядке, накануне дня приема одного из исследуемых продуктов, не менее, чем за 12 часов до запланированного приема препарата, и будут продолжать находится в клиническом центре не менее 24 часов после приема препарата в каждом из периодов, в котором осуществляется прием препарата. Нахождение добровольца в стационере может быть продлено до 48 ч после каждого приема препарата, однако доброволец может и явиться на амбулаторный прием для последнего отбора биообразца в точке 48 ч каждого Периода.  В исследовании, в общей сложности, предусмотрены: скрининг-период, 5 визитов (4 из которых предполагают госпитализацию и 1 амбулаторный визит в периоде последующего наблюдения на 29±1 день) и 1 телефонный контакт (на 36±2 день исследования). |
| **Режим приема пищи и воды**  Добровольцы не должны принимать пищу, как минимум за 10 часов до приема препаратов (на 1-м этапе – в Периодах 1 и 2) и до стандартного высококалорийного завтрака (на 2-м этапе – в Периодах 3 и 4, соответственно), а также в течение 4 часов после приема препарата в каждом из 4-х Периодов исследования.  По прошествии 4 часов после приема препарата осуществляется первый прием пищи, в дальнейшем устанавливается свободный график приема пищи.  В течение 1 часа до и 2 часов после приема препарата запрещен прием жидкости за исключением 200 мл питьевой воды, которой доброволец запивает принимаемый препарат. В последующем устанавливается свободный питьевой режим. |
| **Забор образцов крови**  Забор образцов крови для определения концентрации ривароксабана будет производиться перед каждым приемом препарата и через 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10, 16, 24 и 48 ч от момента приема препарата в каждом из 4-х Периодов исследования (всего 20 заборов крови на протяжении каждого периода исследования, 80 заборов на протяжении всего исследования – не считая образцов крови для клинического и биохимического анализа).  В общей сложности, у 30 рандомизированных добровольцев будет забрано максимум 2400 биообразцов. |
| **Аналитическая методика**  Количественное определение ривароксабана в плазме крови будут осуществлять с помощью высокочувствительного и селективного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием внутреннего стандарта. Полная валидация биоаналитического метода определения ривароксабана в плазме крови будет проведена в соответствии с рекомендациями ЕАЭС (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016[[1]](#footnote-1)), EMA (Guideline on bioanalytical method validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2, 21.07.2011) и стандартными процедурами лаборатории.  Нижний предел количественного определения составит не более 5 нг/мл. |
| **Обследование добровольцев**  До приема исследуемых продуктов добровольцам будет проведен сбор жалоб, анамнеза жизни, сбор данных о сопутствующей терапии, будут измерены рост и масса тела, жизненно-важные показатели (АД, ЧСС, и температура тела), проведен физикальный осмотр, выполнены тест на алкоголь, анализ мочи на злоупотребление психотропными, наркотическими и психоактивными веществами, анализ на гепатиты В и С, ВИЧ и сифилис, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ и флюорография / рентген грудной клетки (допускается использование результатов ранее проведенной флюорографии / рентгена грудной клетки в сроки, не превышающие 6 месяцев до дня первого приема препарата в настоящем исследовании).  Перед очередным приемом одного из исследуемых продуктов добровольцам будут выполнены тест на алкоголь и анализ мочи на злоупотребление психотропными, наркотическими и психоактивными веществами, с целью обеспечения того, что участие добровольца является валидным.  С целью мониторинга безопасности на 2-й день после каждого приема одного из исследуемых продуктов будут производиться следующие манипуляции: измерение жизненно-важных показателей (АД, ЧСС, и температура тела), физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови (общий билирубин, общий холестерин, ЩФ, АСТ, АЛТ, ЛДГ, амилаза, липаза, креатинин), коагулограмма, общий анализ мочи. Кроме того, на протяжении всего исследования проводится регистрация нежелательных явлений.  После последнего приема исследуемого препарата / препарата сравнения добровольцы будут наблюдаться в общей сложности в течение 2-х недель для оценки безопасности. На 29±1 день запланирован амбулаторный визит, в рамках контроля состояния добровольцев будут производиться вышеуказанные процедуры оценки безопасности. На 36±2 день исследования предусмотрен телефонный контакт с участниками исследования для оценки их самочувствия и наличия/отсутствия нежелательных явлений. |
| **Планируемый объем выборки:** | 30 рандомизированных (включенных) добровольца (по 15 добровольцев в группе), с учетом возможного выбывания добровольцев на этапе скрининга – до 34 скринированных добровольцев. |
| **Популяция:** | Взрослые здоровые добровольцы мужского пола в возрасте 18-45 лет. |
| **Критерии включения:** | 1. Подписание информированного согласия. 2. Мужской пол. 3. Возраст 18 - 45 лет включительно. 4. Индекс массы тела (ИМТ) в пределах нормы (18,5 – 30,0 кг/м2). 5. Верифицированный диагноз «здоров», по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования:  * результаты общего и биохимического анализов крови, коагулограммы (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, МНО), общего анализа мочи и ЭКГ в пределах нормальных значений, принятых в исследовательском центре. Скрининговые лабораторные исследования должны быть выполнены не более чем за 7 суток до включения в исследование; * гемодинамические показатели в пределах нормы: САД – менее 120 мм рт. ст., ДАД – менее 80 мм рт. ст., ЧСС – 60 – 100 уд./мин; * отсутствие хронических инфекций (туберкулеза) и хронических воспалительных заболеваний в анамнезе; * отсутствие гепатита В, С, ВИЧ и сифилиса; * удовлетворительное самочувствие (по мнению добровольца) в течение 30 дней перед включением в исследование.  1. Отсутствие указаний на злоупотребление алкоголем или на наркотическую зависимость на момент включения в исследование или в анамнезе (подтвержденный срок до 3-х месяцев до момента включения в исследование). 2. Способность добровольца, по мнению исследователя, соблюдать процедуры Протокола. 3. Готовность добровольцев и их половых партнерш с сохраненной репродуктивной функцией использовать надежные методы контрацепции, начиная за 2 недели до первого применения препарата и до 4-х недель после получения последней дозы исследуемого препарата. Данное требование не относится к участникам, которым проведена хирургическая стерилизация. Надежные методы контрацепции предполагают применение 1-го барьерного способа в комбинации с одним из следующих: спермициды, внутриматочная спираль / пероральные контрацептивы у полового партнера. 4. Готовность не употреблять алкоголь в течение 24 часов до первого приема исследуемого препарата / препарата сравнения и в течение всего исследования. 5. Готовность не употреблять грейпфрут, гранат, горький апельсин, сок этих фруктов или продукты с их содержанием в течение 72 часов перед каждым приемом исследуемого препарата / препарата сравнения, и в течение 72 часов после приема. |
| **Критерии невключения:** | 1. Психические заболевания и другие состояния, которые могут повлиять на способность добровольца следовать протоколу исследования. 2. Хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (за исключением аппендэктомии не менее чем за 30 календарных дней до планируемой даты рандомизации в исследование). 3. Невозможность установить венозный катетер для забора образцов крови (например, вследствие заболеваний кожи в местах венепункции). 4. Отягощенный аллергологический анамнез. 5. Гиперчувствительность к компонентам, входящих в состав препаратов TL-RVR-t, Ксарелто® или лекарственным средствам одного с ними класса. 6. Курение более 10 сигарет в день. 7. Прием более 10 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна ½ л пива, 200 мл вина или 20 мл спирта) или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании или злоупотреблении лекарственными средствами. 8. Синдром Жильбера в анамнезе. 9. Миопатия или рабдомиолиз в анамнезе, а также предрасположенность к их развитию, в том числе вследствие приема некоторых лекарственных препаратов (бензодиазепины, барбитураты, антигистаминные препараты и циклические антидепрессанты). 10. Наличие повреждений или состояний (в том числе в анамнезе), связанных с повышенным риском развития кровотечения, например:  * недавние травмы головного или спинного мозга, * операции на головном, спинном мозге или глазах, * перенесенное внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние, * язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, * диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, * артериовенозные мальформации, * аневризмы сосудов, * врожденная или приобретенная склонность к кровоточивости, * патология сосудов головного или спинного мозга, * сосудистая ретинопатия, * бронхоэктазы, * большие кровотечения/кровоизлияния в анамнезе.  1. Прием алюминий- и магнийсодержащих антацидов и лекарственных средств, повышающих pH желудочного сока (омепразол, фамотидин и т.д.) менее чем за 14 календарных дней до планируемой даты рандомизации в исследование и потребность в их применении в течение исследования. 2. Прием лекарственных препаратов, влияющие на гемостаз (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы агрегации тромбоцитов, другие антитромботические препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН) менее чем за 14 календарных дней до планируемой даты рандомизации в исследование и потребность в их применении в течение исследования. 3. Прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 30 дней до планируемой даты рандомизации в исследование. 4. Регулярный прием внутрь или парентеральное введение любых лекарственных препаратов, в том числе безрецептурных средств, витаминов и биологически активных добавок, менее чем за 14 календарных дней до планируемой даты рандомизации в исследование. 5. Хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови. 6. Острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до планируемой даты рандомизации в исследование. 7. Донорство 450 мл и более крови или плазмы в течение 60 календарных дней до планируемой даты рандомизации в исследование. 8. Участие в любых клинических исследованиях лекарственных средств менее чем за 30 календарных дней до планируемой даты рандомизации в исследование. 9. Предшествующее участие в этом же исследовании. 10. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. 11. Соблюдение любой диеты (вегетарианской, веганской, в том числе с ограничением употребления поваренной соли) в течение 2 недель до планируемой даты рандомизации в исследование. 12. Соблюдение особого образа жизни (например, работа в ночное время, экстремальные физические нагрузки). 13. Положительный анализ мочи на запрещенные препараты (кокаин, опиаты, марихуана, барбитураты, амфетамины, бензадиазепины, метадон, фенциклидин). 14. Положительный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе. 15. Положительные результаты теста крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В или С. |
| **Применение исследуемых продуктов (дозинг):** | Во время 1-го этапа (Периоды 1 и 2) каждому добровольцу будут назначены однократно натощак одна таблетка исследуемого препарата TL-RVR-t (Т), а затем, с интервалом в 7 дней, одна таблетка референтного препарата Ксарелто® (R), содержащая 10 мг ривароксабана, или наоборот, в зависимости от схемы рандомизации (T10-R10-T20-R20 или R10-T10-R20-T20). Во время 2-го этапа (Периоды 3 и 4), каждый из добровольцев получит однократно после стандартного высококалорийного завтрака одну таблетку исследуемого препарата TL-RVR-t (Т), а затем, с интервалом в 7 дней, одну таблетку референтного препарата Ксарелто® (R), содержащую 20 мг ривароксабана, или наоборот, в зависимости от схемы рандомизации, соответственно. Таким образом, интервал между каждым из приемов одного из исследуемых продуктов составит 7 дней.  Препараты будут приниматься в исследовательском центре под наблюдением медицинского персонала. После приема препарата ротовая полость добровольцев будет осмотрена, чтобы удостовериться в том, что доброволец принял препарат.  Прием исследуемого продукта будет осуществляться следующим образом. Таблетку необходимо принять в положении «сидя». Во время 1-го этапа (Периоды 1 и 2) таблетки необходимо будет принять натощак, после воздержания от приема пищи в ночной период не менее 10 часов, запивая таблетку 200 мл питьевой воды комнатной температуры. Во время 2-го этапа (Периоды 3 и 4) после воздержания от приема пищи в ночной период в течение не менее 10 часов, добровольцам будет предложен стандартный высококалорийный завтрак. Исследуемый и референтный препараты необходимо будет принять через 20±1 минут после начала приема завтрака, в положении «сидя», запивая таблетку 200 мл питьевой воды.  В случае рвоты/диареи, возникшей в период до 8 часов (более 2-х Tmax) после приема любого из препаратов в любом Периоде, доброволец выбывает из исследования.  Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 3-х часов после приема препарата. |
| **Суммарная продолжительность исследования:** | Общая ожидаемая длительность исследования составит 12 месяцев:  - период инициации центра и набора добровольцев – 6 месяцев,  - основной период исследования и период наблюдения – 36±2 дней (порядка 1 мес.),  - сбор данных и статистическую обработку результатов – 5 месяца.  Ожидаемая продолжительность участия каждого субъекта в исследовании составит максимум 42±2 дня, включая периоды скрининга (7 дней), основной период исследования (суммарно 28 дней) и период последующего наблюдения (7(±2) дней). |
| **Оценка фармакокинетики** | **Первичные конечные точки:**   * Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ривароксабана от момента приема препарата до 48 часов после однократного приёма препарата (AUC (0-t)); * Максимальная концентрация ривароксабана в плазме крови после однократного приёма препарата (Cmax).   **Дополнительные (поисковые) конечные точки:**   * Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ривароксабана от момента приема препарата до бесконечности после однократного приёма препарата (AUC(0-∞)); * Время достижения максимальной концентрации ривароксабана в плазме крови добровольцев после однократного приёма препарата (Tmax); * Остаточная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ривароксабана ((AUC(0-∞) - AUC (0-t))/AUC(0-∞)); * Период полувыведения ривароксабана после однократного приёма препарата (T1/2); * Константа скорости элиминации ривароксабана после однократного приёма препарата (Кel).   Конечные точки будет рассчитаны для каждой из исследуемых дозировок (10 мг и 20 мг) в отдельности.  **Установление биоэквивалентности:**  Установление биоэквивалентности препаратов будет производиться путем сравнения границ 90% доверительных интервалов для отношения геометрических средних AUC (0-t) и Cmax ривароксабана после приема исследуемого препарата и препарата сравнения в каждой из 2-х исследуемых дозировок (10 мг и 20 мг), с границами эквивалентности, установленными как равные 80,00 – 125,00%.  **Методы оценки фармакокинетики:**  Фармакокинетика будет анализироваться путем определения концентрации ривароксабана в плазме крови биоаналитическим методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Забор образцов крови в группах будет производиться непосредственно перед введением и далее спустя 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10, 16, 24 и 48 ч после приема исследуемого препарата/препарата сравнения. |
| **Оценка безопасности** | **Дополнительные (поисковые) конечные точки:**   * Частота и тяжесть всех случаев НЯ и СНЯ; * Частота случаев НЯ 3 - 4 степени по CTCAE 5.0; * Все случаи досрочного прекращения участия в исследовании, связанные с НЯ/СНЯ.   Оценка будет производиться за весь период участия добровольцев в исследовании.  **Методы оценки безопасности:**  С целью анализа безопасности будет производиться периодическая оценка физиологических показателей (АД, ЧСС, tо тела), гематологических (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ) и биохимических (общий билирубин, общий холестерин, ЩФ, АСТ, АЛТ, ЛДГ, амилаза, липаза, креатинин), коагулограммы, анализа мочи, а также регистрация НЯ и СНЯ. |
| **Этические и регуляторные аспекты:** | Исследование будет проводиться в полном соответствии с настоящим протоколом, требованиями ICH GCP, Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза"), ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», этическими принципами Хельсинкской декларации последнего пересмотра и Правилами обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата, а также с действующим законодательством и регуляторными требованиями Российской Федерации и Евразийского Экономического Союза.  Также исследование будет выполнено в соответствии с требованиями к проведению исследований биоэквивалентности ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза") и ЕМА (GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* London, 20 January 2010). |
| **Статистическая методология** | **Расчет размера выборки**  Цель исследования — установить биоэквивалентность препарата TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств») и препарата Ксарелто® (Байер АГ, Германия). Таким образом, по своему дизайну это исследование эквивалентности.  Ривароксабан не относится к препаратам с высоковариабельной фармакокинетикой. На основании данных, представленных в открытых литературных источниках[[2]](#footnote-2), интраиндивидуальный коэффициент вариации (CVintra) ривароксабана является максимальным для Сmax и составляет 22,18%. В связи с данным фактом, обоснованным для данного исследования является простой перекрестный дизайн (2х2) с 2-я этапами, в которых будут использоваться дозировки 10 мг и 20 мг, соответственно.  Таким образом, исходный объём выборки в исследовании составляет:  *Study design: 2x2 crossover*  *log-transformed data (multiplicative model)*  *alpha = 0.05, target power = 0.8*  *BE margins = 0.8 ... 1.25*  *True ratio = 0.95, CV = 0.2218*  *Sample size (total)*  *n power*  *24 0.832779*  Учитывая потенциальный риск выбывания до 20 % добровольцев из исследования по разным причинам (ввиду 4-х-периодного дизайна), рекомендуется включить в исследование 24×1.2=30  **добровольцев**, по 15 добровольцев в каждую из последовательностей приёма (T10-R10-T20-R20 или R10-T10-R20-T20). С учетом возможного выбывания добровольцев на этапе скрининга в скрининге примут участие не более 34 добровольцев.  Замена выбывших добровольцев дублерами не предусмотрена.  **Выбор популяций для анализа**  **Анализ фармакокинетики**  Популяция для оценки фармакокинетики включает всех добровольцев, у которых пропущено не более 3-х заборов образцов крови в любом из периодов, при этом не допускается пропуск 2-х заборов подряд в течение первых 3 часов, и у которых не было зарегистрировано случаев рвоты/диареи в течение 8 ч после приема любого из препаратов.  **Анализ безопасности**  Популяция для оценки безопасности будет включать всех добровольцев, получивших, по крайней мере, одну дозу исследуемого продукта, у которых выполнена, по крайней мере, одна оценка безопасности после скрининговой оценки.  Оценка демографических и исходных характеристик будет производиться в популяции для оценки фармакокинетики и в популяции для оценки безопасности.  **Методы статистического анализа**  Статистическая обработка полученных данных будет производиться с помощью ПО Statistica 10.0 и/или статистического пакета R и/или пакета прикладных программ WinNonlin 6.3 и/или других валидированных статистических пакетов. Выбор метода статистического анализа для прочих показателей будет определяться типом исходных данных, видом распределения.  Для количественных данных, к которым относятся основные демографические показатели, клинико-лабораторные данные (результаты оценки физикальных параметров и результаты анализов) и фармакокинетические показатели вначале будет выполняться проверка нормальности распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка и графическим методом. Количественные показатели, полученные в ходе исследования, будут обрабатываться по правилам описательной статистики. Для описания количественных переменных распределенных по нормальному закону запланировано использование следующих характеристик: среднее значение, стандартное отклонение. Для описания количественных данных, распределенных по отличному от нормального закону распределения, предполагается описание при помощи медианы и квартилей.  Выбор метода статистического сравнения количественных данных будет определяться типом исходных данных и видом распределения. Для данных, распределенных по нормальному закону распределения, будут использоваться следующие критерии: двухвыборочный критерий Стьюдента и дисперсионный анализ. Для данных, распределенных по закону, отличному от нормального, будет использоваться критерий Манна-Уитни.  Для описания категориальных данных (частота НЯ/СНЯ) будут использоваться проценты или доли. Статистическое сравнение категориальных данных планируется проводить с использованием точного теста Фишера или критерия Пирсона для несвязанных выборок и с помощью критерия Мак-Немара для связанных выборок.  **Подготовка отчетов**  После завершения участия всеми добровольцами, будет подготовлен итоговый отчет об исследовании, включающий в себя анализ фармакокинетики и биоэквивалентности и анализ безопасности. |

**1. ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

## 1.1. Введение

### 1.1.1. Обзор данных по патогенезу, эпидемиологии и текущим вариантам терапии заболевания

**1.1.1.1. Эпидемиология и значимость заболевания**

Фибрилляяция предсердий (ФП) — разновидность наджелудочковой тахиаритмии с хаотической электрической активностью предсердий с частотой импульсов 350—700 в минуту, что исключает возможность их координированного сокращения. Это один из наиболее распространённых видов аритмий. Нарушение гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному повышению заболеваемости, смертности и стоимости медицинского обслуживания. Хроническое течение ФП приводит к увеличению риска смерти примерно в 1,5—2 раза. При ФП в левом предсердии образуются тромбы, которые могут с током крови попадать в сосуды головного мозга, вызывая ишемический инсульт. Частота развития данного осложнения у пациентов с ФП неревматической этиологии в среднем составляет 6 % в год.

По данным на 2010 г. у 33 500 000 людей в мире был диагностирован данный вид аритмии. При этом фибрилляция предсердий является причиной развития около 25% ишемических инсультов, и её наличие у человека увеличивает в 5 раз частоту развития кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) — патологическое состояние, характеризующиеся образованием тромбов в глубоких венах, чаще всего нижних конечностей. Данное заболевание встречается у 10-20 % населения. Распространённость среди популяции: от 50 до 160 случаев на 100 000 населения. При отсутствии лечения является причиной 3-15 % смертей от тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА). ТЭЛА — относительно распространённая жизнеугрожающая сердечно-сосудистая патология (примерно 1 случай на тысячу населения в год). В США ТЭЛА наблюдают примерно у 650 000 человек, которая приводит к 350 000 смертям в год. ТЭЛА чаще возникает у пациентов пожилого возраста. Источником тромбов при ТЭЛА чаще служат вены нижних конечностей (тромбоз вен нижних конечностей), намного реже — вены верхних конечностей и правые отделы сердца. Вероятность венозного тромбоза повышается у беременных женщин, у женщин, длительное время принимавших пероральные контрацептивы, у больных тромбофилией.

Клинические последствия фибрилляция предсердий в виде системной эмболии и возникновения инсультов [1-3], а также тромбоз нижних конечностей [4-5], являющийся наиболее частой причиной ТЭЛА связаны с образованием тромбов, поэтому профилактика тромбообразования является одним из основных направлений профилактики тромбозов при данных заболеваниях. При этом, основными классами антикоагулянтов, используемыми для профилактики и лечения тромбозов, являются препараты класса гепаринов (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины), антагонисты витамина К, а также прямые пероральные антикоагулянты.

**1.1.1.2. Существующие варианты терапии**

*Гепарины*

Механизм действия гепаринов основан на специфическом связывании с антитромбином, приводящем к его активации с последующим связыванием и необратимой инактивацией фактора Xa. За счет этого, гепарины способны быстро и эффективно снижать свертываемость крови, что приводить как к снижению тромбообразования, так и к постепенному рассасыванию образовавшихся тромбов. Гепарины за счет высокой эффективности и быстрой биодоступности при парентеральном введении являются антикоагулянтом выбора при лечении острых состояний связанных с тромбозом. Основным серьезным нежелательным явлением (НЯ при использовании гепаринов является риск возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении, который в свою очередь может приводить к тромбообразованию. При этом данный риск значительно снижен в случае низкомолекулярных гепаринов по сравнению с нефракционированным гепарином. Тем не менее, в случае длительного использования в целях профилактики осложнений связанных с избыточной свёртываемостью крови, оптимальным является использование пероральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К и прямых пероральных антикоагулянтов)

*Антагонисты витамина К*

Варфарин является наиболее часто используемым антикоагулянтом этого класса. Варфарин подавляет витамин K-зависимый синтез биологически активных форм кальций-зависимых факторов свёртывания крови II, VII, IX и X, а также белки С, S и Z в печени. Также варфарин может воздействовать на другие белки, не участвующие в свёртывании крови, такие как остеокальцина или протеин Gla.

Варфарин используется в виде таблеток. Заметный фармакологический эффект наступает не сразу, а в течение 3-5 суток приема данного препарата. Таким образом, необходим плавный переход с гепариновых антикоагулянтов на варфарин при контроле свертываемости крови.

Варфарин взаимодействует со многими широко используемыми препаратами и метаболизм варфарина сильно различается у пациентов. Сообщается, что некоторые пищевые продукты также взаимодействуют с варфарином. Помимо метаболических взаимодействий, препараты, хорошо связывающиеся с белками, могут вытеснять варфарин из сывороточного альбумина и вызывать увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Это приводит к сложности подбора правильной дозировки и подчёркивает необходимость мониторинга МНО.

*Прямые пероральные антикоагулянты.*

Прямые пероральные коагулянты представлены 3 препаратами: дабигатрана этексилат, апиксабан и ривароксабан. При этом дабигатрана этексилат селективно связывает тромбин в то время как апиксабан и ривароксабан – фактор Xa. Прямые пероральные коагулянты обладают всеми преимуществами варфарина в плане длителььного профилактического применения для контроля свертываемости крови. Однако, их существенными преимуществами перед варфарином являются быстрое начало действия, менее выраженное взаимодействие с другими лекарствами и пищевыми продуктами, а также отсутствие необходимости постоянного мониторинга МНО.

**1.1.1.3. Вводная информация по исследуемой терапии**

Ривароксабан — это прямой ингибитор Ха фактора, который применяют 1 раз в сутки, внутрь. Препарат применяется с 2008 г. и зарегистрирован на сегодня более чем в 120 странах мира. В России препарат зарегистрирован и используется с 2009 г. В ноябре 2011 года ривароксабан был одобрен FDA (управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов), как препарат, снижающий риск инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП. В том же году ривароксабан получил дальнейшее одобрение Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) как препарат для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также для лечения ТГВ и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА после острого ТГВ у взрослых пациентов.

В настоящее время в России список уже утвержденных показаний ривароксабана для разных дозировок включает профилактику инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, первичной профилактики венозной тромбоэмболии после больших ортопедических операций на нижних конечностях, профилактику рецидивов ТГВ или ТЭЛА после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА, лечение ТГВ и ТЭЛА, профилактику смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома.

Ривароксабан непосредственно воздействует на фактор Ха, фермент, который играет ведущую роль в процессе свёртывания крови. Ингибирование фактора Ха предотвращает превращение протромбина в тромбин, таким образом предупреждая формирование сгустков крови. Данные клинических исследований свидетельствуют, что воздействие ривароксабана на фактор Ха обеспечивает гарантированный антикоагулянтный эффект и не требует текущего контроля свёртываемости.

Ривароксабан имеет хороший профиль безопасности и переносимости. К 2008 г профиль безопасности ривароксабана изучен на популяции приблизительно из 13 000 пациентов и здоровых добровольцев в рамках завершенных исследований фаз I, II и III. Во всех исследованиях частота развития побочных реакций была низкой и сопоставима при назначении ривароксабана и активного контроля.

Безусловные преимущества ривароксабана заключаются в следующем:

* ривароксабан может приниматься перорально по сравнению с гепаринами,
* прием ривароксабана не требует мониторинга параметров свертываемости крови,
* ривароксабан характеризуется очень хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности,
* характеризуется небольшим количеством лекарственных и пищевых взаимодействий.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата ривароксабана позволит снизить цену современной терапии инсульта и тромбоэмболий и повысить её доступность.

## 1.2. Названия и описание исследуемых продуктов

Исследуемые продукты в настоящем исследовании включают исследуемый препарат и препарат сравнения.

**Исследуемый препарат:**

Внутренний код: TL-RVR-t.

Торговое название: РИВАРОКСАБАН.

МНН: ривароксабан.

Готовая лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дозировка: 10 мг и 20 мг.

Производитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" (РУДН), Россия;

Промышленный выпуск также планируется на производственной площадке АО «Р-Фарм», Россия.

Получатель РУ: ООО «Технология лекарств», Россия.

**Препарат сравнения:**

Торговое название: Ксарелто**®**.

МНН: ривароксабан.

Готовая лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Дозировка: 10 мг; 20 мг.

Производитель: Байер АГ, Германия.

Владелец РУ: Байер АГ, Германия

РИВАРОКСАБАН (внутренний код препарата – TL-RVR-t) - воспроизведенный препарат ривароксабана, разработанный ООО «Технология лекарств», Россия. Он полностью соответствует по качественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату ривароксабана Ксарелто® (владелец РУ - Байер АГ, Германия), имея минимальные отличия в количественном составе вспомогательных веществ.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата ривароксабана позволит снизить цену современной терапии инсульта и тромбоэмболий и повысить её доступность.

## 1.3. Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования

В данном разделе приведены литературные данные о доклинических и клинических исследованиях ривароксабана, в частности референтного препарата Ксарелто®.

### 1.3.1. Доклинические исследования

**1.3.1.1. Доклиническая фармакодинамика**

**Механизм действия**

Ривароксабан является прямым специфическим высокоселективным ингибитором фактора Ха, фермента, который в коагуляционном каскаде выступает в качестве ключевой точки. Поскольку одна молекула фактора Ха вызывает образование приблизительно 1000 молекул тромбина, ингибирование фактора Ха теоретически обеспечивает более мощный способ контроля образования фибрина, чем инактивация тромбина. Ингибирование фактора Ха снижает образование тромбина, а не его каталитическую активность, и поэтому ожидается, что оно (ингибирование) не будет модулировать регуляторные функции тромбина в контроле гемостаза, в том числе пролиферацию клеток и активирование тромбоцитов [10]. Ривароксабан ингибирует как свободный, так и связанный с фибрином фактор Ха, а также протромбиназный комплекс.

**Первичная и вторичная фармакодинамика**

В исследованиях *in vitro* установлено, что он является мощным конкурентным ингибитором фактора Ха с Ki=0,4 нмоль/л [11, 8, 2]. Он высоко селективен к фактору Ха и обладает ингибирующим эффектом более чем в 10 000 раз превосходящим таковой у соответствующих сериновых протеаз [11, 8].

По данным исследований *in vivo*, у животных с установленной ВТЭ

(венозной тромбоэмболией), ривароксабан ингибирует активность фактора Ха при его применении в дозах, которые не повышают время кровотечения в значительной мере [11, 8].

Антитромботический эффект ривароксабана продемонстрирован *in vivo* на моделях венозного и артериального тромбоза у крыс [8]. На модели венозного стаза у крыс под влиянием ривароксабана (введенного с профилактической целью) отмечено дозозависимое уменьшение формирования тромба, продолжительность кровотечения на фоне применения антикоагулянта не увеличивалась. Следовательно, ривароксабану свойственен благоприятный баланс между активностью антикоагулянта и риском возникновения кровотечения [11].

Антитромботическая эффективность введенного внутрь ривароксабана также изучена на двух моделях экспериментального тромбоза у кроликов, установлена потенциальная эффективность его как при профилактике, так и при лечении венозного тромбоза. В профилактической модели ривароксабан способствовал существенному дозозависимому уменьшению формирования тромба. На модели лечения с применением ривароксабана отмечено замедление увеличения тромба, аналогичное таковому при использовании фондапаринукса. При назначении ривароксабана внутрь не увеличивалась длительность кровотечения [2].

В исследовании, изучавшем заживление переломов на фоне приема антикоагулянтов (эноксапарина, фондапаринукса и ривароксабана) не было обнаружено различий между группами по клиническим, рентгенологическим и гистологическим результатам. Таким образом, ривароксабан, используемый для профилактики венозной тромбоэмболии, не оказывает негативного влияния на заживление переломов и поэтому может безопасно применяться в таких случаях [5].

В тесте *in vitro* с использованием сыворотки пациентов с ГИТ было показано, что ривароксабан не активирует тромбоциты и вместо того, чтобы мобилизовать фактор тромбоцитов 4, способен уменьшить высвобождение фактора тромбоцитов 4. Таким образом, ривароксабан является потенциальным вариантом профилактики и лечения тромбоза у пациентов с ГИТ [1].

В доклинических исследованиях не было выявлено влияния ривароксабана на нервную и сердечно сосудистую системы, функцию почек, уровень глюкозы, гематологические показатели.

**1.3.1.2. Доклиническая фармакокинетика**

***Всасывание***

После перорального введения однократных доз самцам крыс ривароксабан быстро всасывался. Значения AUC и Cmax увеличивались с увеличением дозы, а Т1/2 изменялся от 1,2 ч при введении в высокой дозе до 2,3 ч при введении в низкой дозе. Абсолютная биодоступность составила около 60% [3].

У собак после введения ривароксабана перорально в дозе 1 мг/кг Cmax составила 1,28 мг/л, а Tmax - 0,57 ч. Общий плазменный клиренс неизмененного ривароксабана составил 0,31 л/кг×ч. Объем распределения в стационарном состоянии (Vss) составил 0,4 л/кг, а неизмененный ривароксабан имел период полувыведения около 1 ч. Т1/2 радиоактивности составил 1,1 ч, а Т1/2 неизмененного ривароксабана - 0,79 ч [3].

После введения пероральной дозы 0,3 и 3,0 мг/кг значения Cmax и AUC увеличивались пропорционально дозе, а Т1/2 составил около 1,0 ч. Абсолютная биодоступность у собак составила около 60% [3].

***Распределение***

Связывание ривароксабана с белками плазмы составило 98,9%, 99,1%, 93,4%, 71,8% и 96,1% у человека, крыс, собак, кроликов и мышей, соответственно [3].

Через 2-8 часов после перорального введения у самцов крыс линии Wistar самые высокие уровни радиоактивности были обнаружены в содержимом ЖКТ, желчных протоках и мочевом пузыре, далее - в печени, почках, коже, слизистой оболочке кишечника, крови, сердце, легких, скелетных мышцах, яичках, семенных пузырьках, слюнных и слезных железах, лимфатической системе, поджелудочной железе, щитовидной железе, надпочечниках и жировых тканях [3].

***Метаболизм***

Неизменённый ривароксабан был основным компонентом в плазме, при этом через 1 ч после введения определялось 88% от общей радиоактивности и 78% - через 8 ч после введения. М-1 был основным метаболитом и составил 8% от общей радиоактивности при определении через 8 ч. Два других метаболита М-2 и М-3 были представлены в незначительном количестве и составили менее 3% от общей радиоактивности через 1 или 8 ч после введения [3].

***Выведение***

У крыс после перорального или внутривенного введения меченый 3Н-ривароксабан выводился в основном с фекалиями. После внутривенного введения 3 мг/кг меченого 3Н-ривароксабана около 65,5% радиоактивности выводилось с фекалиями, а 28,1% - с мочой через 7 дней. После перорального введения 66,9% радиоактивности выводилось с фекалиями, а 24,7% - с мочой через 7 дней. После внутривенного введения 3 мг/кг меченого 3Н-ривароксабана крысам с канюлированным желчным протоком около 37-55% выводилось с желчным фракциями в течение 24 ч после введения. Однако, около 32-39% интрадуоденальной дозы выводилось с желчью, указывая на неполное всасывание ривароксабана из двенадцатиперстной кишки [3].

**1.3.1.3. Токсикологические исследования**

**1.3.1.3.1. Токсичность при однократном введении**

При изучении острой токсичности ривароксабан вводили мышам и крысам перорально в дозе 500 мг/кг массы тела. Не наблюдалось никаких токсических эффектов [3]. У собак однократная внутривенная доза ривароксабана 25 мг/кг вызвала снижение активности, затруднение дыхания и пилоэрекцию [3].

**1.3.1.3.2. Токсичность при многократном введении**

У мышей при пероральном введении ривароксабана в дозах 50, 100 и 200 мг/кг/сут наблюдался повышенный риск развития фиброза сердца, инфильтрации мононуклеарных клеток в почках, гиперпластических веретенообразных клеток в надпочечниках и повышенной клеточности маргинальных зон селезенки у самцов, и повышенный риск развития очагов клеток Купфера в печени и инфильтрации мононуклеарных клеток в почках у самок в группах, получавших высокую дозу. Печень, надпочечники, почки и селезенка были целевыми органами токсичности у обоих полов. В этом исследовании максимальная переносимая доза (MTD) составила 100 мг/кг/сут. Плазменная экспозиция в 20 и 29,5 раза превышала экспозицию, создающуюся после введения терапевтической дозы у человека [3]

В исследованиях у крыс наблюдалось 12%-ное снижение массы тела самцов в группе с высокой дозой и увеличение активности нескольких ферментов печени. Наблюдалось незначительное снижение количества CD45-клеток, незначительное увеличение уровня IgA (иммуноглобулина А) у самок и уровня IgG (иммуноглобулина G) у самцов. Наблюдался высокий риск развития двусторонней атрофии сетчатки, очаговое воспаление поджелудочной железы, одностороннее диффузное расширение яичек. Глаза, поджелудочная железа и яички были органами-мишенями. MTD составила 50-200 мг/кг/сут. Плазменная экспозиция в 68 и 162 раза превышала экспозицию, создающуюся после введения терапевтической дозы у человека [3]

У собак NOAEL составила 5 мг/ кг /сут. У животных в группе, получавших высокую дозу, наблюдался повышенный риск развития альвеолярных макрофагов и отложения гемосидерина в лимфатических узлах. Наблюдались рвота с белой жидкостью/пеной и обесцвеченные фекалии. На 2-й неделе исследования наблюдалось дозозависимое увеличение ретикулоцитов на 141,7%, 46,2% и 63,6% у самцов и на 100%, 120% и 290% у самок в группах доз 15, 50 и 150 мг/кг/сут, соответственно. У самцов и самок наблюдалось подкожное кровоизлияние, связанное с введением ривароксабана. Кровоизлияния и гематомы наблюдались на местах венозной пункции для измерения артериального давления. Наблюдаемый экстрамедуллярный гемопоэз в селезенке у самцов и самок показал, что она является органом-мишенью для токсического воздействия

**1.3.1.3.3. Аллергенность**

В открытых литературных источниках не найдено отдельных доклинических исследований аллергенности ривароксабана.

**1.3.1.3.4. Канцерогенность**

В исследовании канцерогенности на крысах не было выявлено канцерогенного действия ривароксабана в сравнении с контрольной группой. В поджелудочной железе и надпочечниках крыс было обнаружено повышенное содержание пигмента, что могло быть последствием микрокровотечений, которые были вызваны фармакологическим действием препарата. В периоде проведения исследования не было обнаружено увеличения числа случаев преждевременной смерти и опухолевых поражений. Был сделан вывод, что ежедневное пероральное введение ривароксабана в дозе до 60 мг/кг не является канцерогенным, как у самцов, так и у самок крыс [1].

**1.3.1.3.5. Генотоксичность**

Не было выявлено признаков мутагенности или повреждения хромосом в тесте *in vivo* с микронуклеусом мышей или в различных системах тестирования *in vitro*, включая микробные исследования (тест Эймса) и анализы на млекопитающих (цитогенетические тесты на клетках яичника китайского хомячка; испытание на хромосомные аберрации - гепатоцитов крыс) [3].

**1.3.1.3.6. Репродуктивная токсичность и эмбриотоксичность**

При введении ривароксабана самкам и самцам крыс перорально в дозах от 12,5 до 200 мг/кг/сут в период фертильности и репродуктивного поведения наблюдалось уменьшение числа беременных самок (90,5%) с жизнеспособными плодами, незначительное увеличение потери эмбрионов после имплантации, дозозависимое снижение массы яичников на 8,8% у беременных самок в группе, получавших высокую дозу ривароксабана. Эмбрио- и фетотоксическая NOAEL составила 50 мг/кг/сут (соответствует 41× экспозиции у человека, основанной на AUC) [3].

В исследованиях у крыс и кроликов при пероральном введении не было отмечено тератогенного действия у крыс. Самая высокая доза превышала в 97 раз экспозицию, создающуюся у человека, основанную на AUC [3].

В исследовании по изучению пре- и постнатальной токсичности беременным крысам давали ривароксабан в дозах от 20 до 40 мг/кг/сут с пищей. Наблюдались генерализованные тканевые кровотечения у беременных животных и мертворожденность. У потомства наблюдались пониженная активность и бледность кожи. NOAEL для беременных самок (FO), а также пре- и постнатального развития поколения F1 составила 10 мг/кг/сут (соответствует 8-кратной экспозиции у человека, основанной на AUC) [3].

**1.3.1.3.7. Местно-раздражающее действие**

При внутривенном введении самцам и самкам собак в дозе 0,33 мг/животное, не наблюдалось случаев гемолиза ни у одного животного. Макроскопические и гистопатологические исследования тканей в месте инъекции после параваскулярного, интраартериального или внутривенного введения препарата не выявили никаких различий, по сравнению с солевым физиологическим раствором [3].

При пероральном введении крысам 30 мг/кг ривароксабана не влияло на транзитное время сульфата бария у крыс. Таким образом, ривароксабан не влияет на моторику ЖКТ

### 1.3.2. Клинические исследования

Препарат TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат ривароксабана, который полностью соответствует по качественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату ривароксабана Ксарелто® (владелец РУ - Байер АГ, Германия), имея минимальные отличия в количественном составе вспомогательных веществ. Следовательно, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального (референтного) препарата Ксарелто®. В связи с этим в настоящем разделе приводятся литературные данные об эффектах ривароксабана у человека, полученные в исследованиях препарата Ксарелто® и представленные в открытых литературных источниках.

**1.3.2.1. Фармакокинетика и фармакодинамика**

**1.3.2.1.1. Фармакокинетика ривароксабана согласно данным литературы**

***Всасывание***

Препарат быстро абсорбируется после введения внутрь, Сmах достигается через 2-4 ч [24]. Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80–100%) независимо от приема пищи. При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечены изменения площади под кривой «концентрация — время» (AUC) и Cmax. Отмечено пропорциональное дозе время достижения концентрации в плазме с окончательным периодом полувыведения в среднем 7-11 ч в неизменённом виде [41, 43].

В дозах 15/20 мг биодоступность при приеме натощак падает. В связи со сниженной степенью всасывания при приеме 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%. Однако, при приеме 20 мг, во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность.

***Распределение***

Связывание с белками плазмы составляет более 98%.

***Метаболизм***

Ривароксабан метаболизируется главным образом в печени, и лишь одна треть вещества выводится почками [25]. Вследствие этого у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью максимальная сывороточная концентрация ривароксабана повышается на 25-30% [21].

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей [41, 43]. Проведенные исследования показали, что ривароксабан не образует значимых активных циркулирующих метаболитов [4].

Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков Pgp (Р-гликопротеина) и Всrp (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в плазме крови человека, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены [41, 43].

***Выведение***

Ривароксабан выводится двумя путями: через почки (около трети введенной дозы) и с калом (до двух третей введенной дозы). Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов [41, 43].

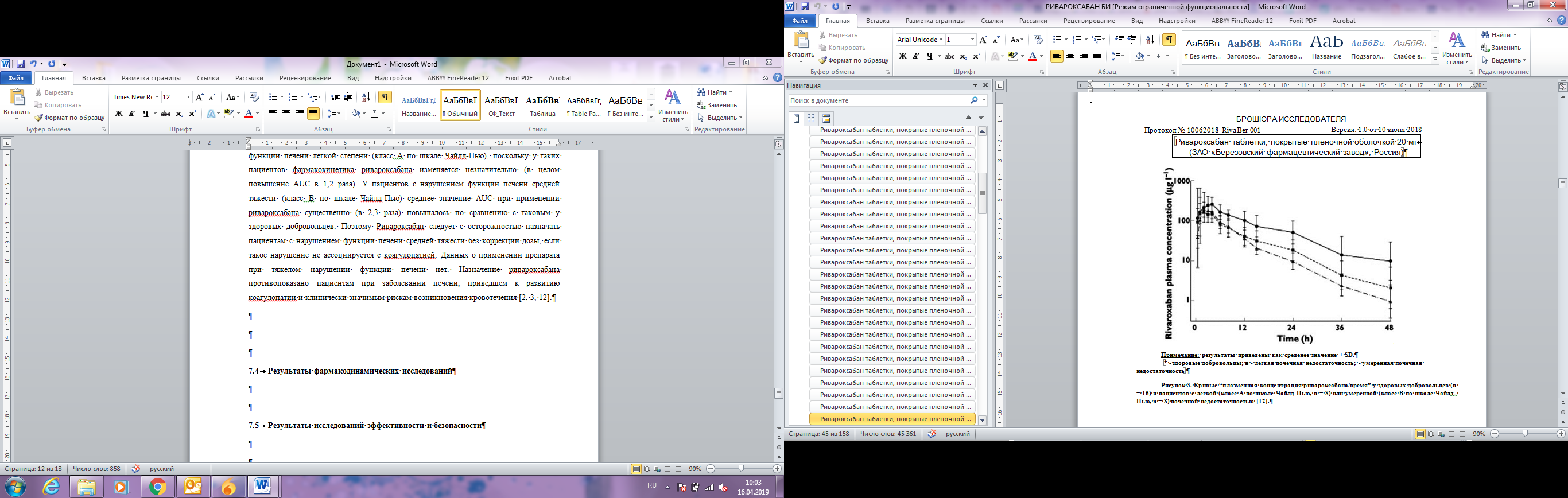
***Влияние пола, возраста и этнической принадлежности***

Ривароксабан не имеет значительной вариабельности в фармакокинетике в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности [**Error! Reference source not found.**].

***Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции печени***

Нет необходимости в ограничениях применения препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью), поскольку у таких пациентов фармакокинетика ривароксабана изменяется незначительно (в целом повышение AUC в 1,2 раза) (Рисунок 1.1). У пациентов с нарушением функции печени средней тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) среднее значение AUC при применении ривароксабана существенно (в 2,3 раза) повышалось по сравнению с таковым у здоровых добровольцев. Поэтому ривароксабан следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением функции печени средней тяжести без коррекции дозы, если такое нарушение не ассоциируется с коагулопатией. Данных о применении препарата при тяжелом нарушении функции печени нет. Назначение ривароксабана противопоказано пациентам при заболевании печени, приведшем к развитию коагулопатии и клинически значимым рискам возникновения кровотечения [**Error! Reference source not found.**, **Error! Reference source not found.**, **Error! Reference source not found.**].

**Рисунок 1.1.** Кривые «плазменная концентрация ривароксабана/время» у здоровых добровольцев (n=16) и пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью, n=8) или умеренной (класс В по шкале Чайлд- Пью, n=8) почечной недостаточностью

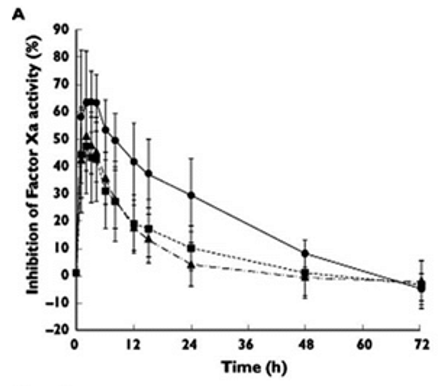
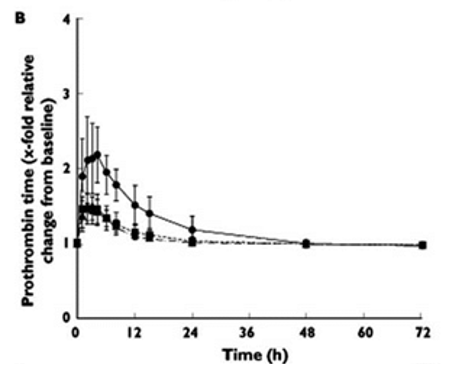


\*▲ - здоровые добровольцы; ■ - легкая почечная недостаточность;● - умеренная почечная недостаточность.

***Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции почек***

Влияние однократной дозы 10 мг ривароксабана на ингибирование активности Xa фактора и на пролонгирование протромбинового времени у здоровых добровольцев и пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью представлено ниже на рисунке 1.2.

**Рисунок 1.2.** Влияние однократной дозы 10 мг ривароксабана (А) на ингибирование активности Xa фактора и (В) на пролонгирование протромбинового времени у здоровых добровольцев (n=16) и пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью, n=8) или умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью, n=8) почечной недостаточностью.

\*▲ - здоровые добровольцы; ■ - легкая почечная недостаточность;● - умеренная почечная недостаточность.

Концентрация ривароксабана в плазме обратно пропорционально коррелируют с клиренсом креатинина у больных с нарушенной функцией почек [**Error! Reference source not found.**].

У пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью максимальная концентрация ривароксабана в сыворотке крови на 25-30% выше, чем у обследованных с сохранной функцией почек [**Error! Reference source not found.**, **Error! Reference source not found.**].

При нарушении функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) или средней тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) препарат назначают в дозе 1 таблетка 10 мг 1 раз в сутки. Немногочисленные клинические данные о применении препарата у больных с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) свидетельствуют, что концентрация ривароксабана в плазме у них существенно повышается, следовательно, препарат используют с осторожностью. Не рекомендуется назначать препарат больным, у которых клиренс креатинина не превышает 15 мл/мин, данных о применении ривароксабана у таких пациентов нет [**Error! Reference source not found.**, **Error! Reference source not found.**, **Error! Reference source not found.**].

**1.3.2.1.2. Фармакодинамика**

Фактор Ха является ключевым фактором процесса внутрисосудистого свертывания крови, поскольку катализирует превращение протромбина в тромбин. Угнетение ривароксабаном через нарушение работы фактора Ха указанного процесса приводит к уменьшению продукции тромбина и поэтому предотвращает образование фибрина. При участии одной молекулы фактора Ха из протромбина синтезируется 1000 молекул тромбина. При ингибировании этого фактора блокируется и синтез тромбина и совпадает с основным эффектом фракционированных гепаринов, действующих через активацию антитромбина III с предпочтительным ингибированием работы факторов Ха и IIa (протромбина) [45]. Низкомолекулярные гепарины и ривароксабан, действуя избирательно на фактор Ха свертывания крови, обеспечивают противотромботический эффект при минимальном риске геморрагических осложнений. В частности, антикоагулянтное действие эноксапарина прямо коррелирует с угнетением активности фактора Х [17, 18].

Ривароксабан конкурентно ингибирует фактор Ха в концентрации 0,4 нмоль/л c 10000-кратной селективностью по сравнению с другими сериновыми протеазами и также ингибирует протромбиназу. Ривароксабан демонстрирует антикоагулянтный эффект, удваивая протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время в концентрации 0,23-0,69 мкмоль/л. *In vitro* препарат разрушает венозные тромбы (фибриновые с малым числом тромбоцитов). Скорость действия дозозависима с эффективной дозой ED50=1 мг/кг. Ривароксабан, кроме того, проявляет способность разрушать артериальные тромбы (фибриновые с большим числом тромбоцитов) в артериовенозных шунтах у экспериментальных животных в дозе ED50, составляющей 5 мг/кг. 32% эффективной дозы обеспечивают слабое ингибирование фактора Ха, и этого достаточно для угнетения развития тромбоза в венах. Для редуцирования артериального тромбоза дозы должны обязательно составлять 74-92 % эффективной дозы ED50 [40, 7, 8].

В исследованиях фазы I у здоровых добровольцев, получившим многократные повторные дозы ривароксабана, ингибирование активности фактора Ха тесно коррелировало с концентрацией ривароксабана в плазме. Максимальное ингибирование фактора Ха в неизменённом виде было аналогичным таковому, выявленному в первый день лечения в пределах 1-4 ч после приёма [24].

У здоровых лиц, которые принимали ривароксабан в виде повторных многократных доз (5, 10, 20, 30 мг 2 раза в сутки), наблюдалась прямая линейная зависимость между протромбиновым временем и концентрацией ривароксабана в плазме. Протромбиновое время в нормальных условиях увеличивалось в тех же пределах, что и после приёма первой дозы, однако после протромбиновое время не возвращалось к исходному уровню в течение 12 часов после приёма 20 и 30 мг дважды в сутки [24].

Однократное назначение ривароксабана приводит к подавлению синтеза тромбина на протяжении 24 ч, что сопровождается дозозависимым увеличением протромбинового времени [26, 11].

В работах, посвященных профилактике венозной тромбоэмболии, установлено, что общая экспозиция, оцениваемая по площади под кривой «концентрация-время» не отличалась при одно- и двукратном приеме ривароксабана. Существенными были лишь отличия минимальных концентраций ривароксабана [1].

Как показали исследования, в которых изучалась профилактика послеоперационного тромбоза глубоких вен, эффективность обоих режимов сопоставима, однако на фоне однократного применения ривароксабана геморрагические осложнения возникают реже [7].

**1.3.2.1.3. Лекарственные взаимодействия**

Ривароксабан минимально взаимодействует с другими лекарственными средствами при их одновременном назначении, включая напроксен (500 мг), ацетилсалициловую кислоту (500 мг), клопидогрель (300 мг нагрузочная доза с последующей поддерживающей дозой 75 мг) [41, 43].

При исследовании взаимодействия с другими препаратами не установлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с дигоксином [13], ранитидином/антацидами [28], аторвастатином [13, 29].

Ривароксабан — это субстрат для цитохрома Р4503А4 (CYP3A4) и Р-гликопротеида, что обуславливает основные фармакокинетические взаимодействия.

*Взаимодействие с индукторами CYP3A4*

Так как ривароксабан метаболизируется с помощью CYP3A4 и Рgp, наиболее явные проявления реакций взаимодействия были зафиксированы при совместном приеме с препаратами, которые влияют на обе эти структуры. Препараты, которые являются сильными ингибиторами CYP3A4 и Рgp (например, кетоконазол и ритонавир), приводят к наибольшим изменениям AUC и Cmax ривароксабана. Поэтому назначать ривароксабан пациентам, применяющим азоловые антимикотические средства, в частности кетоконазол, итраконазал, вориконазол, позаконазол, или ингибиторы протеаз ВИЧ в качестве сопутствующей системной терапии крайне не рекомендуется [41, 43].

Другие препараты, являющиеся умеренными ингибиторами CYP3A4 и Рgp (например, эритромицин) также будут взаимодействовать с ривароксабаном и повышать его плазменную концентрацию в крови, увеличивая риск развития НЯ, однако в меньшей степени. В связи с этим совместный прием таких препаратов также требует особого контроля за состоянием больных и может быть рекомендован только в случае, когда польза от приема данной комбинации превышает потенциальный риск [41, 43].

При этом не следует забывать, что у пациентов пожилого возраста концентрация ривароксабана в плазме крови выше, чем у пациентов молодого возраста. Среднее значение AUC в 1,5 раза превышает соответствующие значения у пациентов молодого возраста в основном вследствие сниженного общего и почечного клиренса. У пациентов с легким (клиренс креатинина 80-50 мл/мин), среднетяжелым (клиренс креатинина <50-30 мл/мин) или тяжелым (клиренс креатинина <30-15 мл/мин) нарушением функции почек значения AUC в 1,4-1,6 раза выше, чем у здоровых добровольцев соответственно. Поэтому необходимо помнить, что у данных групп пациентов при одновременном назначении ривароксабана и умеренных ингибиторов CYP3A4 и Рgp риск развития НЯ (нежелательных реакций) в результате взаимодействия ривароксабана значительно увеличивается [21].

Установлено, что совместное назначение ривароксабана и рифампицина, который является сильным индуктором CYP3A4 и Рgp, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов.

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования с участием около 30 добровольцев (средний возраст - 63 года) [34]. Оказалось, что влияние, которое оказывает эритромицин на AUC ривароксабана при почечной недостаточности, несколько ниже расчетного. По сравнению с лицами с нормальной функцией почек (КлКр>80 мл/мин), получавшими только ривароксабан, у лиц с нарушенной функцией почек совместный прием ривароксабана и эритромицина приводил к увеличению AUC ривароксабана при КлКр 50-79 мл/мин в 1,8 раза и при КлКр 30-49 мл/мин - в 2,0 раза. Авторы исследования приходят к выводу, что похожих результатов следует ожидать при одновременном приеме ривароксабана с другими препаратами, ингибирующими Pgp и умеренно ингибирующими CYP3A4 [34].

Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами

CYP3A4 (например, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме крови, что в свою очередь приведет к снижению антикоагулянтной эффективности. Поэтому для достижения необходимого клинического эффекта при одновременном назначении данных препаратов необходима коррекция дозировок ривароксабана [41, 43].

*Эноксапарин*

При сочетанном применении ривароксабана и эноксапарина возможны: аддитивный эффект в отношении активности антифактора Ха отсутствие влияния на результаты тестов на свертываемость крови отсутствие влияния на фармакокинетику ривароксабана. Вследствие повышенного риска возникновения кровотечения необходимо с осторожностью вести пациентов, которым назначена сопутствующая антикоагулянтная терапия [41, 43].

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), аспирин и клопидогрель*

Фармакокинетика ривароксабана не изменяется при сочетанном применении с напроксеном (500 мг) [22], аспирином (500 мг) [14, 18], клопидогрелем (300 мг — нагрузочная доза с последующей поддерживающей дозой 75 мг) [13].

Тем не менее, у пациентов, которым назначают напроксен, возможен более выраженный фармакодинамический ответ. Более того, у пациентов, которым назначали клопидогрель, наблюдали значимое увеличение длительности кровотечения [41, 43].

Как и со всеми антикоагулянтами, с осторожностью следует назначать НПВП, аспирин и ингибиторы агрегации тромбоцитов, поскольку механизм их действия предрасполагает к повышению риска возникновения кровотечения [41, 43].

**1.3.2.2. Результаты исследований эффективности и безопасности оригинального препарата**

**1.3.2.2.1. Эффективность**

Эффективность ривароксабана была оценена в нескольких исследованиях фазы III в общей сложности у около 27 000 взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий.

***Исследование ROCKET AF***

Многоцентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, контролируемое клиническое исследование, проводимое с целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином для предупреждении инсульта и артериальной эмболии у больных с неклапанной ФП и наличием двух и более факторов риска инсульта. Было рандомизировано 14 264 пациентов. В популяции per-protocol инсульт или системная эмболия развились у 188 пациентов группы ривароксабана (1,7% в год) и у 241 пациента группы варфарина (2,2% в год) (ОР в группе ривароксабана 0,79; 95% ДИ 0,66-0,96; р<0,001). В популяции для оценки безопасности клинически значимые кровотечения наступили у 189 пациентов группы ривароксабана (1,7% в год) и у 243 пациентов группы варфарина (2,2% в год) (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65-0,95; р=0,01). В ходе лечения в популяции безопасности инфаркт миокарда развился у 101 пациента группы ривароксабана и у 126 пациентов группы варфарина (0,9 и 1,1% в год соответственно; ОР для группы ривароксабана 0,81; 95% ДИ 0,63-1,06; р=0,12). При анализе этой же популяции зафиксировано 208 смертельных исходов в группе ривароксабана и 250 смертельных исходов группе варфарина (1,9 и 2,2% в год соответственно; ОР 0,85; 95% ДИ 0,70-1,02; р=0,07). При анализе в популяции intention-to-treat зафиксировано 582 смертельных исходов в группе ривароксабана и 632 в группе варфарина (4,5 и 4,9% в год соответственно; ОР 0,92; 95% ДИ 0,82-1,03; р=0,15) [39].

Таким образом, в проведенном исследовании в популяции intention-to-treat при сравнении ривароксабана (один раз в сутки в фиксированной дозе) с варфарином в подобранной дозе у пациентов с неклапанной ФП категорий умеренного и высокого риска развития инсульта ривароксабан не уступал варфарину в предупреждении инсульта или системной эмболии. В популяции per-protocol ривароксабан достоверно продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с варфарином (снижение относительного риска инсульта или системной эмболии на 21%). Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений не различалась между группами, хотя внутричерепные кровоизлияния и фатальные кровотечения реже наблюдались у пациентов группы ривароксабана [39].

На протяжении периода лечения в группе ривароксабана уровень относительного риска повторного инсульта или нецеребральной эмболии был на 13% ниже, чем в группе варфарина (2,26 случая на 100 пациенто-лет для ривароксабана и 2,60 случая на 100 пациенто-лет для варфарина; ОР 0,87; 95% ДИ 0,69-1,10). Общая частота кровотечений также была аналогична таковой в первичном анализе исследования ROCKET AF; различия между группами лечения не отмечались (13,31 случая на 100 пациенто-лет для ривароксабана и 13,87 случая на 100 пациенто-лет для варфарина; ОР 0,96; 95% ДИ 0,87-1,07). Частота ВЧК (внутричерепного кровоизлияния) была ниже в группе ривароксабана (0,59 случая на 100 пациенто-лет для ривароксабана и 0,8 случая на 100 пациенто-лет для варфарина; ОР 0,74; 95% ДИ 0,47-1,15) [33, 34].

При анализе пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью по сравнению с пациентами, у которых КлКр был >50 мл/мин, случаи инсульта и системной тромбоэмболии отмечались чаще (основной анализ эффективности), причем вне зависимости от того, какой препарат назначался. При рандомизированном сопоставлении в популяции пациентов, принимавших лечение согласно протоколу, зарегистрировано 2,32 случая первичной конечной точки (инсульт или системная эмболия) на 100 пациенто-лет в группе ривароксабана 15 мг/сут, тогда как при приеме варфарина в дозе, корригированной по МНО, данный показатель составил 2,77 (ОР 0,84; 95% ДИ 0,57-1,23). Эти результаты сопоставимы с таковыми, полученными для больных с КлКр >50 мл/мин (1,57 vs 2,00 на 100 пациентов) [**Error! Reference source not found.**].

Первичная конечная точка безопасности (большие и небольшие клинически значимые кровотечения) встречалась чаще при наличии почечной недостаточности независимо от назначенного при рандомизации препарата. Прием ривароксабана по сравнению с приемом варфарина не сопровождался большей частотой геморрагических осложнений. Сопоставление 15 мг/сут ривароксабана и варфарина в дозе, корригированной по МНО, не выявило каких-либо отличий по частоте первичной конечной точки безопасности (ОР 0,98; 95% ДИ 0,84-1,14).

Более того, при умеренно выраженной почечной недостаточности прием ривароксабана ассоциировался с меньшей частотой кровотечений из жизненно важных органов (ОР 0,55; 95% ДИ 0,30-1,00) и фатальных кровотечений (ОР 0,39; 95% ДИ 0,15-0,99). Меньшая частота фатальных кровотечений наблюдалась и у пациентов с сохранной функцией почек (ОР 0,55; 95% ДИ 0,32-0,93).

***Исследование X-VeRT***

В рандомизированном открытом контролируемом исследовании IIIb фазы с параллельными группами принимали участие 1584 пациента [5]. Целью исследования была оценить эффективность и безопасность приема ривароксабана 1 раз в сутки по сравнению с подобранной дозой АВК (как в сочетании с применением гепарина, так и в его отсутствие) у больных, как ранее не принимавших антикоагулянты, так и применявших антикоагулянты, у которых выполнялась плановая кардиоверсия. Продолжительность наблюдения после выполнения кардиоверсии достигала 6 нед.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель эффективности (подтвержденный инсульт или ПНМК, эмболия в периферические артерии, ИМ (инфаркт миокарда) и смерть от осложнений ССЗ – сердечно-сосудистых заболеваний) в целом у больных, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные принимали назначенное лечение, развились у 10 из 1470 больных (0,68% при 95% ДИ от 0,36 до 1,21%). Кумулятивный риск развития таких исходов в группе ривароксабана достигал 0,51% при 95% 0,20-1,17%, а в группе АВК — 1,02% при 95% ДИ 0,40-2,34% (ОР=0,50 при 95% ДИ 0,15-1,73%). В каждой группе инсульт развился у 2 больных: в группе ривароксабана частота развития инсульта достигала 0,2% при 95% ДИ 0,04-0,71%, а в группе АВК — 0,41% при 95% 0,07-1,41%.

Частота развития тяжелого кровотечения в группе ривароксабана достигала 0,61% (при 95% ДИ 0,26-1,27%), а в группе АВК — 0,8% (при 95% ДИ 0,27-2%). Внутричерепные кровоизлияния в группе ривароксабана и группе АВК развились у 0,2% и 0,1% больных соответственно. Смертельные кровотечения развились в группе ривароксабана и группе АВК у 0,1 и 0,4% больных соответственно. В подгруппе больных, у которых предполагалась тактика раннего выполнения кардиоверсии, частота развития тяжелых кровотечений при использовании ривароксабана и АВК составляла 0,5 и 1,1% соответственно. Риск развития неблагоприятного исхода, включенного в дополнительный показатель безопасности частоты развития любого подтвержденного кровотечения, был сходным в обеих группах: в группе ривароксабана и группе АВК такой показатель достигал 8,9 и 7,2% соответственно. В подгруппе больных, у которых выполнялась ЧП-ЭхоКГ, развилось 4 неблагоприятных исхода, включенных в основной показатель безопасности (у 2 больных в каждой группе) [5].

Таким образом, проведенное исследование показало, что прием ривароксабана представляется эффективной и безопасной альтернативой приему АВК у больных, которым выполняют кардиоверсию, в том числе при тактике раннего выполнения кардиоверсии [5].

***Исследование XAPASS***

Исследование XAPASS представляет собой проспективное наблюдательное исследование с целью оценки безопасности и эффективности ривароксабана в повседневной клинической практике [38]. В исследование включали пациентов с неклапанной ФП, которым впервые была назначена терапия ривароксабаном в 1415 центрах в Японии. Данные крупномасштабного японского проспективного наблюдательного исследования XAPASS подтверждают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ривароксабана, которые впервые были доказаны в клиническом исследовании III фазы ROCKET AF [39]. В исследовании XAPASS частота любых кровотечений на фоне терапии ривароксабаном была низкой и составила 4,84 на 100 пациенто-лет, при этом частота больших кровотечений была 1,02 на 100 пациенто-лет, а внутричерепных кровотечений составила 0,43 на 100 пациенто-лет. Частота комбинированной конечной точки, включающей инсульт, системную эмболию и инфаркт миокарда составила 1,35 на 100 пациенто-лет, тогда как частота инсульта составила 0,90 на 100 пациенто-лет [38].

**1.3.2.2.2. Безопасность согласно данным литературы**

Первичной точкой безопасности во всех исследованиях ривароксабана были частота возникновения клинически значимых кровотечений на фоне применения ривароксабана. Частоты возникновения кровотечений, представленная в разделе исследования эффективности ривароксабана, не превышала таковой у других пероральных и парентеральных антикоагулянтов.

Оценка безопасности по остальным нежелательным явлениям была проведена в рамках регистрационных клинических исследований III фазы была выполнена на популяции 4657 пациентов, принимавших ривароксабан в сравнении с группой, принимавшей эноксапарин. Анализ данных показал, что частота НЯ при применении ривароксабана, не связанных с кровотечениями не превышала таковые при применении эноксапарина либо плацебо.

По результатам клинических исследований и опыта постмаркетингового применения прием ривароксабан может сопровождаться следующими нежелательными явлениями. Для оценки частоты побочных эффектов используются следующие категории частоты: очень часто (1/10); часто (1/100, <1/10); нечасто (1/1000, <1/100); редко (1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные случаи.

**Таблица 1.1.** НЛР, наблюдавшиеся при применении ривароксабана, выявленные на основании объединенных данных клинических исследований 3 фаз.

| **Системно-органный класс** | **Часто** | **Нечасто** | **Редко** |
| --- | --- | --- | --- |
| *Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы* | Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели) | Тромбоцитемия (включая повышение количества тромбоцитов)А | − |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | − | Аллергическая реакция, аллергический дерматит | − |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | Головокружение, головная боль | Внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, обморок | − |
| *Нарушения со стороны органа зрения* | Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву) | − | − |
| *Нарушения со стороны сердца* | − | Тахикардия | − |
| *Нарушения со стороны сосудов* | Снижение артериального давления (АД) , гематома | − | − |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* | Носовое кровотечение, кровохарканье | − | − |
| *Нарушения со стороны ЖКТ* | Кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запорА, диарея, рвотаА | Сухость во рту | − |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | − | Нарушение функции печени | Желтуха |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния | Крапивница | − |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани и костей* | Боль в конечностяхА | Гемартроз | Кровоизлияние в мышцу |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагиюВ), нарушение функции почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови)А | − | − |
| *Общие расстройства и нарушения в месте введения* | ЛихорадкаА, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению) | Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание) | Локальный отекА |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | Повышение активности печеночных трансаминаз | Повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфотазы (ЩФ) А, повышение активности ЛДГА, повышение активности липазыА, повышение активности амилазыА повышение активности ГГТА | Повышение концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него). |
| *Травмы, отравления и осложнения после манипуляций* | Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб | Выделение секрета из раныА | Сосудистая псевдоаневризмаС |
| Примечание:  АНаблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.  ВНаблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.  СНаблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после чрескожных вмешательств).  \*Применялся предварительно заданный избирательный подход к сбору данных по нежелательным явлениям. Так как частота нежелательных лекарственных реакций не повысилась, и так как никаких новых НЛР идентифицировано не было, данные из исследования *COMPASS* не были включены для расчета частоты в данной таблице. | | | |

Во время пострегистрационного мониторинга сообщалось о случаях приведенных ниже нежелательных реакций, развитие которых имело временную связь с приемом ривароксабана. Оценить частоту встречаемости таких нежелательных реакций в рамках пострегистрационного мониторинга не представляется возможным.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* ангионевротический отек, аллергический отек. В рамках регистрационных клинических исследований (РКИ) III фазы такие нежелательные реакции были расценены как нечастые (≥1/1000 до <1/100).

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение). В рамках РКИ III фазы такие нежелательные реакции были расценены как редкие (≥1/10000 до <1/1000).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные реакции были расценены как нечастые (≥1/1000 до <1/100).

### 1.3.3. Заключение и обоснование проведения исследования

Ривароксабан — это прямой ингибитор Ха фактора, который применяют 1 раз в сутки, внутрь. Препарат применяется с 2008 г. и зарегистрирован на сегодня более чем в 120 странах мира. В России препарат зарегистрирован и используется с 2009 г. В ноябре 2011 года ривароксабан был одобрен FDA (управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов), как препарат, снижающий риск инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП. В том же году ривароксабан получил дальнейшее одобрение Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) как препарат для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также для лечения ТГВ и профилактики рецидива ТГВ и ТЭЛА после острого ТГВ у взрослых пациентов.

Ривароксабан непосредственно воздействует на фактор Ха, фермент, который играет ведущую роль в процессе свёртывания крови. Ингибирование фактора Ха предотвращает превращение протромбина в тромбин, таким образом предупреждая формирование сгустков крови. Данные клинических исследований свидетельствуют, что воздействие ривароксабана на фактор Ха обеспечивает гарантированный антикоагулянтный эффект и не требует текущего контроля свёртываемости.

Препарат быстро абсорбируется после приема внутрь. Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80–100%) независимо от приема пищи. В дозах 15/20 мг биодоступность при приеме натощак падает. В связи со сниженной степенью всасывания при приеме 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%. Однако, при приеме 20 мг, во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность. Ривароксабан выводится двумя путями: через почки (до трети дозы) и с калом в основном в неизменном виде.

В исследованиях фазы I у здоровых добровольцев, получившим многократные повторные дозы ривароксабана, ингибирование активности фактора Ха тесно коррелировало с концентрацией ривароксабана в плазме. Максимальное ингибирование фактора Ха в неизменённом виде было аналогичным таковому, выявленному в первый день лечения в пределах 1-4 ч после приёма.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности ривароксабана (Ксарелто®) были проведены у пациентов с с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и олучающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Действие ривароксабана и его побочные эффекты хорошо изучены. В крупном исследовании ROCKET AF с участием более 14000 пациента, ривароксабан ожидаемо продемонстрировал выраженную эффективность по в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Основным потенциальным риском применения ривароксабана является потенциал развития больших и небольших клинически значимых кровотечений. В ряде исследований было показано, что прием ривароксабана может не повышает риск развития клинических значимых кровотечений по сравнению с приемом других антикоагулянтов, а в ряде случаев (по сравнению с антагонистами витамина К) снижает этот риск. Другими нежелательными явлениями, выявляемыми наиболее часто, при приеме ривароксабана больными являлись: анемия, головокружение, кровоизлияние в глаз, снижение артериального давления, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд, боль в конечностях, нарушение функции почек, лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонус, а также повышение печеночных трансаминаз. При приеме здоровыми добровольцами в исследованиях биоэквивалентности ривароксабан продемонстрировал хорошую переносимость.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что ривароксабан имеет хорошо изученный профиль безопасности и обладает высокой эффективностью в качестве антикоагулянта а также успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата.

Лекарственный препарат TL-RVR-t, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «Технология лекарств», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату ривароксабана - Ксарелто® (Байер АГ, Германия). Он полностью соответствует по качественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату ривароксабана Ксарелто® (владелец РУ - Байер АГ, Германия), имея минимальные отличия в количественном составе вспомогательных веществ, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата ривароксабана позволит снизить цену современной антитромботической терапии и повысить её доступность.

**1.4. Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования (соотношение «риск-польза»)**

### 1.4.1. Оценка пользы

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

### 1.4.2. Оценка рисков

Риск применения препарата TL-RVR-t, как и препарата сравнения Ксарелто®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований и опыт постмаркетингового применения препаратов ривароксабана).

Основным потенциальным риском применения ривароксабана является потенциал развития больших и малых клинически значимых кровотечений. В ряде исследований было показано, что прием ривароксабана может не повышает риск развития клинических значимых кровотечений по сравнению с приемом других антикоагулянтов, а в ряде случаев (по сравнению с антагонистами витамина К) снижает этот риск. Другими нежелательными явлениями, выявляемыми наиболее часто, при приеме ривароксабана больными являлись: анемия, головокружение, кровоизлияние в глаз, снижение артериального давления, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд, боль в конечностях, нарушение функции почек, лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонус, а также повышение печеночных трансаминаз.

Ниже представлен перечень НЛР, зарегистрированных у пациентов в исследованиях III фазы при применении ривароксабана (кумулятивные данные RECORD 1–4, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS и EINSTEIN (DVT/PE/Extension/CHOICE и COMPASS):

* *Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы*: анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), тромбоцитемия (включая повышение количества тромбоцитовА);
* *Нарушения со стороны иммунной системы:* аллергическая реакция, аллергический дерматит;
* Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, обморок;
* *Нарушения со стороны органа зрения:* кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву);
* *Нарушения со стороны сердца*: тахикардия;
* *Нарушения со стороны сосудов:* снижение артериального давления (АД) , гематома,
* *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* носовое кровотечение, кровохарканье;
* *Нарушения со стороны ЖКТ:* кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное), боль в области ЖКТ и животе, диспепсия, тошнота, запорА, диарея, рвотаА, сухость во рту;
* *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* нарушение функции печени, желтуха;
* *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, крапивница;
* *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани и костей*: боль в конечностяхА, гемартроз, кровоизлияние в мышцу;
* *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*: кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагиюВ), нарушение функции почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови)А;
* *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* лихорадкаА, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), ухудшение общего самочувствия (включая недомогание), локальный отекА;
* *Лабораторные и инструментальные данные:* повышение активности печеночных трансаминаз, повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфотазы (ЩФ)А, повышение активности ЛДГА, повышение активности липазыА, повышение активности амилазыА, повышение активности ГГТА, повышение концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него);
* *Травмы, отравления и осложнения после манипуляций:* кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), ушиб, выделение секрета из раныА, сосудистая псевдоаневризмаС.

А Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

В Наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

С Наблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после чрескожных вмешательств).

Информация о частоте встречаемости вышеприведенных НЛР описана в табл 1.1.

Во время пострегистрационного мониторинга сообщалось о случаях приведенных ниже нежелательных реакций, развитие которых имело временную связь с приемом ривароксабана. Оценить частоту встречаемости таких нежелательных реакций в рамках пострегистрационного мониторинга не представляется возможным.

* *Нарушения со стороны иммунной системы:* ангионевротический отек, аллергический отек.
* *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* холестаз, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение).
* *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения.

В настоящем исследовании каждый доброволец получит по 4 дозы ривароксабана (2 приема в разовой дозе 10 мг натощак и 2 приема в разовой дозе 20 мг после приема пищи). Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся ранее при однократном применении препаратов ривароксабана здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности ривароксабана и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с ривароксабаном, в исследовании будет запрещен. С целью минимизации риска развития кровотечений, в исследование не будет допускаться включение добровольцев, имеющих повреждения или состояния (в том числе в анамнезе), связанных с повышенным риском развития кровотечения, например: недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, перенесенное внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние, язвенную болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов, врожденную или приобретенную склонность к кровоточивости, патологию сосудов головного или спинного мозга, сосудистую ретинопатию, бронхоэктазы или больших кровотечений/кровоизлияния в анамнезе.

Кроме того, за добровольцами будет производится периодический контроль, включающий физикальное обследование, а также контроль лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий билирубин, общий холестерин, ЩФ, АСТ, АЛТ, ЛДГ, амилаза, липаза, креатинин), коагулограмму и общий анализ мочи. Это позволит своевременно выявить развитие НР, оказать необходимую помощь добровольцу (если такая потребуется) и при необходимости вывести его из исследования.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

### 1.4.3. Заключение

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности ривароксабана, как в клинических исследованиях, так и в пост-маркетинговом наблюдении. С учетом благоприятного профиля безопасности препарата, ожидается, что в рамках клинического исследования у здоровых добровольцев препарат применение препаратов ривароксабана TL-RVR-t и Ксарелто® будет характеризоваться удовлетворительным профилем безопасности.

Подводя итог, можно заключить, что риски для здоровых добровольцев при однократном приеме исследуемого препарата и препарата сравнения, связанные с развитием нежелательных явлений хорошо известны, а развитие каких-либо тяжелых или угрожающих жизни реакций крайне маловероятно. Следовательно, общее соотношение «риск–польза» при применении препарата TL-RVR-t у здоровых добровольцев представляется приемлемым.

## 1.5. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения

### 1.5.1. Описание и обоснование дизайна

Данное клиническое исследование биоэквивалентности имеет дизайн открытого рандомизированного перекрестного исследования с 2-я этапами с целью исследованиях фармакокинетики 2-х дозировок при разных условиях: 10 мг натощак и 20 мг после приема высококалорийного завтрака. Участники исследования будут рандомизированы в одну из двух групп (№1 или №2), в одной из которых (например, в группе №1), во время 1-го этапа, получат сначала исследуемый препарат (Т) в дозировке 10 мг натощак, затем препарат сравнения (R) в также дозировке 10 мг натощак, затем, во время 2-го этапа, вновь исследуемый препарат (Т) в дозировке 20 мг после приема высококалорийного завтрака и затем препарат сравнения (R) также в дозировке 20 мг после приема завтрака (последовательность T10-R10-T20-R20), в группе №2 — наоборот (последовательность R10-T10-R20-T20). Отмывочный период после каждого из приемов будет составлять 7 дней. Таким образом, каждый доброволец в каждом из 4-х Периодов получит по одной таблетке исследуемого препарата TL-RVR-t (Т) или референтного препарата Ксарелто® (R), содержащей 10 мг или 20 мг ривароксабана.

Предлагаемая открытая рандомизированная простая перекрестная методика исследования биоэквивалентности (схема «TR/RT») является общепринятой и стандартной для препаратов с невысокой фармакокинетической вариабельностью, к которым относится ривароксабан (CVintra < 30%), и рекомендованы как отечественными рекомендациями по проведению исследований биоэквивалентности (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016 г.[[3]](#footnote-3); Руководство по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦ ЭСМП», 2013 г.[[4]](#footnote-4)), так и международными руководствами (Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*, 2010).

Средний период полувыведения ривароксабана составляет около от 5 до 9 часов у пациентов молодого возраста, согласно данным литературы. Соответственно, для гарантированного снижения концентрации действующего вещества ниже порога биоаналитического определения у субъектов в начале очередного периода исследования промежуток между введениями исследуемого препарата/препарата сравнения должен составлять не менее 5 Т1/2 метаболита, т.е. 5 х 9 = 45 ч (около 2 дней). Таким образом, поскольку второй прием ривароксабана с целью изучения его фармакокинетики будет производиться на 8-е сутки (через 7 дней после первого приема исследуемого препарата/препарата сравнения), что полностью исключит возможное влияние предшествующего приема ривароксабана.

Для изучения фармакокинетических показателей исследуемых препаратов будут изучены концентрации ривароксабана в плазме крови натощак, что согласуется с данными при изучении фармакокинетики оригинального препарата Ксарелто® у здоровых добровольцев а также существующим подходом ЕМА к исследованию воспроизведенных препаратов ривароксабана (Rivaroxaban film-coated tablets 2.5, 10, 15 and 20 mg product-specific bioequivalence guidance\* EMA/CHMP/160650/2016, 1 April 2016).

Период отбора проб было решено ограничить 48 ч, что превышает период прогнозируемого сохранения концентраций выше нижнего предела количественного определения, согласно данным проведенных ранее исследований[[5]](#footnote-5). Забор образцов крови для определения концентрации ривароксабана будет производиться перед каждым приемом препарата и через 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10, 16, 24 и 48 ч от момента приема препарата в каждом из 4-х Периодов исследования. Выбранный точки позволят хорошо описать ФК-кривую в области достижения Сmax, которая предположительно приходится на 2-4 ч.

**1.5.2. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения**

Препарат TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств», Россия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, планируется выпускать в дозировках 2,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, по аналогии с референтным препаратом Ксарелто® (Байер АГ, Германия).

Как отмечено в разделах выше, ривароксабан в малых дозировках (до 10 мг) быстро абсорбируется после приема внутрь с высокой биодоступностью (для дозы 10 мг - 80–100%), независимо от приема пищи. Однако при применении более высоких доз (15/20 мг) биодоступность при приеме натощак падает. В связи со сниженной степенью всасывания при приеме 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%. Однако, при приеме 20 мг, во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность. В связи с данными особенностями фармакокинетики ривароксабана был выбран дизайн с 2-я этапами, предполагающими перекрестный анализ 2-х дозировок при разных условиях питания: низкой дозировки 10 мг натощак и высокой дозировки 20 мг после приема высококалорийного завтрака. Данный подход, как и сам выбор дозировок, рекомендован руководством ЕМА по изучению биоэквивалентности препаратов ривароксабана: Rivaroxaban film-coated tablets 2.5, 10, 15 and 20 mg product-specific bioequivalence guidance\* EMA/CHMP/160650/2016, 1 April 2016.

Выбранные дозировки (10 мг и 20 мг) являются максимальными для каждого из условий питания (10 мг – для применения натощак, а 20 мг – для приема после завтра). Данный выбор дозировок, а также режима дозирования и количество применений (четыре однократных приема) препарата TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств», Россия) и препарата сравнения Ксарелто® (Байер АГ, Германия) соответствует рекомендациям, содержащимся в Руководстве по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦ ЭСМП», 2013 г.[[6]](#footnote-6) и Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016 г.[[7]](#footnote-7), а также продукт-специфическим руководством ЕМА по изучению биоэквивалентности ривароксабана[[8]](#footnote-8).

С целью обеспечения максимальной безопасности применения такой дозировки ривароксабана у добровольцев, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению ривароксабана.

### 1.5.3. Обоснование выбора препарата сравнения

В соответствии со статьей 4 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее Федеральный закон №61-ФЗ) «оригинальный лекарственный препарат - лекарственный препарат с новым действующим веществом, который первым зарегистрирован в Российской Федерации или в иностранных государствах на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, подтверждающих его качество, эффективность и безопасность»; референтный лекарственный препарат - лекарственный препарат, который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного лекарственного препарата или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата (биоаналога). В качестве референтного лекарственного препарата для медицинского применения используется оригинальный лекарственный препарат либо, если оригинальный лекарственный препарат не зарегистрирован или не находится в обороте в Российской Федерации и не находится в обороте в иностранных государствах, воспроизведенный лекарственный препарат или биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог), который первым зарегистрирован из числа находящихся в обороте в Российской Федерации, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность, качество, эффективность и безопасность которого оценивались по отношению к оригинальному лекарственному препарату, а также качество, эффективность и безопасность которого подтверждаются результатами фармаконадзора и проверок соответствия лекарственных средств, находящихся в гражданском обороте, установленным требованиям к их качеству.

Относительно воспроизведенного препарата ривароксабана РИВАРОКСАБАН (TL-RVR-t, ООО «Технология Лекарств, Россия) референтным является препарат Ксарелто®, (производитель и владелец Байер АГ, Германия).

**1.6. Соответствие клинического исследования требованиям стандартной нормативной документации**

Исследование будет проводиться в полном соответствии с настоящим протоколом, требованиями ICH GCP, Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза"), ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», этическими принципами Хельсинкской декларации последнего пересмотра и Правилами обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата, а также с действующим законодательством и регуляторными требованиями Российской Федерации и Евразийского Экономического Союза.

Также исследование будет выполнено в соответствии с требованиями к проведению исследований биоэквивалентности ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза") и ЕМА (GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* London, 20 January 2010).

**1.7. Описание исследуемой популяции**

Взрослые здоровые добровольцы мужского пола в возрасте 18-45 лет.

**1.8. Список использованной литературы**

1. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD, Kakkar AK, Misselwitz F, Schellong S; ODIXa-DVT Study Investigators. Treatment of proximal deep- vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa- DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep- Vein Thrombosis) study. Circulation. 2007 Jul 10; 116(2):180-7.
2. Australian Public Assessment Report for Rivaroxaban. 2012. URL: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-rivaroxaban-120913.pdf (дата обращения 15.04.2019).
3. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. Europace. 2016 Aug; 18(8):1150-7.
4. Beyer-Westendorf J, Forster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Gobelt M, Michalski F, Endig H, Sahin K, Tittl L, Weiss N. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. Europace. 2015 Apr; 17(4):530-8.
5. Biemond BJ, Perzborn E, Friederich PW, Levi M, Buetehorn U, Buller HR. Prevention and treatment of experimental thrombosis in rabbits with rivaroxaban (BAY 597939)--an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost. 2007Mar; 97(3):471-7.
6. Biemond BJ, Perzborn E, Friederich PW, Levi M, Buetehorn U, Buller HR. Prevention and treatment of experimental thrombosis in rabbits with rivaroxaban (BAY 597939) an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost. 2007Mar;97(3):471-7.
7. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH; X-VeRT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014 Dec 14; 35(47):3346-55.
8. Center for Drug Evaluation and Research. Pharmacology Review(s). Xarelto (rivaroxaban). FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov (дата обращения 15.04.2019).
9. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, Cappato R. Real- world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Curr Med Res Opin. 2016 Dec; 32(12):2047-2053.
10. De Candia M, Lopopolo G, Altomare C. Novel factor Xa inhibitors: a patent review. Expert Opin Ther Pat. 2009 Nov;19 (11):1535-80.
11. Demirtas A, Azboy I, Bulut M, Ucar BY, Alabalik U, Necmioglu NS. Investigation of the effects of Enoxaparin, Fondaparinux, and Rivaroxaban used in thromboembolism prophylaxis on fracture healing in rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Jul; 17(14):1850-6.
12. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Muehlhofer E, Dierig C, Misselwitz F, Kdlebo P; ODIXa-HIP Study Investigators. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. Circulation. 2006Nov 28;114(22):2374-81.
13. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008 Jun 26;358 (26):2765-75.
14. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J. 2011 Oct; 32(19):2387-94.
15. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer AM, Emmerich J, Marchand- Leroux C, Lecompte T, Samama CM. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. Anesthesiology. 2012 Jan; 116(1):94-102.
16. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, Gaussem P, Beaune P, Funck-Brentano C, Azizi M, Mismetti P, Loriot MA. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. J Thromb Haemost. 2017 Feb; 15(2):273-283.
17. Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitza D, Becka M, Breddin HK, Harder S. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. J Clin Pharmacol. 2007 Nov;
18. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. Am J Health Syst Pharm. 2008 Aug 15;65(16):1520-9.
19. Haas S. Rivaroxaban -- an oral, direct Factor Xa inhibitor: lessons from a broad clinical study programme. Eur J Haematol. 2009 May;82(5):339-49.
20. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W; ROCKETAF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol. 2012 Apr; 11(4):315-22.
21. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Berkowitz SD, Paolini JF, Nessel CC, Hacke W, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. Stroke. 2014 May; 45(5):1304-12.
22. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S, Sahin K, Tittl L, Beyer- Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. Thromb Haemost. 2016May 2; 115(5):939-49.
23. Hemker HC, Beguin S. Mode of action of heparin and related drugs. Semin Thromb Hemost. 1991;17 Suppl 1:29-34.
24. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Jul;21(7):1094-6.
25. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low- molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest. 1998 Nov;114(5 Suppl):489S-510S.
26. Hoffman MA. Сell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001. № 85.
27. Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, Desmeules J, Samer C. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. Front Pharmacol. 2016 Dec 19; 7:494.
28. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, Lufft V, Wand DD, Philipp T, Bruck H. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Br J Clin Pharmacol. 2010Nov;70(5):703-12.
29. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY 59-7939)—an oral, direct Factor Xa inhibitor--has no clinically relevant interaction with naproxen. Br J Clin Pharmacol. 2007Apr;63(4):469-76.
30. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor--are not affected by aspirin. J Clin Pharmacol. 2006 Sep;46(9):981-90.
31. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther. 2005 Oct;78(4):412-21.
32. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther. 2005 Oct;78(4):412-21.
33. Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2005 Dec; 61(12):873-80.
34. Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2007 Feb; 47(2):218-26.
35. Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2006May;46(5):549-58.
36. Kubitza D, Mueck W, Becka M. No interaction between rivaroxaban — a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor — and atorvastatin. Pathophysiol Haemost Thromb 2008;36(Suppl. 1):A40 abstract P062.
37. Kubitza D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, Mueck W. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Br J Clin Pharmacol. 2013 Jul;76(1):89-98.
38. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, Damaraju CV, Schein JR, Lefebvre P. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. Curr Med Res Opin. 2014 Jul; 30(7):1317-25.
39. Larsen TB, Skj0th F, Nielsen PB, Kjwldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2016 Jun 16; 353:13189.
40. Laux V., Perzborn E., Kubitza D., Misselwitz F. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. Semin Thromb Hemost. 2007 Jul; 33(5):515-23.
41. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, van Eickels M, Cohen A; X-TRA study and CLOT-AF registry investigators. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). Am Heart J. 2016 Aug; 178:126-34.
42. Moore KT, Vaidyanathan S, Natarajan J, Ariyawansa J, Haskell L, Turner KC. An open- label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. J Clin Pharmacol. 2014 Dec;54(12):1407-20.
43. Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. Clin Pharmacokinet. 2011 Oct;50(10):675-86.
44. Nelson WW, Song X, Thomson E, Smith DM, Coleman CI, Damaraju CV, Schein JR. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban and dabigatran etexilate among patients with non-valvular atrial fibrillation. Curr Med Res Opin. 2015; 31(10):1831-40.
45. Nielsen PB, Skj0th F, S0gaard M, Kjwldgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2017 Feb 10; 356.
46. Ogawa S, Minematsu K, Ikeda T, Kitazono T, Nakagawara J, Miyamoto S, Murakawa Y, Ohashi Y, Takeichi M, Okayama Y, Yamanaka S, Inuyama L. Design and baseline characteristics of the Xarelto Post-Authorization Safety & Effectiveness Study in Japanese Patients with Atrial Fibrillation (XAPASS). J Arrhythm. 2018 Feb 7; 34(2):167-175.
47. P 958-965.
48. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10):883-91.
49. Perzborn E, Arndt B, Harwardt M et al. Antithrombotic efficacy of BAY 59-7939 — an oral, direct Factor Xa inhibitor — compared with fondaparinux in animal arterial thrombosis and thromboembolic death models. Eur Heart J 2005;26:481.
50. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, Straub A. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. J Thromb Haemost. 2005 Mar;3(3):514-21.
51. Perzborn E., Roehrig S., Straub A., Kubitza D., Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. Nat Rev Drug Discov. 2011. 10(1). P 61-75.
52. Perzborn E., Strassburger J., Wilmen A., Pohlmann J., Roehrig S., Schlemmer KH., Straub A. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. J Thromb Haemost. 2005 Mar; 3(3):514-21.
53. Prescribing information. Xarelto® (rivaroxaban). FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2017/022406s024lbl.pdf (дата обращения 16.04.2019).
54. Sairaku A, Yoshida Y, Ando M, Hirayama H, Nakano Y, Kihara Y. A head-to-head comparison of periprocedural coagulability under anticoagulation with rivaroxaban versus dabigatran in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. Clin Drug Investig. 2013 Nov; 33 (11):847-53.
55. Spahn DR, Korte W. Novel oral anticoagulants: new challenges for anesthesiologists in bleeding patients. Anesthesiology. 2012 Jan; 116(1):9-11.
56. Summary of Product Characteristics. Xarelto® rivaroxaban. EMA. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_\_Product\_Information/human/000944/WC500057108.pdf (дата обращения 16.04.2019).
57. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, Sarich T, Wu S, Yannicelli D, Yuan Z. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. Clin Cardiol. 2015 Feb; 38(2):63-8.
58. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Jun; 27(6):1238-47.
59. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Jun;27(6):1238-47.
60. Zhang L, Peters G, Haskell L, Patel P, Nandy P, Moore KT. A Cross-Study Analysis Evaluating the Effects of Food on the Pharmacokinetics of Rivaroxabanin Clinical Studies. J Clin Pharmacol. 2017Dec;57(12):1607-1615.

**2. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

## 2.1. Цели исследования

* Установить биоэквивалентность препаратов TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств», Россия) и Ксарелто® (Байер АГ, Германия) при однократном пероральном приеме здоровыми добровольцами натощак и после стандартного высококалорийного завтрака, в дозировках 10 мг и 20 мг, соответственно.

## 2.2. Задачи исследования

* Определить и сравнить фармакокинетические параметры ривароксабана после однократного перорального приема препарата TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств», Россия) и Ксарелто® (Байер АГ, Германия), в дозировках 10 мг и 20 мг, у здоровых добровольцев при приеме натощак и после стандартного высококалорийного завтрака.
* Определить и сравнить частоту НЯ и СНЯ после однократного перорального приема препарата TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств», Россия) и Ксарелто® (Байер АГ, Германия), в дозировках 10 мг и 20 мг, у здоровых добровольцев при приеме натощак и после стандартного высококалорийного завтрака.

**3. ИССЛЕДУЕМАЯ ГИПОТЕЗА**

В основе данного клинического исследования лежит следующая гипотеза: границы двусторонних 90%-доверительных интервалов для отношения средних значений AUC (0-t) и Сmах после однократного перорального приема препаратов TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств», Россия) и Ксарелто® (Байер АГ, Германия) в каждой из 2-х исследуемых дозировок (10 мг и 20 мг) находятся в пределах 80,00 – 125,00%.

**4. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ**

## 4.1. Основные и дополнительные исследуемые параметры, которые будут оцениваться в ходе исследования

### 4.1.1 Первичные конечные точки

* Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ривароксабана от момента приема препарата до 48 часов после однократного приёма препарата (AUC (0-t)).
* Максимальная концентрация ривароксабана в плазме крови после однократного приёма препарата (Cmax).

Конечные точки будет рассчитаны для каждой из исследуемых дозировок (10 мг и 20 мг) в отдельности.

Оценка биоэквивалентности препаратов будет производиться путем сравнения границ доверительных интервалов для отношения геометрических средних AUC (0-t) и Cmax ривароксабана после приема исследуемого препарата и препарата сравнения в каждой из 2-х исследуемых дозировок (10 мг и 20 мг), с границами эквивалентности, установленными как равные 80,00 – 125,00%.

### 4.1.2. Дополнительные (поисковые) конечные точки

#### 4.1.2.1. Конечные точки для оценки фармакокинетики

* Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ривароксабана от момента приема препарата до бесконечности после однократного приёма препарата (AUC(0-∞)).
* Время достижения максимальной концентрации ривароксабана в плазме крови добровольцев после однократного приёма препарата (Tmax).
* Остаточная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ривароксабана ((AUC(0-∞) - AUC (0-t))/AUC(0-∞)).
* Период полувыведения ривароксабана после однократного приёма препарата (T1/2).
* Константа скорости элиминации ривароксабана после однократного приёма препарата (Кel).

#### 4.1.2.2. Конечные точки для оценки безопасности

* Частота и тяжесть всех случаев НЯ и СНЯ.
* Частота случаев НЯ 3 - 4 степени по CTCAE 5.0.
* Все случаи досрочного прекращения участия в исследовании, связанные с НЯ/СНЯ.

## 4.2. Описание типа/дизайна исследования, графическая схема, процедуры и этапы исследования

**Дизайн исследования**

Данное клиническое исследование биоэквивалентности препаратов TL-RVR-t (ООО «Технология лекарств», Россия) и Ксарелто® (Байер АГ, Германия) при их однократном приеме здоровыми добровольцами имеет дизайн открытого рандомизированного перекрестного исследования, включающего 2 этапа: 1-й этап – 2 однократных приема исследуемых продуктов с простым перекрестом в дозировке 10 мг натощак; 2-й этап - 2 однократных приема исследуемых продуктов с простым перекрестом в дозировке 20 мг после стандартного высококалорийного завтрака.

Цель настоящего исследования — установить биоэквивалентность препарата TL-RVR-t (ООО «Технология Лекарств», Россия) и препарата Ксарелто® (Байер АГ, Германия) в таблетках, покрытых пленочной оболочкой.

В общей сложности в исследование планируется включить (рандомизировать) 30 добровольцев (по 15 – в каждую группу-последовательность). С учетом потенциального выбывания на скрининге, число скринированных составит не более 34 добровольцев.

После того, как все включенные добровольцы завершат все 4 Периода (либо завершат свое участие досрочно), будет проведен анализ фармакокинетики и оценка биоэквивалентности исследуемых продуктов.

Отчет о результатах этого анализа будет направлен на рассмотрение в регуляторные органы (Министерство Здравоохранения Российской Федерации).

**Подписание ИС и рандомизация**

Перед включением в исследование добровольцам будет предоставлена полная информация о данном клиническом исследовании, его целях, а также рисках, связанных с участием в нем. После подписания добровольцем письменного информированного согласия, он пройдет обследование в рамках скрининг-периода. По завершении скринингового обследования врач-исследователь принимает решение о возможности/невозможности включения добровольца в исследование.

Если доброволец соответствует критериям отбора, он будет рандомизирован в одну из двух групп (№1 или №2) с определенной последовательностью приема исследуемого препарата и препарата сравнения, в соотношении 1:1. Рандомизация будет производиться методом рандомизационных конвертов. Добровольцы в группе №1 будут, например, получать сначала исследуемый препарат (Т), затем препарат сравнения (R) в дозировке 10 мг натощак, затем вновь исследуемый препарат (Т) и препарата сравнения (R) в дозировке 20 мг (последовательность T10-R10-T20-R20), в группе №2 — наоборот (последовательность R10-T10-R20-T20). Отмывочный период после каждого из приемов будет составлять 7 дней. Точный номер группы и соответствующая ему последовательность приема препаратов будут указаны в содержимом рандомизационного конверта. Рандомизация проводится в день накануне первого дозинга исследуемым продуктом.

**Применение исследуемых продуктов (дозинг)**

Во время 1-го этапа (Периоды 1 и 2) каждому добровольцу будут назначены однократно натощак одна таблетка исследуемого препарата TL-RVR-t (Т), а затем, с интервалом в 7 дней, одна таблетка референтного препарата Ксарелто® (R), содержащая 10 мг ривароксабана, или наоборот, в зависимости от схемы рандомизации (T10-R10-T20-R20 или R10-T10-R20-T20). Во время 2-го этапа (Периоды 3 и 4), каждый из добровольцев получит однократно после стандартного высококалорийного завтрака одну таблетку исследуемого препарата TL-RVR-t (Т), а затем, с интервалом в 7 дней, одну таблетку референтного препарата Ксарелто® (R), содержащую 20 мг ривароксабана, или наоборот, в зависимости от схемы рандомизации, соответственно. Таким образом, интервал между каждым из приемов одного из исследуемых продуктов составит 7 дней.

Препараты будут приниматься в исследовательском центре под наблюдением медицинского персонала. После приема препарата ротовая полость добровольцев будет осмотрена, чтобы удостовериться в том, что доброволец принял препарат.

Прием исследуемого продукта будет осуществляться следующим образом. Таблетку необходимо принять в положении «сидя». Во время 1-го этапа (Периоды 1 и 2) таблетки необходимо будет принять натощак, после воздержания от приема пищи в ночной период не менее 10 часов, запивая таблетку 200 мл питьевой воды комнатной температуры. Во время 2-го этапа (Периоды 3 и 4) после воздержания от приема пищи в ночной период в течение не менее 10 часов, добровольцам будет предложен стандартный высококалорийный завтрак. Исследуемый и референтный препараты необходимо будет принять через 20±1 минут после начала приема завтрака, в положении «сидя», запивая таблетку 200 мл питьевой воды.

В случае рвоты/диареи, возникшей в период до 8 часов (более 2-х Tmax) после приема любого из препаратов в любом Периоде, доброволец выбывает из исследования.

Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 3-х часов после приема препарата.

**Периоды исследования**

В целом, исследование будет включать следующие периоды:

1) **Период скрининга:**

дни -6 - 0 (перед рандомизацией и включением в исследование).

2) **Основной период оценки ФК,** включающий 2 этапа (и 4 периода):

***1-й этап: прием препаратов в дозировке 10 мг натощак***

период №1 – дни 1-7,

период №2 – дни 8-14,

***2-й этап: прием препаратов в дозировке 20 мг после стандартного высококалорийного завтрака***

период №3 – дни 15-21,

период №4 – дни 22-28.

Он включает в себя процедуры, связанные с приемом исследуемого препарата или препарата сравнения, наблюдение за участником исследования и забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана. Отмывочный период между каждым из приемов составит 7 дней.

3) **Период последующего наблюдения**:

дни 29 – 36(±2).

Графическая схема исследования приведена на рисунке 4.1.

**Госпитализация и визиты**

Все добровольцы будут госпитализированы четырежды на протяжении исследования (во время Периодов № 1 – 4), в плановом порядке, накануне дня приема одного из исследуемых продуктов, не менее, чем за 12 часов до запланированного приема препарата, и будут продолжать находится в клиническом центре не менее 24 часов после приема препарата в каждом из периодов, в котором осуществляется прием препарата. Нахождение добровольца в стационере может быть продлено до 48 ч после каждого приема препарата, однако доброволец может и явиться на амбулаторный прием для последнего отбора биообразца в точке 48 ч каждого Периода.

В исследовании, в общей сложности, предусмотрены: скрининг-период, 5 визитов (4 из которых предполагают госпитализацию и 1 амбулаторный визит в периоде последующего наблюдения на 29±1 день) и 1 телефонный контакт (на 36±2 день исследования).

**Рисунок 4.1.** Схема проведения исследования.

**Тел. конт.**

**День 36(±2)**

**1-й период**

**10 мг натощак**

**3-й период**

**20 мг после еды**

**Оценка биоэквивалентности**

**Забор биообразцов для ФК-анализа**

**Определение концентраций ривароксабана в плазме**

**Визит 4**

**Дни 22-24**

**Визит 3**

**Дни 15-17**

**Визит 2**

**Дни 8-10**

**Визит 1**

**Дни 1-3**

**Прием исследуемого препарата (Т) / препарата сравнения (R)**

**4-й период**

**20 мг после еды**

**2-й период**

**10 мг натощак**

**Скрининг**

**Период наблюдения**

**Визит 5**

**День 29(±1)**

**Дни -6 – 0**

**Режим приема пищи и воды**

Добровольцы не должны принимать пищу, как минимум за 10 часов до приема препаратов (на 1-м этапе – в Периодах 1 и 2) и до стандартного высококалорийного завтрака (на 2-м этапе – в Периодах 3 и 4, соответственно), а также в течение 4 часов после приема препарата в каждом из 4-х Периодов исследования.

По прошествии 4 часов после приема препарата осуществляется первый прием пищи, в дальнейшем устанавливается свободный график приема пищи.

В течение 1 часа до и 2 часов после приема препарата запрещен прием жидкости за исключением 200 мл питьевой воды, которой доброволец запивает принимаемый препарат. В последующем устанавливается свободный питьевой режим.

**Забор образцов крови**

Забор образцов крови для определения концентрации ривароксабана будет производиться перед каждым приемом препарата и через 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10, 16, 24 и 48 ч от момента приема препарата в каждом из 4-х Периодов исследования (всего 20 заборов крови на протяжении каждого периода исследования, 80 заборов на протяжении всего исследования – не считая образцов крови для клинического и биохимического анализа).

В общей сложности, у 30 рандомизированных добровольцев будет забрано максимум 2400 биообразцов.

**Аналитическая методика**

Количественное определение ривароксабана в плазме крови будет осуществляться с помощью высокочувствительного и селективного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием внутреннего стандарта. Экстракция аналита из матрицы будет осуществляться методом осаждения белков или экстракцией (жидкостная, твердофазная).

Полная валидация биоаналитического метода определения ривароксабана в плазме крови будет проведена согласно требованиям к валидации аналитических методик, применяемых в исследованиях биоэквивалентности, в соответствии с Руководством по экспертизе лекарственных средств, Том 1, 2014. 328с. ФГБУ «НЦЭСМП», Минздрава России, Приложением 6 Правил проведения биоэквивалентности лекарственных препаратов ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №85 «Об утверждении Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза) и Руководством EMA (Guideline on bioanalytical method validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2, 21.07.2011), а также стандартными процедурами лаборатории. Параметры используемого биоаналитического метода будут подробно описаны в отчете по разработке и валидации биоаналитического метода. Нижний предел количественного определения составит не более 5 нг/мл.

**Обследование добровольцев**

До приема исследуемых продуктов добровольцам будет проведен сбор жалоб, анамнеза жизни, сбор данных о сопутствующей терапии, будут измерены рост и масса тела, жизненно-важные показатели (АД, ЧСС, и температура тела), проведен физикальный осмотр, выполнены тест на алкоголь, анализ мочи на злоупотребление психотропными, наркотическими и психоактивными веществами, анализ на гепатиты В и С, ВИЧ и сифилис, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, ЭКГ и флюорография / рентген грудной клетки (допускается использование результатов ранее проведенной флюорографии / рентгена грудной клетки в сроки, не превышающие 6 месяцев до дня первого приема препарата в настоящем исследовании).

Перед очередным приемом одного из исследуемых продуктов добровольцам будут выполнены тест на алкоголь и анализ мочи на злоупотребление психотропными, наркотическими и психоактивными веществами, с целью обеспечения того, что участие добровольца является валидным.

С целью мониторинга безопасности на 2-й день после каждого приема одного из исследуемых продуктов будут производиться следующие манипуляции: измерение жизненно-важных показателей (АД, ЧСС, и температура тела), физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови (общий билирубин, общий холестерин, ЩФ, АСТ, АЛТ, ЛДГ, амилаза, липаза, креатинин), коагулограмма, общий анализ мочи. Кроме того, на протяжении всего исследования проводится регистрация нежелательных явлений.

После последнего приема исследуемого препарата / препарата сравнения добровольцы будут наблюдаться в общей сложности в течение 2-х недель для оценки безопасности. На 29±1 день запланирован амбулаторный визит, в рамках контроля состояния добровольцев будут производиться вышеуказанные процедуры оценки безопасности. На 36±2 день исследования предусмотрен телефонный контакт с участниками исследования для оценки их самочувствия и наличия/отсутствия нежелательных явлений.

**Продолжительность исследования и участия добровольцев**

Общая ожидаемая длительность исследования составит 12 месяцев:

- период инициации центра и набора добровольцев – 6 месяцев,

- основной период исследования и период наблюдения – 36±2 дней (порядка 1 мес.),

- сбор данных и статистическую обработку результатов – 5 месяца.

Ожидаемая продолжительность участия каждого субъекта в исследовании составит максимум 42±2 дня, включая периоды скрининга (7 дней), основной период исследования (суммарно 28 дней) и период последующего наблюдения (7(±2) дней).

## 4.3. Описание мер, направленных на минимизацию/исключение субъективности

### 4.3.1. Распределение добровольцев по исследовательским центрам

Исследование будет проводиться в 1 центре. При рандомизации 34-го участника набор добровольцев в исследование будет прекращен.

### 4.3.2. Процедура присвоения исследовательских номеров

Рандомизация, стратификация и присвоение исследовательских номеров проводится согласно внутренним инструкциям ООО «Технология лекарств».

Исследование будет проводиться в 1 центре, исследовательскому центру будет присвоен двухзначный идентификационный номер – 01.

После подписания добровольцем Формы информированного согласия каждому добровольцу присваивается пятизначный скрининговый номер, состоящий из двузначного номера центра и двузначного номера добровольца (нумерация добровольцев сквозная, в порядке включения добровольцев в скрининг в данном исследовательском центре), о чем делается отметка в первичной документации и в логе скрининга добровольцев. Например, первый доброволец, подписавший информированное согласие, получит скрининговый номер 01-01.

После проведения всех процедур скрининга и принятия исследователем решения о том, что доброволец соответствует критериям включения, и у него нет критериев невключения, врач-исследователь проводит рандомизацию с помощью конвертов, в ходе которой доброволец распределяется в соответствующую группу и ему присваивается трехзначный рандомизационный код, на основании которого формируется идентификационный номер добровольца (subject ID). Исследователь фиксирует идентификационный номер добровольца и группу препарата в первичной документации и ИРК, а также сообщает его в тот же день менеджеру клинического исследования по электронной почте. Например, рандомизационный номер добровольца № «001»

Идентификационный номер или код добровольца (subject ID) состоит из 5 цифр – 2 цифры номер исследовательского центра, 3 цифры – последовательный номер добровольца в исследовании, соответствующий рандомизационному коду. Например, идентификационный номер добровольца № «01-012»:

- «01» - номер исследовательского центра,

- «012» - последовательный номер добровольца в исследовании.

### 4.3.3. Процедура стратификации

Не предусмотрена.

### 4.3.4. Процедура рандомизации

Если после проведения всех процедур, запланированных в рамках скрининга, исследователем будет принято решение о том, что данный доброволец может принять участие в исследовании, происходит его рандомизация. Рандомизация (метод распределения в соответствии с теорией вероятности) необходима для минимизации субъективности при распределении добровольцев по группам терапии.

Рандомизация добровольцев в исследовании будет осуществляться методом конвертов. Участники исследования будут рандомизироваться в обе группы в соотношении 1:1 (группа №1: группа №2). Запечатанные конверты для рандомизации предварительно готовятся и предоставляются в исследовательский центр Спонсором. Запечатанный конверт снаружи содержит только порядковый номер (в соответствии с общим числом пациентов в исследовании). В каждом конверте будет находиться указание, какая последовательность применения препаратов должна быть назначена соответствующему участнику исследования. Например, в группе №1, во время 1-го этапа, добровольцы получат сначала исследуемый препарат (Т) в дозировке 10 мг натощак, затем препарат сравнения (R) в также дозировке 10 мг натощак, затем, во время 2-го этапа, вновь исследуемый препарат (Т) в дозировке 20 мг после приема высококалорийного завтрака и затем препарат сравнения (R) также в дозировке 20 мг после приема завтрака (последовательность T10-R10-T20-R20), в группе №2 — наоборот (последовательность R10-T10-R20-T20). Распределение последовательностей T10-R10-T20-R20 / R10-T10-R20-T20 по конвертам осуществляется с помощью программы-генератора случайных чисел, которая формирует случайную последовательность из 30 числовых символов, что соответствует планируемому количеству активных участников исследования. Символами являются «1» и «2»: например, «1» кодирует группу T10-R10-T20-R20, а «2» - R10-T10-R20-T20. В последовательности содержится одинаковое количество «1» и «2», поскольку рандомизация проводится в соотношении 1:1. Затем полученная случайная последовательность сопоставляется с порядковыми номерами добровольцев в исследовании, формируя таблицу, состоящую из порядкового номера добровольца в исследовании (трехзначное число) и номера группы («1» или «2»), пример см. табл. ниже.

**Таблица 4.1.** Пример формирования случайной последовательности.

| **Порядковый номер добровольца в исследовании** | **Полученная случайная последовательность чисел** |
| --- | --- |
| 001 | 1 |
| 002 | 2 |
| 003 | 2 |
| ... | 1 |
| ... | 2 |
| 30 | 1 |

После проведения рандомизации и получения рандомизационного номера добровольцу присваивается пятизначный идентификационный номер (subject ID) (пример см. выше в разделе 4.3.2.). На этапе рандомизации представитель ООО «Технология лекарств» отслеживает общее количество включенных добровольцев. Набор добровольцев прекращается после включения 30-го добровольца.

Рандомизационный код каждого добровольца в обязательном порядке должен быть зарегистрирован в первичной документации и ИРК добровольца.

Если доброволец преждевременно завершает исследование (исключается из исследования по какой-либо причине), то его рандомизационный код не будет повторно использоваться.

В ООО «Технология лекарств» должны сохраняться списки скрининговых, рандомизационных и идентификационных номеров добровольцев с указанием группы рандомизации всех включенных добровольцев и номеров серий вводимых добровольцам препаратов.

### 4.3.5. Ослепление

Настоящее исследование является открытым для добровольца и Исследователя. Специалисты фармакокинетической лаборатории и специалисты по биомедицинской статистике не будут осведомлены о том, какой из исследуемых продуктов принимал доброволец, специалисты по биомедицинской статистике получат только заслепленный код группы добровольца.

## 4.4. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов. Описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов

### 4.4.1. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов

В рамках исследования добровольцы будут получать исследуемый препарат (Т) TL-RVR-t (ООО «Технология Лекарств», Россия) и препарат сравнения (R) Ксарелто**®** (Байер АГ, Германия) в дозировках 10 мг (по 1 таблетке) и 20 мг (по 1 таблетке) однократно в каждом из 4-х периодов в последовательности, согласно схеме рандомизации – T10-R10-T20-R20 или R10-T10-R20-T20. Во время 1-го этапа (Периоды 1 и 2) каждому добровольцу будут назначены однократно натощак одна таблетка исследуемого препарата TL-RVR-t (Т), а затем, с интервалом в 7 дней, одна таблетка референтного препарата Ксарелто® (R), содержащая 10 мг ривароксабана, или наоборот, в зависимости от схемы рандомизации (T10-R10-T20-R20 или R10-T10-R20-T20). Во время 2-го этапа (Периоды 3 и 4), каждый из добровольцев получит однократно после стандартного высококалорийного завтрака одну таблетку исследуемого препарата TL-RVR-t (Т), а затем, с интервалом в 7 дней, одну таблетку референтного препарата Ксарелто® (R), содержащую 20 мг ривароксабана, или наоборот, в зависимости от схемы рандомизации, соответственно. Таким образом, интервал между каждым из приемов одного из исследуемых продуктов составит 7 дней.

Препараты будут приниматься в исследовательском центре под наблюдением медицинского персонала. После приема препарата ротовая полость добровольцев будет осмотрена, чтобы удостовериться в том, что доброволец принял препарат.

Прием исследуемого продукта будет осуществляться следующим образом. Таблетку необходимо принять в положении «сидя». Во время 1-го этапа (Периоды 1 и 2) таблетки необходимо будет принять натощак, после воздержания от приема пищи в ночной период не менее 10 часов, запивая таблетку 200 мл питьевой воды комнатной температуры. Во время 2-го этапа (Периоды 3 и 4) после воздержания от приема пищи в ночной период в течение не менее 10 часов, добровольцам будет предложен стандартный высококалорийный завтрак. Исследуемый и референтный препараты необходимо будет принять через 20±1 минут после начала приема завтрака, в положении «сидя», запивая таблетку 200 мл питьевой воды.

В случае рвоты/диареи, возникшей в период до 8 часов (более 2-х Tmax) после приема любого из препаратов в любом Периоде, доброволец выбывает из исследования.

Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 3-х часов после приема препарата.

**Тактика ведения добровольцев по окончании периода терапии**

За всеми добровольцами будут наблюдать с целью выявления нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в течение 14 дней от заключительной дозы исследуемой терапии.

### 4.4.2. Описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов

**4.4.2.1. Исследуемый препарат**

**Торговое название:** РИВАРОКСАБАН.

**Внутренний код препарата:** TL-RVR-t.

**Международное непатентованное название:** ривароксабан.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Дозировки:** 10 мг и 20 мг.

**Состав:**

**Состав:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Для дозировки** | **10 мг** | **20 мг** |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Ривароксабан | 10,0 мг | 20,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая 101 | 40,0 мг | 80,0 мг |
| Лактозы моногидрат | 42,8 мг | 85,6 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 3,0 мг | 6,0 мг |
| Гипромеллоза | 3,0 мг | 6,0 мг |
| Магния стеарат | 0,7 мг | 1,4 мг |
| Натрия лаурилсульфат | 0,5 мг | 1,0 мг |
| *Пленочная оболочка:* |  |  |
| Опадрай II 85F240084, розовый [поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 21,8 %; макрогол 4000 – 20,2 %; тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 2,0 %; краситель железа  оксид красный – 1,2 %] | 3,0 мг | 6,0 мг |

TL-RVR-t, разработанный ООО «Технология лекарств», Россия, полностью соответствует по качественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату ривароксабана Ксарелто® (владелец РУ - Байер АГ, Германия), имея минимальные отличия в количественном составе вспомогательных веществ.

**Получатель РУ:** ООО «Технология лекарств», Россия (ГК «Р-Фарм»).

**Производитель:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" (РУДН), Россия.

**Срок годности:**

2 года.

**Условия хранения и транспортирования:**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.

**Фасовка и упаковка:**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг.

По 10 таблеток (для дозировок 10 мг, 20 мг) или по 14 таблеток (для дозировки 20 мг) в контурную ячейковую упаковку из пленки, комбинированной (поливинилхлорид (ПВД)/поливинилиденхлорид (ПВДХ)) и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 10, 30 или 100 таблеток (для дозировки 10 мг) или по 14, 28 или 100 таблеток (для дозировки 20 мг) в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку или 1 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток (для дозировки 10 мг) или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток (для дозировок 10 мг, 20 мг) или 1 контурная ячейковая упаковка по 14 таблеток (для дозировки 20 мг) или 2 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток (для дозировки 20 мг) помещают в пачку из картона коробочного.

**Способ применения и режим дозирования:**

В рамках данного исследования препарат будет приниматься 1 раз перорально в дозировке 10 мг натощак и 1 раз в дозировке 20 мг после высококалорийного завтрака.

**Маркировка:**

Маркировка препарат будет осуществляться в соответствии со статьей 46 ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (в последней редакции) и Приложением №13 к Приказу Минпромторга России №916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» от 14.06.2013 (в последней редакции).

Маркировка будет содержать надпись: **«Только для клинических исследований».**

**4.4.2.2. Препарат сравнения**

**Торговое название:** Ксарелто®

**Международное непатентованное название:** ривароксабан.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Для дозировки** | **10 мг** | **20 мг** |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Ривароксабан | 10,0 мг | 20,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 40,0 мг | 35,0 мг |
| Лактозы моногидрат | 27,9 мг | 22,9 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 3,0 мг | 3,0 мг |
| Гипромеллоза 5cP | 3,0 мг | 3,0 мг |
| Магния стеарат | 0,6 мг | 0,6 мг |
| Натрия лаурилсульфат | 0,5 мг | 0,5 мг |
| *Пленочная оболочка:* |  |  |
| Краситель железа оксид красный, гипромеллоза 15 сР, макрогол 3350, титана диоксид | 2,5 мг | 1 мг |

**Производитель:** Байер АГ, Германия.

**Владелец регистрационного удостоверения:** Байер АГ, Германия.

**Срок годности:** 3 года.

**Условия хранения:**

При температуре не выше 30оС.

**Упаковка:**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 10 мг. По 5 или 10 таблеток в блистеры из Ал/ПП или Ал/ПВХ-ПВДХ. 1 блистер с 5 таблетками, 1, 3, или 10 блистеров помещают в пачку с контролем первого вскрытия.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 20 мг. По 10 или 14 таблеток в блистеры из Ал/ПП или Ал/ПВХ-ПВДХ. 10 блистеров с 10 таблетками, или 1, 2, или 7 блистеров с 14 таблетками помещают в пачку с контролем первого вскрытия.

**Способ применения и режим дозирования:**

В рамках данного исследования препарат будет приниматься 1 раз перорально в дозировке 10 мг натощак и 1 раз в дозировке 20 мг после высококалорийного завтрака.

**Маркировка:**

Препарат для клинического исследования будет предоставлен в стандартной торговой упаковке, содержащей надпись **«Для клинических исследований»** в виде стикера.

## 4.5. Ожидаемая продолжительность исследования и участия субъектов в исследовании

Ожидаемая длительность исследования – 1 год, включая:

- период инициации центра и набора добровольцев – 6 месяцев,

- основной период исследования и период наблюдения – 36±2 дней (порядка 1 мес.),

- сбор данных и статистическую обработку результатов – 5 месяцев.

Ожидаемая продолжительность участия каждого субъекта в исследовании составит максимум 42±2 дня, включая периоды скрининга (7 дней), основной период исследования (суммарно 28 дней) и период последующего наблюдения (7(±2) дней).

## 4.6. Описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования

### 4.6.1 Расписание визитов и график процедур

В целом, исследование будет включать следующие периоды:

1) **Период скрининга:**

дни -6 - 0 (перед рандомизацией и включением в исследование).

2) **Основной период оценки ФК,** включающий 2 этапа (и 4 периода):

***1-й этап: прием препаратов в дозировке 10 мг натощак***

период №1 – дни 1-7,

период №2 – дни 8-14,

***2-й этап: прием препаратов в дозировке 20 мг после стандартного высококалорийного завтрака***

период №3 – дни 15-21,

период №4 – дни 22-28.

Он включает в себя процедуры, связанные с приемом исследуемого препарата или препарата сравнения, наблюдение за участником исследования и забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана. Отмывочный период между каждым из приемов составит 7 дней.

3) **Период последующего наблюдения**:

дни 29 – 36(±2).

Непосредственно период последующего наблюдения составит 7 дней (с 29-го по 36±2 дни), в то время как само наблюдение за добровольцами после последнего приема исследуемого продукта будет производиться в течение 14 дней.

В табл. 4.2. перечислено расписание визитов с графиком проведения всех процедур исследования, установленных настоящим протоколом. В исследовании, в общей сложности, предусмотрены: скрининг-период, 5 визитов (4 из которых предполагают госпитализацию и 1 амбулаторный визит в периоде последующего наблюдения на 29±1 день) и 1 телефонный контакт (на 36±2 день исследования).

Скрининг / исходную оценку необходимо выполнить в течение 7 дней до предположительной даты первого введения препарата. Для ряда анализов или исследований, запланированных на скрининге, разрешается использовать полученные ранее результаты (подробности см. в разделе 4.7). Процедуры скрининга должны завершиться оценкой критериев включения / невключения и рандомизацией добровольца.

Интервалы между визитами во время исследуемой терапии составляют 7 дней. Не допускается отклонений от плановой даты проведения визита 1. Визиты 2, 3, 4 недопустимо проводить ранее, чем через 7 дней после предыдущего визита. При соблюдении этого условия допускается перенос визитов на срок до 2-х дней. Визит 5 допускается выполнять в пределах ±1 дня, а телефонный контакт – в пределах ±2 дней.

Все добровольцы будут госпитализированы четырежды на протяжении исследования (во время Периодов № 1 – 4), в плановом порядке, накануне дня приема одного из исследуемых продуктов, не менее, чем за 12 часов до запланированного приема препарата, и будут продолжать находится в клиническом центре не менее 24 часов после приема препарата в каждом из периодов, в котором осуществляется прием препарата. Нахождение добровольца в стационере может быть продлено до 48 ч после каждого приема препарата, однако доброволец может и явиться на амбулаторный прием для последнего отбора биообразца в точке 48 ч каждого Периода.

**Таблица 4.1**. Схема процедур и визитов в исследовании.

| **Процедуры** | **Скрининг** | **Основной период оценки ФК** | | | | | | | | | | | | **Период последующего наблюдения** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1-й этап** | | | | | | **2-й этап** | | | | | |
| **Период 1** | | | **Период 2** | | | **Период 3** | | | **Период 4** | | |
| **Визит 1** | | | **Визит 2** | | | **Визит 3** | | | **Визит 4** | | | **Визит 5** | **Тел. контакт** |
| Дни | -6… 0 | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 | 10 | 15 | 16 | 17 | 22 | 23 | 24 | 29±1 | 36±2 |
| Получение ИС | ♦ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Сбор жалоб, анамнеза жизни | ♦ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Сбор данных о сопутствующей терапии | ♦ | ♦ | ♦ |  | ♦ | ♦ |  | ♦ | ♦ |  | ♦ | ♦ |  | ♦ | ♦ |
| Оценка критериев исключения |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  |  |  |
| Физикальный осмотр | ♦ |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  | ♦ |  |
| Определение массы тела и роста | ♦ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Оценка жизненно-важных показателей1 | ♦ | ♦2 | ♦2 | ♦2 | ♦2 | ♦2 | ♦2 | ♦2 | ♦2 | ♦2 | ♦2 | ♦2 | ♦2 | ♦ |  |
| Клинический анализ крови3 | ♦ |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  | ♦ |  |
| Биохимический анализ крови4 | ♦ |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  | ♦ |  |
| Коагулограмма5 | ♦ |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  | ♦ |  |
| ЭКГ | ♦ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Общий анализ мочи | ♦ |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  | ♦ |  |
| Флюорография/рентгенография органов грудной клетки6 | ♦ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты | ♦ | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  |  |  |
| Тест на алкоголь | ♦ | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  |  |  |
| Анализ на НСV, HBV, ВИЧ, сифилис | ♦ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Проверка соответствия критериям включения/невключения, рандомизация | ♦ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Прием препарата T или R в дозировке 10 мг натощак |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Прием препарата T или R в дозировке 20 мг после приема пищи |  |  |  |  |  |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  |  |  |
| Установка венозного катетера |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  |  |  |
| Удаление венозного катетера |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  | ♦ |  |  |  |  |
| Взятие образцов плазмы крови для исследования ФК7 |  | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ |  |  |
| Учет нежелательных явлений | ♦8 | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ | ♦ |
| Опрос по телефону |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ♦ |
| Примечание:  1 Жизненно-важные показатели включают измерение АД, ЧСС и температуры тела.  2 Измерение АД, ЧСС и температуры проводится до приема препарата, через 2, 6, 24 и 48 часов после приема препарата.  3 Клинический анализ крови: гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты и СОЭ.  4 Биохимический анализ крови: общий билирубин, общий холестерин, ЩФ, АСТ, АЛТ, ЛДГ, амилаза, липаза, креатинин.  5 Коагулограмма: АЧТВ, протромбиновое время (протромбин по Квику), тромбиновое время, фибриноген, МНО.  6 На скрининге учитываются результаты исследования давностью не более 6 месяцев до предположительной даты включения в исследование (рандомизации).  7 Взятие образцов крови для исследования концентрации ривароксабана проводится в каждом из периодов исследования в следующих точках: 0 (перед каждым приемом препарата) и через 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10, 16, 24 и 48 ч от момента приема препарата.  8 С момента подписания добровольцами информированного согласия и до приема первой дозы исследуемых продуктов регистрируются только СНЯ. | | | | | | | | | | | | | | | |

**4.6.2. Процедуры отдельных визитов**

**4.6.2.1. Скрининг-период**

Период скрининга в исследовании начинается с момента подписания информированного согласия и продолжается не более 7 дней (с – 6 по 0 дни) до момента включения добровольца в исследование.

* Получение информированного согласия.
* Сбор анамнеза и жалоб.
* Сбор данных о сопутствующей терапии (собирается также информация об использовавшихся на протяжении предшествующего месяца до даты включения в исследование).
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела).
* Физикальный осмотр.
* Измерение роста и массы тела.
* Клинический анализ крови (4 мл).
* Биохимический анализ крови (8 мл).
* Коагулограмма (6 мл).
* Анализ на ВИЧ, НСV, HBV, сифилис (10 мл).
* Тест на алкоголь.
* Общий анализ мочи.
* Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты.
* ЭКГ.
* Флюорография/рентгенография органов грудной клетки (если обследования не проводились в течение 6 мес. до предположительной даты включения).
* Проверка соответствия критериям включения/невключения.
* Включение в исследование (рандомизация).
* Регистрация СНЯ.

Общий объем крови, взятой на визите: 28 мл

На этапе скрининга добровольцам будет предложено принять участие в исследовании, им будет выдан экземпляр информационного листка добровольца с формой информированного согласия для ознакомления и принятия решения об участии в исследовании. Письменное информированное согласие добровольца на участие в исследовании должно быть получено до проведения добровольцу любых предусмотренных в рамках исследования процедур, включая сами процедуры скрининга.

Доброволец, прибывший в Исследовательский центр, приглашается к врачу-исследователю. Собирается анамнез, добровольцу в доступной форме предоставляется информация о лекарственном препарате и ходе исследования. Добровольцу гарантируют, что при необходимости ему будет оказана квалифицированная медицинская помощь, как во время, так и после проведения исследований, а также то, что информация о нем, полученная в ходе исследований, будет иметь конфиденциальный характер. После этого доброволец для участия в исследовании должен прочитать и собственноручно подписать информированное согласие в двух экземплярах. Один экземпляр информированного согласия выдается добровольцу на руки. Вместе с информированным согласием добровольцу на руки выдается полис страхования жизни и здоровья пациента, принимающего участие в клиническом исследовании лекарственного средства.

После подписания информированного согласия у всех добровольцев проводятся антропометрические измерения (рост, вес, вычисляется ИМТ – отношение веса тела, в кг к росту), затем производится обследование, включающее физикальный осмотр, измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), температуры тела, проведение электрокардиографии (ЭКГ), клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, проведение анализов крови для исключения гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, сифилиса, тест на алкоголь, анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты. Врач-исследователь собирает информацию об анамнезе добровольца, предшествующей и текущей терапии, оценивает общее состояние добровольца.

По результатам проведенных обследований врач-исследователь делает заключение, на основании которого доброволец допускается или не допускается к дальнейшему участию в исследовании.

В случае несоответствия добровольца критериям включения или выявления состояний и/или заболеваний, описанных в критериях невключения, доброволец выбывает из исследования. В случае соответствия добровольца критериям включения и несоответствия критериям невключения доброволец рандомизируется в одну из групп и ему назначается Визит 1. Рандомизация проводится в День 0, т.е. Визит 1 назначается добровольцу на следующий день.

Результаты обследования заносятся в ИРК добровольцев только для рандомизированных добровольцев.

**4.6.2.2. Визиты Основного периода оценки ФК**

**1-й ЭТАП**

**ПЕРИОД 1**

**Визит 1, День 1**

* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Тест на алкоголь (перед приемом препарата).
* Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты (перед приемом препарата).
* Оценка критериев исключения.
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела), перед приемом исследуемого препарата/препарата сравнения, через 2 и 6 часов после приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Установка венозного катетера.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана перед приемом исследуемого препарата/препарата сравнения (5 мл).
* Прием исследуемого препарата / препарата сравнения в дозировке 10 мг натощак.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана через 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10 и 16 часов после приема препарата (85 мл).
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 1: 90 мл.

**Визит 1, День 2 (через 24 часа после приема препарата)**

* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела) через 24 часа после приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Физикальный осмотр.
* Клинический анализ крови (4 мл).
* Биохимический анализ крови (8 мл).
* Коагулограмма (6 мл).
* Общий анализ мочи.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана через 24 часа после приема препарата (5 мл).
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 2: 23 мл.

**Визит 1, День 3 (через 48 часов после приема препарата)**

* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела) через 48 часа после приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана через 48 часа после приема препарата (5 мл).
* Удаление венозного катетера (может быть произведено ранее, при необходимости).
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 3: 5 мл.

Накануне дня приема одного из исследуемых продуктов, не менее, чем за 12 часов до запланированного приема препарата, доброволец госпитализируется в стационар, и будет продолжать находится в там не менее 24 часов после приема препарата. Нахождение добровольца в стационере может быть продлено до 48 ч, по решению врача-исследователя, однако доброволец может и явиться на амбулаторный прием для последнего отбора биообразца в точке 48 ч каждого Периода.

Не более, чем за 30 мин до приема исследуемого препарата будет взята проба крови для фармакокинетического анализа. В дальнейшем отбор проб будет осуществляться в соответствии с графиком отбора проб.

Исследуемый и референтный препараты добровольцы будут принимать после не менее чем 10 ч периода голодания, натощак, в положении «сидя», запивая таблетку 200 мл питьевой воды. Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 3-х часов после приема препарата.

Измерение АД, ЧСС и температуры проводится до приема препарата, через 2, 6, 24 и 48 часов после приема препарата.

С момента введения препаратов проводится регистрация НЯ.

Общий объем крови, взятой на Визите 1: 118 мл.

**ПЕРИОД 2**

**Визит 2, День 8**

* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Тест на алкоголь (перед приемом препарата).
* Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты (перед приемом препарата).
* Оценка критериев исключения.
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела), перед приемом исследуемого препарата/препарата сравнения, через 2 и 6 часов после приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Установка венозного катетера.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана перед приемом исследуемого препарата/препарата сравнения (5 мл).
* Прием исследуемого препарата / препарата сравнения в дозировке 10 мг натощак.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана через 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10 и 16 часов после приема препарата (85 мл).
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 8: 90 мл.

**Визит 2, День 9 (через 24 часа после приема препарата)**

* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела) через 24 часа после приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Физикальный осмотр.
* Клинический анализ крови (4 мл).
* Биохимический анализ крови (8 мл).
* Коагулограмма (6 мл).
* Общий анализ мочи.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана через 24 часа после приема препарата (5 мл).
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 9: 23 мл.

**Визит 2, День 10 (через 48 часов после приема препарата)**

* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела) через 48 часа после приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана через 48 часа после приема препарата (5 мл).
* Удаление венозного катетера (может быть произведено ранее, при необходимости).
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 10: 5 мл.

Накануне дня приема одного из исследуемых продуктов, не менее, чем за 12 часов до запланированного приема препарата, доброволец госпитализируется в стационар, и будет продолжать находится в там не менее 24 часов после приема препарата. Нахождение добровольца в стационере может быть продлено до 48 ч, по решению врача-исследователя, однако доброволец может и явиться на амбулаторный прием для последнего отбора биообразца в точке 48 ч каждого Периода.

Не более, чем за 30 мин до приема исследуемого препарата будет взята проба крови для фармакокинетического анализа. В дальнейшем отбор проб будет осуществляться в соответствии с графиком отбора проб.

Исследуемый и референтный препараты добровольцы будут принимать после не менее чем 10 ч периода голодания, натощак, в положении «сидя», запивая таблетку 200 мл питьевой воды. Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 3-х часов после приема препарата.

Измерение АД, ЧСС и температуры проводится до приема препарата, через 2, 6, 24 и 48 часов после приема препарата.

С момента введения препаратов проводится регистрация НЯ.

Общий объем крови, взятой на Визите 2: 118 мл.

**2-й ЭТАП**

**ПЕРИОД 3**

**Визит 3, День 15**

* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Тест на алкоголь (перед приемом препарата).
* Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты (перед приемом препарата).
* Оценка критериев исключения.
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела), перед приемом исследуемого препарата/препарата сравнения, через 2 и 6 часов после приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Установка венозного катетера.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана перед приемом исследуемого препарата/препарата сравнения (5 мл).
* Прием исследуемого препарата / препарата сравнения в дозировке 20 мг после приема высококалорийного завтрака.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана через 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10 и 16 часов после приема препарата (85 мл).
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 15: 90 мл.

**Визит 3, День 16 (через 24 часа после приема препарата)**

* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела) через 24 часа после приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Физикальный осмотр.
* Клинический анализ крови (4 мл).
* Биохимический анализ крови (8 мл).
* Коагулограмма (6 мл).
* Общий анализ мочи.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана через 24 часа после приема препарата (5 мл).
* Удаление венозного катетера (может быть произведено ранее, при необходимости).
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 16: 23 мл.

**Визит 3, День 17 (через 48 часов после приема препарата)**

* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела) через 48 часа после приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана через 48 часа после приема препарата (5 мл).
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 17: 5 мл.

Накануне дня приема одного из исследуемых продуктов, не менее, чем за 12 часов до запланированного приема препарата, доброволец госпитализируется в стационар, и будет продолжать находится в там не менее 24 часов после приема препарата. Нахождение добровольца в стационере может быть продлено до 48 ч, по решению врача-исследователя, однако доброволец может и явиться на амбулаторный прием для последнего отбора биообразца в точке 48 ч каждого Периода.

Не более, чем за 30 мин до приема исследуемого препарата будет взята проба крови для фармакокинетического анализа. В дальнейшем отбор проб будет осуществляться в соответствии с графиком отбора проб.

После воздержания от приема пищи в ночной период в течение не менее 10 часов, добровольцам будет предложен стандартный высококалорийный завтрак. Исследуемый и референтный препараты необходимо будет принять через 20±1 минут после начала приема завтрака, в положении «сидя», запивая таблетку 200 мл питьевой воды. Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 3-х часов после приема препарата.

Измерение АД, ЧСС и температуры проводится до приема препарата, через 2, 6, 24 и 48 часов после приема препарата.

С момента введения препаратов проводится регистрация НЯ.

Общий объем крови, взятой на Визите 3: 118 мл.

**ПЕРИОД 4**

**Визит 4, День 22**

* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Тест на алкоголь (перед приемом препарата).
* Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты (перед приемом препарата).
* Оценка критериев исключения.
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела), перед приемом исследуемого препарата/препарата сравнения, через 2 и 6 часов после приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Установка венозного катетера.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана перед приемом исследуемого препарата/препарата сравнения (5 мл).
* Прием исследуемого препарата / препарата сравнения в дозировке 10 мг натощак.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана через 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10 и 16 часов после приема препарата (85 мл).
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 22: 90 мл.

**Визит 4, День 23 (через 24 часа после приема препарата)**

* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела) через 24 часа после приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Физикальный осмотр.
* Клинический анализ крови (4 мл).
* Биохимический анализ крови (8 мл).
* Коагулограмма (6 мл).
* Общий анализ мочи.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана через 24 часа после приема препарата (5 мл).
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 23: 23 мл.

**Визит 3, День 24 (через 48 часов после приема препарата)**

* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела) через 48 часа после приема исследуемого препарата/препарата сравнения.
* Забор образцов крови для исследования концентрации ривароксабана через 48 часа после приема препарата (5 мл).
* Удаление венозного катетера (может быть произведено ранее, при необходимости).
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой в день 24: 5 мл.

Накануне дня приема одного из исследуемых продуктов, не менее, чем за 12 часов до запланированного приема препарата, доброволец госпитализируется в стационар, и будет продолжать находится в там не менее 24 часов после приема препарата. Нахождение добровольца в стационере может быть продлено до 48 ч, по решению врача-исследователя, однако доброволец может и явиться на амбулаторный прием для последнего отбора биообразца в точке 48 ч каждого Периода.

Не более, чем за 30 мин до приема исследуемого препарата будет взята проба крови для фармакокинетического анализа. В дальнейшем отбор проб будет осуществляться в соответствии с графиком отбора проб.

После воздержания от приема пищи в ночной период в течение не менее 10 часов, добровольцам будет предложен стандартный высококалорийный завтрак. Исследуемый и референтный препараты необходимо будет принять через 20±1 минут после начала приема завтрака, в положении «сидя», запивая таблетку 200 мл питьевой воды. Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 3-х часов после приема препарата.

Измерение АД, ЧСС и температуры проводится до приема препарата, через 2, 6, 24 и 48 часов после приема препарата.

С момента введения препаратов проводится регистрация НЯ.

Общий объем крови, взятой на Визите 4: 118 мл.

**4.6.2.3. Визиты Периода последующего наблюдения**

**Визит 5, День 29±1**

* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела).
* Физикальный осмотр.
* Клинический анализ крови (4 мл).
* Биохимический анализ крови (8 мл).
* Коагулограмма (6 мл).
* Общий анализ мочи.
* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой на визите 5: 18 мл.

**Процедуры телефонного контакта, День 36±2**

* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Исследователь свяжется с добровольцем по телефону и задаст ему несколько вопросов о состоянии здоровья, жалобах и принимаемых лекарственных препаратах.

**4.6.2.4. Визит при досрочном выбывании / дополнительный визит при досрочном выбывании**

Добровольцы могут в любое время добровольно прекратить исследуемую терапию (отозвать согласие), либо завершить ее досрочно, либо досрочно выйти из исследования в виду различных причин.

В случае досрочного выбытия добровольца, получившего хотя бы одну дозу исследуемого препарата:

- в день выбытия из исследования проводится «Визит досрочного выбывания» и заполняется форма «Завершение исследования/Досрочное выбытие».

- в случае выбывания по причине НЯ, через 14±2 дня после последнего приема исследуемой терапии проводится «Дополнительный визит при досрочном выбывании», по процедурам соответствующий «Визиту досрочного выбывания».

Ниже приведен сводный перечень процедур Визита при досрочном выбывании:

* Сбор данных о сопутствующей терапии.
* Физикальный осмотр.
* Клинический анализ крови (4 мл).
* Биохимический анализ крови (8 мл).
* Коагулограмма (6 мл).
* Общий анализ мочи.
* Оценка жизненно-важных показателей (измерение АД, ЧСС и tº тела).
* Регистрация НЯ/СНЯ.

Общий объем крови, взятой на визите: 18 мл.

Проведение указанных визитов при досрочном выбытии обязательно для всех добровольцев, за исключением случаев, когда доброволец «потерян из наблюдения» или не имеет физической возможности явиться на визит. Все соответствующие записи должны быть представлены в первичной документации и ИРК.

**4.6.2.5. Завершение участия в исследовании**

После окончательного завершения всех процедур последующего наблюдения доброволец считается полностью выбывшим из исследования. При наступлении этого момента, заполняется Форма завершения исследования в эИРК.

## 4.7. Описание отдельных процедур в исследовании

Все запланированные в исследовании клинических, лабораторных и инструментальных процедур и их кратность приведены в табл. 4.3.

**Таблица 4.3.** Кратность выполнения клинических, лабораторных и инструментальных исследований в рамках исследования.

| **Вид исследования** | **Контрольные параметры** | **Кратность** | **Место проведения** |
| --- | --- | --- | --- |
| Физикальное обследование | * Кожные покровы, видимые слизистые (осмотр) * Лимфатические узлы (осмотр, пальпация) * ЛОР-органы, дыхательная система (осмотр, аускультация легких) * Сердечно-сосудистая система (аускультация сердца, осмотр области крупных сосудов) * ЖКТ (осмотр, пальпация живота, оценка размеров печени, селезенки) * Мочеполовая сфера (симптом поколачивания, пальпация области почек, мочевого пузыря) * Нервная система (менингеальные знаки, очаговая неврологическая симптоматика) * Психическая сфера (признаки депрессивного расстройства, суицидальных тенденций, острого психотического расстройства) | ×6: - однократно на скрининге и на визитах 1, 2, 3, 4 и 5. | ИЦ |
| Измерение роста и веса | * Рост (только на скрининге) * Вес (только на скрининге) | ×1: - на скрининге | ИЦ |
| Жизненно-важные показатели | * АД * ЧСС * температура тела | ×22: - на скрининге однократно, на визитах 1, 2, 3, 4 перед приемом препаратов, через 2, 6, 24 и 48 часа после приема препаратов, и на визите 5. | ИЦ |
| Клинический анализ крови | * гемоглобин * эритроциты * тромбоциты * лейкоциты * нейтрофилы * лимфоциты * СОЭ   (объем крови – 4 мл) | ×6: - однократно на скрининге и на визитах 1, 2, 3, 4 и 5. | ИЦ |
| Биохимический анализ крови | * общий билирубин * общий холестерин * ЩФ * АСТ * АЛТ * ЛДГ * панкреатическая амилаза * липаза * креатинин   (объем крови – 8 мл) | ×6: - однократно на скрининге и на визитах 1, 2, 3, 4 и 5. | ИЦ |
| Коагулограмма | * активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) * протромбиновое время (протромбин по Квику) * тромбиновое время * фибриноген * МНО   (объем крови – 6 мл) | ×6: - однократно на скрининге и на визитах 1, 2, 3, 4 и 5. | ИЦ |
| Серологические исследования1 | * антитела к ВИЧ * анти-HCV HBsAg * антикардиолипиновый тест/RW   (объем крови – 10 мл) | ×1: - на скрининге | ИЦ |
| Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты | * опиаты/морфин/героин (MOP/OPI) * метамфетамин (MET) * амфетамин (AMP) * каннабиноиды/марихуана (THC) * кокаин (COC) * барбитураты (BAR) * бензадиазепины * метадон * фенциклидин | ×5: на скрининге, перед приемом препарата на визитах 1, 2, 3, 4. | ИЦ |
| Тест на алкоголь | * этиловый спирт в слюне/концентрация алкоголя в выдыхаемом воздухе | ×5: на скрининге, перед приемом препарата на визитах 1, 2, 3, 4. | ИЦ\* |
| Общий анализ мочи | * стандартный набор параметров | ×6: - однократно на скрининге и на визитах 1, 2, 3, 4 и 5. | ИЦ |
| Инструментальные исследования | * ЭКГ в стандартных отведениях | ×1: - на скрининге | ИЦ |
| * Флюорография / рентгенография органов грудной клетки1 | ×1: - на скрининге | ИЦ |
| Исследование фармакокинетики | * Отбор биообразцов для определения концентрации ралтегравира в плазме крови | ×80 (20 – в одном периоде) - на визитах 1, 2, 3 и 4 в следующие временные точки: до приема (точка «0») и через 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10, 16, 24 и 48 ч после каждого приема препарата | ИЦ |
| Примечание:  1 На скрининге учитываются результаты исследования давностью не более 6-х месяцев до предположительной даты включения в исследование (рандомизации).  \* Контрольный анализ может быть выполнен Спонсором - замороженная плазма из нулевой точки направляется для проведения теста на алкоголь в аккредитованную лабораторию. | | | |

В таблице 4.4 ниже приведен расчетный объем крови, забираемый в ходе каждого визита.

Таблица 4.4. Объем крови, забираемый в ходе исследования у одного участника.

| **Наименование визита** | **Виды лабораторных исследований (кратность/объем крови в одном образце)** | **Общий объем крови** |
| --- | --- | --- |
| Скрининг | * КАК (1 / 4 мл) * БАК (1 / 8 мл) * Коагулограмма (1 / 6 мл) * Серологические исследования (1 / 10 мл) | 28 мл |
| Визит 1 | * ФК (20 х 5 мл) * КАК (1 / 4 мл) * БАК (1 / 8 мл) * Коагулограмма (1 / 6 мл) | 118 мл |
| Визит 2 | * ФК (20 х 5 мл) * КАК (1 / 4 мл) * БАК (1 / 8 мл) * Коагулограмма (1 / 6 мл) | 118 мл |
| Визит 3 | * ФК (20 х 5 мл) * КАК (1 / 4 мл) * БАК (1 / 8 мл) * Коагулограмма (1 / 6 мл) | 118 мл |
| Визит 4 | * ФК (20 х 5 мл) * КАК (1 / 4 мл) * БАК (1 / 8 мл) * Коагулограмма (1 / 6 мл) | 118 мл |
| Визит 5 | * КАК (1 / 4 мл) * БАК (1 / 8 мл) * Коагулограмма (1 / 6 мл) | 18 мл |
| **Общий объем крови, забираемый в рамках всего исследования у одного добровольца** | | **518 мл** |

### 4.7.1. Получение письменного Информированного согласия

До начала каких-либо процедур, предусмотренных на скрининге, врач-исследователь должен предоставить добровольцу исчерпывающую информацию об исследовании и условиях его участия, включая информацию:

* о том, что клиническое исследование носит экспериментальный характер, участие пациента в клиническом исследовании является добровольным и он может отказаться от участия в клиническом исследовании в любой момент;
* о цели клинического исследования, его продолжительности и приблизительном количестве участников;
* о вариантах лечения в процессе клинического исследования и вероятности случайного распределения в одну из групп лечения;
* о процедурах клинического исследования, включая все инвазивные процедуры;
* об обязанностях участника клинического исследования;
* об ожидаемых риске и (или) пользе для участника клинического исследования, а также рисках при возникновении беременности у полового партнера добровольца во время участия в исследовании;
* иных, помимо предусмотренных протоколом, процедурах или методах лечения, которые могут быть доступны участнику клинического исследования, а также их потенциальных выгоде, пользе, риске;
* о компенсации и (или) лечении, доступные участнику клинического исследования в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в клиническом исследовании;
* о планируемых расходах участника клинического исследования, если таковые ожидаются, связанные с его участием в клиническом исследовании;
* о том, что участник клинического исследования, подписывая информационный листок пациента, дает разрешение на доступ лицу, назначенному для проведения мониторинга, аудиторов, независимых этических комитетов, уполномоченных органов к медицинским записям участника клинического исследования;
* о том, что записи, идентифицирующие участника клинического исследования, будут сохранены в тайне, раскрытие их допускается в соответствии с законодательством стран-участниц, и при публикации результатов клинического исследования конфиденциальность данных участника клинического исследования будет сохранена;
* о том, что участник клинического исследования будет незамедлительно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на его желание продолжать участие в клиническом исследовании;
* о лицах, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации о клиническом исследовании, и правах участников клинического исследования;
* о возможных обстоятельствах и (или) причинах, по которым участие лица в клиническом исследовании может быть прекращено.

Врач-исследователь перед получением информированного добровольного согласия должен предоставить добровольцу достаточное время, необходимое для принятия решения об участии в клиническом исследовании или отказе от такого участия. Доброволец вправе получить исчерпывающие и достоверные ответы на все вопросы о клиническом исследовании.

После получения всей необходимой информации доброволец должен подписать и датировать в двух экземплярах Информационный листок с формой информированного согласия пациента на участие в исследовании. Исследователь также подписывает и датирует Информационный листок с формой информированного согласия пациента, засвидетельствовав тем самым, что беседа с добровольцем была проведена и согласие получено, и что доброволец имел возможность задать вопросы и получил на них полные ответы.

Доброволец получает один экземпляр Информационного листка с формой информированного согласия пациента, а второй экземпляр храниться Исследователем в исследовательском центре вместе с другой документацией по исследованию.

После подписания формы информированного согласия врач также должен выдать добровольцу экземпляр страхового полиса.

### 4.7.2. Сбор медицинского анамнеза и демографических данных

На основании записей в медицинской документации добровольца, а также результатов опроса добровольцев будут регистрироваться следующие показатели:

**Демографические данные:**

* дата рождения (возраст);
* пол;
* этническая и расовая принадлежность;
* оценка детородного потенциала (использование контрацепции с указанием средств, данные о стерилизации, если применимо);
* информация о вредных привычках (курение и прием алкоголя).

**Медицинский анамнез.** Сбор сведений о перенесенных/сопутствующих заболеваниях (перенесенные инфекционные заболевания, наличие хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, травмы, сопутствующие общесоматические заболевания) с указанием известной датой начала/окончания (если применимо)

**Медикаментозный анамнез**. Сбор медикаментозного анамнеза (указание лекарственных средств, которые доброволец получал в течение 30 дней до начала скринингового обследования с указанием дозы, кратности применения, продолжительности применения, причины назначения и отмены (если применимо).

### 4.7.3. Антропометрические показатели

Определение антропометрических показателей включает следующие параметры:

* масса тела,
* рост,
* индекс массы тела (ИМТ),

**Частота и время выполнения:**

Определение массы тела, роста и ИМТ будет производиться только на скрининге.

### 4.7.4. Физикальное обследование

Физикальное обследование будет включать обследование по следующим системам:

* кожные покровы, видимые слизистые, волосы, ногти (осмотр),
* лимфатические узлы (осмотр, пальпация),
* ЛОР-органы, дыхательная система (осмотр, аускультация легких),
* сердечно-сосудистая система (аускультация сердца, осмотр области крупных сосудов),
* ЖКТ (осмотр, пальпация живота, оценка размеров печени, селезенки),
* мочеполовая сфера (симптом поколачивания, пальпация области почек, мочевого пузыря),
* нервная система (менингеальные знаки, очаговая неврологическая симптоматика),
* психическая сфера (признаки депрессивного расстройства, суицидальных тенденций, острого психотического расстройства).

**Частота и время выполнения:**

Физикальное обследование будет проводиться на скрининге, визитах 1, 2, 3, 4 и 5.

### 4.7.5. Жизненно-важные показатели

Оценка жизненно-важных показателей включает измерение:

* аксиллярной температуры тела (в градусах Цельсия),
* артериального давления (АД) (на одной руке, в мм рт. ст.),
* подсчет числа сердечных сокращений (ЧСС) (пульсовая волна на запястье).

Жизненно-важные показатели (АД, ЧСС) измеряются после 5-минутного отдыха в положении сидя. Артериальное давление (систолическое и диастолическое артериальное давление) будет определяться на одной и той же руке с использованием одного и того же прибора. ЧСС оценивается в течение 1 минуты.

Для определения температуры тела будет измерена аксиллярная температура. Термометрия будет производиться также при возникновении у добровольцев субъективных ощущений повышения температуры тела на запланированных визитах исследования

**Частота и время выполнения:**

Оценка жизненно-важных показателей будет производиться однократно на скрининге, на визитах 1, 2, 3, 4 перед приемом препаратов, через 2, 6, 24 и 48 часа после приема препаратов (допускаются временные отклонения +/- 10 мин, поскольку в данных точках отбирается очередной биообразец) и на визите 5.

### 4.7.6. Лабораторные анализы

В ходе проведения исследования у каждого субъекта будет отбираться кровь для лабораторных исследований по оценке безопасности. Лабораторные исследования включат оценку основных показателей клинического анализа крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи. При необходимости допускается проведениедополнительных лабораторных исследований по оценке динамики изменений анализируемых показателей.

Кроме того, на скрининге определяются маркеры ВИЧ, гепатитов В и С, сифилиса.

Лабораторные анализы проводятся в локальной лаборатории исследовательского центра, однако возможно использование и центральной контрактной лаборатории, при отсутствии возможности проводить те или иные виды анализов в локальной лаборатории.

**4.7.6.1. Клинический анализ крови**

Список анализируемых показателей лабораторных исследований по оценке безопасности. Клинический анализ крови следует выполнять по стандартной методике натощак (8 часов воздержания от еды). Данное исследование включает оценку следующих гематологических параметров:

* гемоглобин (г/л),
* эритроциты (клеток ×1012/л),
* лейкоциты (клеток ×109/л),
* тромбоциты (клеток ×109/л),
* нейтрофилы (клеток ×109/л),
* лимфоциты (клеток ×109/л),
* скорость оседания эритроцитов (мм/ч) (по Вестергрену).

Данные по лейкоцитарной формуле представляются только при наличии отклонений (например, сдвиг лейкоцитарной формулы и пр.)

Объем забираемой крови - **4 мл**.

Забор крови для исследования производится по стандартным методикам.

**Частота и время выполнения:**

Кровь для проведения клинического анализа будет забираться на скрининге, визитах 1, 2, 3, 4 и 5. Отбор крови для анализа проводится до приема одного из исследуемых продуктов, если прием запланирован на визите.

**4.7.6.2. Биохимический анализ крови**

Биохимический анализ крови выполняется по стандартной методике натощак (8 часов воздержания от еды, включая сладкие или спиртные напитки).

Анализ включает определение следующих параметров:

* общий билирубин,
* общий холестерин,
* ЩФ,
* АСТ,
* АЛТ,
* ЛДГ,
* панкреатическая амилаза,
* липаза,
* креатинин,

Объем забираемой крови - **8 мл.**

Забор крови для исследования производится по стандартным методикам.

**Частота и время выполнения:**

Кровь для проведения биохимического анализа будет забираться на скрининге, визитах 1, 2, 3, 4 и 5. Отбор крови для анализа проводится до приема одного из исследуемых продуктов, если прием запланирован на визите.

**4.7.6.3. Коагулограмма**

Коагулограмма выполняется по стандартной методике натощак (не менее 8 часов воздержания от еды, включая сладкие или спиртные напитки).

Анализ включает определение следующих параметров:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ),

- протромбиновое время (протромбин по Квику),

- тромбиновое время,

- фибриноген,

- МНО.

Объем забираемой крови – **6 мл.**

Забор крови для исследования производится по стандартным методикам.

**Частота и время выполнения:**

Кровь для анализа коагулограммы будет забираться на скрининге, визитах 1, 2, 3, 4 и 5. Отбор крови для анализа проводится до приема одного из исследуемых продуктов, если прием запланирован на визите.

**4.7.6.3. Серологические исследования**

Серологические тесты на инфекции проводятся натощак во время скрининга для невключения в исследование серопозитивных добровольцев.

Исследование на ВИЧ-инфекцию подразумевает качественную оценку антигена р24 ВИЧ и антител к антигенам ВИЧ типов 1 и 2 (HIV Ag/Ab Combo) в сыворотке или плазме крови. Обследование на сифилис выполняется помощью антикардиолипинового теста (RPR-test) с использованием сыворотки крови. Допускается использование и других тестов.

Наличие вирусного гепатита В оценивается по результатам исследования сыворотки или плазмы крови на наличие HbsAg. Наличие активного гепатита С оценивается по результатам исследования антител к HCV (IgM и IgG).

Все перечисленные выше обследования выполняются. по стандартной процедуре, принятой в лаборатории центра или центральной лаборатории. Предварительная подготовка включает 8 часов воздержания от еды.

Объем забираемой крови – **10 мл**.

Допускается использование результатов серологических исследований на инфекции, полученных не более, чем за 3 месяца до даты включения в исследование (рандомизации).

**4.7.6.4. Общий анализ мочи**

Забор мочи и общий анализ будут осуществляться по стандартным методикам. Определяются следующие показатели:

* плотность,
* белок,
* глюкоза,
* кетоны,
* уробилиноген,
* билирубин,
* эритроциты,
* лейкоциты,
* pH мочи.

Микроскопическое исследование осадка мочи (при отклонениях от нормы по результатам предыдущих показателей) включает:

* бактерии в осадке мочи,
* цилиндры в осадке мочи,
* плоский эпителий в осадке мочи,
* эритроциты в осадке мочи,
* лейкоциты в осадке мочи.

**Частота и время выполнения:**

Моча для проведения клинического анализа будет забираться на скрининге, визитах 1, 2, 3, 4 и 5. Сбор мочи для анализа проводится до приема одного из исследуемых продуктов, если прием запланирован на визите.

**4.7.7. Электрокардиография**

ЭКГ в рамках настоящего исследования будет проводиться в 12-ти отведениях (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 - V6). ЭКГ будет записываться после нахождения добровольца в состоянии покоя лежа минимум 5 минут.

Будет измерено ЧСС и выдано заключение о норме, наличии клинически значимых или клинически незначимых изменений ЭКГ добровольца.

**Частота и время выполнения:**

ЭКГ будет проводиться на скрининге.

**4.7.8. Флюорография / рентгенография грудной клетки**

Флюорография или рентгенологическое исследование грудной клетки выполняется с целью исключения диагноза легочной формы туберкулеза и прочей патологии легких согласно стандартной методике, принятой в исследовательском центре. Снимки выполняются во фронтальной и сагиттальной проекции. На скрининге учитываются результаты исследования давностью не более 6-х месяцев до планируемой даты рандомизации.

**4.7.9. Забор образцов плазмы крови для исследования фармакокинетики**

Для оценки фармакокинетики препаратов TL-RVR-t и Ксарелто® у добровольцев будет производиться периодический забор образцов крови для определения концентраций ривароксабана.

Общий объем забора крови для фармакокинетического исследования составит 340 мл, объем одного образца – 5 мл.

**Процедура отбора крови и пробоподготовки**

Забор проб крови производится через венозный катетер, который устанавливается добровольцу утром перед приемом препарата. После установки катетера производится первый забор крови, затем доброволец принимает исследуемый препарат / препарат сравнения и далее забор образцов производится по указанной схеме: через 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10, 16, 24 и 48 ч от момента приема препарата. Перенос сроков забора образцов крови для определения концентрации ривароксабана допускается не более чем на 1 минуту в первые 4 часа; не более чем на 5 минут в период с 4 до 16 часов, не более чем на 15 минут через 48 часов.

Венозный катетер будет удален через 48 часов или ранее, по решению врача-исследователя. В случае удаления венозного катетера заборы крови производят с помощью венепункции. В случае тромбирования просвета катетера допускается его повторная установка. Тромбированный катетер подлежит удалению.

Перед каждым очередным забором крови первая порция венозной крови из кубитального катетера, объемом 0,5 мл, отбрасывается (на усмотрение медицинской сестры при наличии в просвете катетера сгустков или раствора. Для исследования венозную кровь в объеме не менее 5 мл забирают в специальные пробирки-вакутейнеры, содержащие антикоагулянт (пробирки с К2ЭДТА).

Промежуток времени между взятием крови, ее центрифугированием и замораживанием не должен превышать 30 мин. Плазму крови отделяют центрифугированием на 3000 об/мин в течение 10 мин. (условия могут быть скорректированы после валидации методики). После центрифугирования пробирки извлекают из центрифуги. Осадок представляет собой обломки клеток крови и клеточные элементы. Полученная плазма располагается над форменными элементами, в контакте с ними, поэтому нельзя встряхивать, опрокидывать пробирку. Полученную плазму (порядка 2-х мл) при комнатной температуре без форменных элементов делят на две равные аликвоты (№1 и №2) и в объемах не менее 1 мл переносят в предварительно промаркированные, сухие пластиковые пробирки типа Эппендорф / цилиндрические криопробирки. Далее пробирки замораживают при температуре не выше –20оС и перемещают (в течение не более суток) для длительного хранения при температуре не выше –65оС.

В случае, если проба не была отобрана, то шифрованная пробирка для плазмы крови остается пустой, что отражается в сопроводительной документации.

Пробы плазмы крови хранятся с сопроводительным направлением, в котором указываются код исследования, идентификационные номера добровольцев (subject ID), номер периода исследования и временные точки, соответствующие номерам на пробирках.

В ходе исследования будет выполняться ежедневный контроль температуры морозильной камеры с фиксированием результатов проверки в специальном журнале. Ответственность за соблюдение температурного режима несет Главный исследователь.

Каждая пробирка должна быть четко подписана таким образом, чтобы исключить стирание нанесенных данных. На пробирке должны быть указаны:

- номер исследования,

- идентификационный номер добровольца (subject ID),

- индивидуальный номер образца,

- период исследования / точка забора крови.

Индивидуальный номер образца уникален и состоит из 4-х цифр:

- 1-я цифра обозначает № аликвоты – 1 или 2,

- 2-я цифра – период исследования (1, 2, 3 или 4),

- 3-4-я цифры – порядковый номер образца (образец №01 – до приема препарата, образец №02 – образец, взятый через 1 час после приема препарата, образец №03 - образец, взятый через 1 час 20 минут после приема препарата, и так далее, вплоть до последнего образца).

Уникальная маркировка пробирок приведена в таблице 4.5.

**Таблица 4.5.**Уникальная маркировка пробирок с плазмой для исследования фармакокинетики.

| **Время забора** | **Уникальный номер пробы** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **1 период** | **2 период** | **3 период** | **4 период** |
| 0 (до введения препарата) | 1-1-01  2-1-01 | 1-2-01  2-2-01 | 1-3-01  2-3-01 | 1-4-01  2-4-01 |
| 30 мин (0,5 ч) | 1-1-02  2-1-02 | 1-2-02  2-2-02 | 1-3-02  2-3-02 | 1-4-02  2-4-02 |
| 1 ч | 1-1-03  2-1-03 | 1-2-03  2-2-03 | 1-3-03  2-3-03 | 1-4-03  2-4-03 |
| 1 ч 20 мин (1,33 ч) | 1-1-04  2-1-04 | 1-2-04  2-2-04 | 1-3-04  2-3-04 | 1-4-04  2-4-04 |
| 1 ч 40 мин (1,66 ч) | 1-1-05  2-1-05 | 1-2-05  2-2-05 | 1-3-05  2-3-05 | 1-4-05  2-4-05 |
| 2 ч | 1-1-06  2-1-06 | 1-2-06  2-2-06 | 1-3-06  2-3-06 | 1-4-06  2-4-06 |
| 2 ч 20 мин (2,33 ч) | 1-1-07  2-1-07 | 1-2-07  2-2-07 | 1-3-07  2-3-07 | 1-4-07  2-4-07 |
| 2 ч 40 мин (2,66 ч) | 1-1-08  2-1-08 | 1-2-08  2-2-08 | 1-3-08  2-3-08 | 1-4-08  2-4-08 |
| 3 ч | 1-1-09  2-1-09 | 1-2-09  2-2-09 | 1-3-09  2-3-09 | 1-4-09  2-4-09 |
| 3 ч 20 мин (3,33 ч) | 1-1-10  2-1-10 | 1-2-10  2-2-10 | 1-3-10  2-3-10 | 1-4-10  2-4-10 |
| 3 ч 40 мин (3,66 ч) | 1-1-11  2-1-11 | 1-2-11  2-2-11 | 1-3-11  2-3-11 | 1-4-11  2-4-11 |
| 4 ч | 1-1-12  2-1-12 | 1-2-12  2-2-12 | 1-3-12  2-3-12 | 1-4-12  2-4-12 |
| 4,5 ч | 1-1-13  2-1-13 | 1-2-13  2-2-13 | 1-3-13  2-3-13 | 1-4-13  2-4-13 |
| 5 ч | 1-1-14  2-1-14 | 1-2-14  2-2-14 | 1-3-14  2-3-14 | 1-4-14  2-4-14 |
| 6 ч | 1-1-15  2-1-15 | 1-2-15  2-2-15 | 1-3-15  2-3-15 | 1-4-15  2-4-15 |
| 8 ч | 1-1-16  2-1-16 | 1-2-16  2-2-16 | 1-3-16  2-3-16 | 1-4-16  2-4-16 |
| 10 ч | 1-1-17  2-1-17 | 1-2-17  2-2-17 | 1-3-17  2-3-17 | 1-4-17  2-4-17 |
| 16 ч | 1-1-18  2-1-18 | 1-2-18  2-2-18 | 1-3-18  2-3-18 | 1-4-18  2-4-18 |
| 24 ч | 1-1-19  2-1-19 | 1-2-19  2-2-19 | 1-3-19  2-3-19 | 1-4-19  2-4-19 |
| 48 ч | 1-1-20  2-1-20 | 1-2-20  2-2-20 | 1-3-20  2-3-20 | 1-4-20  2-4-20 |

Пример маркировки биообразца:

|  |
| --- |
| КИ №TL-RVR-t-01  Добр. №01-002  Проба №1-1-02  Пер 1 / 30 мин. |

Более точная информация по требованиям к пробоподготовки и хранению биообразцов представлена в Лабораторном мануале по фармакокинетике, предоставленном Спонсором.

**Частота и время выполнения:**

Выбор моментов времени отбора проб должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой – не менее 3-х для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее 5-и для фазы ее снижения. Ожидаемое время Tmax ≈ 3 часа. На основании этого требования и имеющихся литературных данных о фармакокинетике ривароксабана выбраны следующие моменты времени для забора образцов крови: до приема препарата, через 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10, 16, 24 и 48 ч от момента приема препарата.

**4.7.10. Процедуры хранения и отправки биообразцов**

Образцы плазмы хранятся в исследовательском центре до отправки в центральную фармакокинетическую лабораторию в морозильной камере при температуре не выше –65°C (разрешается хранение при температуре до –80оС).

Аликвоты должны храниться в пластиковых пакетах, сгруппированных по пациентам. Аликвоты №1 и №2 должны храниться отдельно друг от друга и в разных местах. Пакеты с аликвотами необходимо маркировать, указав следующую информацию:

- № исследования: TL- RVR-t-01,

- идентификационный номер добровольца (subject ID),

- № периода/ов (1, 2, 3, 4),

- № аликвоты,

- точки взятия ФК образцов.

В центральную лабораторию образцы отправляются партиями, в соответствии с запросом от Спонсора, после того, как у соответствующих участников исследования будут взяты все предусмотренные протоколом образцы плазмы крови. В аналитическую лабораторию предпочтительно отправлять аликвоту №1. Аликвота №2 (резервная) отправляется в аналитическую лабораторию при необходимости, по распоряжению Спонсора. Аликвота 2 хранится в исследовательском центре до получения подтверждения от Спонсора о необходимости утилизации в соответствии со стандартами ЛПУ или отправки в другое место для долгосрочного хранения.

Для транспортировки образцы помещают в контейнеры вместе с сухим льдом, таким образом, чтобы обеспечить замороженное состояние образцов на протяжении всего времени транспортировки. В контейнере обязательно должен присутствовать термодатчик, обеспечивающий подтверждение поддержания требуемой температуры (не выше –65оС). Образцы отправляются в центральную аналитическую лабораторию с помощью курьерской службы. Отправку биообразцов в центральную аналитическую лабораторию организует Спонсор.

Сопроводительная документация к замороженным образцам должна быть отправлена вместе с ними по адресу центральной аналитической лаборатории.

Более точная информация по требованиям к хранению и отправке биообразцов представлена в Лабораторном мануале по фармакокинетике, предоставленном Спонсором.

**4.7.11. Методика определения аналита в плазме крови**

**4.7.11.1. Планирование аналитических процедур**

В исследовании планируется определять концентрацию ривароксабана плазме крови добровольцев после каждого однократного приема каждого из сравниваемых препаратов.

**4.7.11.2. Валидация метода**

Биоаналитический метод, используемый для определения ривароксабана в плазме крови, будет надлежащим образом валидирован и документирован. Полная валидация биоаналитического метода будет проведена в соответствии с рекомендациями ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №85 «Об утверждении Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, Приложение 6), EMA (Guideline on bioanalytical method validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2, 21.07.2011) и стандартными процедурами центральной аналитической лаборатории.

Основная цель валидации метода - доказать надежность данного метода для количественного определения концентрации анализируемого вещества в крови.

В процессе валидации должны быть оценены следующие характеристики биоаналитического метода:

* оценка матричного эффекта;
* стабильность препаратов в плазме крови в условиях обработки и в течение всего периода хранения (постпрепаративная стабильность; кратковременная температурная стабильность; стабильность после замораживания/оттаивания);
* селективность;
* точность;
* достоверность;
* нижний предел количественного определения;
* калибровочное уравнение и коэффициент корреляции;
* долгосрочная стабильность биообразцов в условиях хранения;
* стабильность внутреннего стандарта;
* степени извлечения
* эффект переноса.

**4.7.11.3. Оценка стабильности биообразцов**

Стабильность препаратов в плазме крови будет оценена:

а) в период хранения – исследование долгосрочной стабильности при температуре не выше -65оС;

б) в условиях обработки - кратковременная стабильность при комнатной температуре; постпрепаративная стабильность;

в) стабильность после трех циклов замораживания/оттаивания.

**4.7.11.4. Методика определения аналита в плазме крови**

Для целей количественного определения ривароксабана в плазме крови был выбран высокочувствительный и селективный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием внутреннего стандарта.

Нижний предел количественного определения (НПКО, LLOQ) не должен превышать 5% от минимальной Cmax, и для ривароксабана составит не выше 5 нг/мл, верхний предел количественного определения (ВПКО) будет зависеть от линейности метода ВЭЖХ-МС/МС.

Экстракция аналита из матрицы будет осуществляться методом осаждения белков или экстракцией (жидкостная, твердофазная).

Концентрация аналита в плазме будет рассчитана с использованием уравнения: x = (y – a)/b и с использованием калибровочной кривой: y = a + b\*x, где

* y — отношение площади пика аналита к площади пика внутреннего стандарта,
* х — концентрация аналита в плазме,
* а — точка пересечения,
* b — наклон, соответствующий калибровочной кривой каждой аналитической серии.

Значения а и b будут получены методом взвешенной регрессии калибровочной кривой каждой серии. Метод взвешенной линейной регрессии будет использоваться из-за широкого калибровочного диапазона.

Значения за пределами нижнего предела количественного определения (НПКО) будут расцениваться как нулевые.

### 4.7.12. Регистрация нежелательных явлений

Нежелательные явления (НЯ) будут регистрироваться Исследователем в ходе исследования согласно процедурам, представленным в соответствующем разделе протокола, на каждом визите.

Во время скрининга регистрируются только СНЯ, прочая информация будет отнесена к медицинскому анамнезу субъекта.

### 4.7.13. Оценка сопутствующей терапии

Информация о сопутствующей терапии регистрируется Исследователем в ходе исследования согласно процедурам, представленным в соответствующем разделе протокола, на каждом визите.

### 4.7.14. Телефонные контакты

Врач-исследователь должен поддерживать связь с добровольцев по окончании терапии путем телефонных контактов, с целью получения информации о его состоянии.

**Частота и время выполнения:**

Телефонный контакт проводится 1 раз – в день 36±2 (последний день исследования).

### 4.7.15 Заполнение электронной ИРК

Для работы в системе электронной ИРК (эИРК) главному исследователю и членам его команды будут предоставлены логины и пароли доступа.

Электронная ИРК (эИРК) должна быть заполнена в сроки, не превышающие 5 рабочих дней с момента проведения визита. Данные скрининга вносятся в эИРК одномоментно, по завершению скрининга.

В системе эИРК добровольцы идентифицируются только по уникальному идентификационному номеру, использование скрининговых номеров при заведении добровольцев в системе не допустимо.

Для добровольцев, не прошедших скрининг (скрин-аутов), вносить данные в электронную ИРК не требуется.

### 4.7.16. Стандартный высококалорийный завтрак

Во врем 2-го этапа, до приема исследуемого препарата добровольцы получат стандартный высококалорийный завтрак. Длительность завтрака будет составлять 20±1 минут.

Завтрак будет включать стандартизированное меню, разработанное по стандартам исследовательского центра. Высококалорийный (800–1000 ккал) завтрак будет включать высокое содержанием жиров (около 50 % от общей калорийности). На белки приходиться 150 ккал, на углеводы — 250 ккал и на жиры — 500–600 ккал. Пищевая ценность составит: белки – около 37 г, жиры – около 60 г, углеводы – около 65 г, калорийность – порядка 950 ккал. Продуктовый состав завтрака будет определяться стандартами исследовательского центра.

## 4.8. Описание «правил остановки» или «критериев досрочного исключения из исследования» для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом

### 4.8.1. Описание «правил остановки» исследования в целом

Исследование может быть прекращено по следующим причинам:

1. По решению ООО «Технология лекарств» по соображениям безопасности, этики, соблюдения Протокола или по другим причинам.

2. По решению локальных этических комитетов или регуляторных органов.

Спонсор имеет право временно приостановить исследование в любое время по причинам, включающим, но не ограничивающимся, вопросами безопасности, этики или административными аспектами. Спонсор имеет право прекратить проведение исследования в любой момент, если цели и задачи исследования не выполняются. При этом Спонсор обязан уведомить Исследователя или руководство исследовательского центра о временной приостановке или досрочном прекращении исследования в письменном виде.

Если исследование приостанавливается или прекращается по причинам, связанным с вопросами безопасности, Спонсор немедленно информирует об этом Исследователя, а также регуляторные органы и этические комитеты.

### 4.8.2. Описание критериев досрочного исключения из основной части исследования (периода терапии) для отдельных субъектов

Добровольцы будут исключены из дальнейшего участия в исследовании в следующих случаях:

1. Выявление, после включения добровольца в исследование, несоответствия критериям включения и наличие на момент включения соответствия критериям невключения (по решению ООО «Технология лекарств», в том числе и при ретроспективном анализе внесенной информации в базу данных эИРК)[[9]](#footnote-9);
2. При отзыве субъектом исследования своего согласия на участие в исследовании;
3. При выявлении у добровольца НЯ и СНЯ, лабораторных отклонений или сопутствующих заболеваний, при которых, по мнению исследователя или Спонсора, продолжение изучаемого лечения невозможно, или опасно для добровольца, или не отвечает интересам максимального благополучия и безопасности добровольца;
4. При некомплаентности добровольца (в данном случае исключение добровольца необходимо согласовать с представителями ООО «Технология лекарств», см. раздел 6.3.1 «Оценка комплаентности»), либо в случае пропуска визитов 1-4, либо при систематическом грубом нарушении сроков проведения запланированного визита (например, более 2-х нарушений запланированного срока визита более, чем на 1 день по не связанным с решением исследователя причинам);
5. В случае прекращения исследования по решению ООО «Технология лекарств», локальных этических комитетов или регуляторных органов;
6. В случае применения препаратов, запрещенных Протоколом;
7. В случае рвоты/диареи течении 8 часов после приема исследуемого продукта;
8. В случае выявления несоблюдения ограничений для добровольцев в исследовании (в данном случае исключение добровольца необходимо согласовать с представителями ООО «Технология лекарств», см. раздел 6.2.3 «Прочие ограничения для добровольцев в исследовании»).
9. В случае выявления подозрения на параллельное участие в другом клиническом исследовании, в том числе и по косвенным лабораторным признакам;
10. В случае положительного результата анализа на алкоголь на любом этапе исследования;
11. В случае положительного результата анализа на сильнодействующие и наркотические вещества на любом этапе исследования;
12. В случае смерти добровольца.

**Исследователь должен в течение 24 часов сообщить ООО «Технология лекарств» о досрочном выбывании добровольца с указанием причин.**

При досрочном прекращении участия добровольца в исследовании необходимо заполнить Форму завершения исследования в ИРК, процедуры наблюдения за досрочно выбывшими добровольцами описаны в разделе 5.4 (перечень процедур на каждом визите).

Добровольцы, выбывшие досрочно по любым причинам, подлежат замене.

Дополнительную информацию см. ниже в разделе 11.8. «Прекращение исследования».

## 4.9. Процедуры учета препаратов, используемых в исследовании

Исследователь ответственен за обеспечение учета исследуемого препарата и препарата сравнения. Исследователь обязан тщательно учитывать препараты в течение всего исследования в соответствии с требованиями регуляторных органов. Исследователь должен документировать получение препаратов от ООО «Технология лекарств», распределение их участникам исследования и возврат от участников исследования.

Когда исследователь или фармацевт получает препараты, он должен проверить поставку и подписать и датировать форму получения препаратов и документацию, поставляемую ООО «Технология лекарств», и затем вернуть ее в ООО «Технология лекарств». Копия этой документации должна храниться в файле Исследователя.

Количество доставленных препаратов должно быть занесено в форму учета препаратов, предоставляемую ООО «Технология лекарств», которая затем будет использоваться как балансовая страница по исследуемому препарату.

Аккуратный учет должен быть доступен для верификации монитором на каждом мониторинговом визите. Записи по учету препаратов должны включать в себя:

* Подтверждение поставки препаратов в центр;
* Инвентаризация в центре;
* Использование препаратов каждым участником исследования;
* Возврат в ООО «Технология лекарств» неиспользованных препаратов/утилизация по стандартам центра.

Записи должны включать даты, количества, номера партии, дату годности препаратов (если применимо). Исследователь должен поддерживать записи, чтобы убедиться, что:

* Участники исследования были обеспечены дозами, определенными протоколом/поправкой;
* Весь исследуемый препарат, предоставленный ООО «Технология лекарств», был полностью проверен, доставлен в полном объеме и не поврежденным.

Неиспользованный исследуемый препарат и препарат сравнения должен быть огражден от использования для каких-либо других целей, кроме данного исследования. Препарат, выданный участнику исследования и возвращенный неиспользованным, не может быть выдан другому участнику.

Менеджер клинического исследования ООО «Технология лекарств» будет периодически проверять формы учета препаратов.

### 4.9.1. Обращение с препаратами, используемыми в исследовании

В исследовательском центре и исследуемый препарат и препарат сравнения должны храниться при температуре не выше 25°С в помещении, доступ в которое имеют только главный исследователь, со-исследователи, а также уполномоченный представитель администрации лечебного учреждения, которому доступ в помещение центра разрешен местными правилами.

Препарат может находиться только в официальном центре проведения настоящего исследования. Исследователь должен обеспечить хранение препарата в надежных условиях, препятствующих утере, краже и нарушению условий окружающей среды (температура), предписанных требованиями Спонсора и указанных в Брошюре исследователя. Исследователь обязан вести температурный журнал.

Прием исследуемых продуктов всегда осуществляется в исследовательском центре под наблюдением Исследователя.

## 4.10. Хранение рандомизационных кодов и процедура их раскрытия

В связи с тем, что данное клиническое исследование не предусматривает ослепления (т.е., является открытым), процедура раскрытия рандомизационных кодов не предусмотрена.

Списки скрининговых, рандомизационных и исследовательских номеров всех включенных добровольцев будут храниться в ООО «Технология лекарств»

Исследователь должен обеспечить соблюдение анонимности добровольцев. В ИРК добровольцы идентифицируются только по присвоенным исследовательским номера (ID).

Исследователь должен вести отдельный журнал, содержащий информацию о скрининговых, рандомизационных и исследовательских номерах добровольцев, хранение которого происходит с соблюдением правил, применимых к конфиденциальным документам.

Исследователь также должен хранить в строгой конфиденциальности документы, не предназначенные для передачи Спонсору, в частности, подписанные Информационные листки добровольцев с информированным согласием.

## 4.11. Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

Все данные, которые должны быть отражены в ИРК, должны быть представлены в первичной документации исследовательского центра.

ИРК не предусматривает внесение каких-либо данных, которые не подлежат регистрации в первичной документации.

**5. ОТБОР И ИСКЛЮЧЕНИЕ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

## 5.1. Критерии включения

1. Подписание информированного согласия.
2. Мужской пол.
3. Возраст 18 - 45 лет включительно.
4. Индекс массы тела (ИМТ) в пределах нормы (18,5 – 30,0 кг/м2).
5. Верифицированный диагноз «здоров», по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования:

* результаты общего и биохимического анализов крови, коагулограммы (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, МНО), общего анализа мочи и ЭКГ в пределах нормальных значений, принятых в исследовательском центре. Скрининговые лабораторные исследования должны быть выполнены не более чем за 7 суток до включения в исследование;
* гемодинамические показатели в пределах нормы: САД – менее 120 мм рт. ст., ДАД – менее 80 мм рт. ст., ЧСС – 60 – 100 уд./мин;
* отсутствие хронических инфекций (туберкулеза) и хронических воспалительных заболеваний в анамнезе;
* отсутствие гепатита В, С, ВИЧ и сифилиса;
* удовлетворительное самочувствие (по мнению добровольца) в течение 30 дней перед включением в исследование.

1. Отсутствие указаний на злоупотребление алкоголем или на наркотическую зависимость на момент включения в исследование или в анамнезе (подтвержденный срок до 3-х месяцев до момента включения в исследование).
2. Способность добровольца, по мнению исследователя, соблюдать процедуры Протокола.
3. Готовность добровольцев и их половых партнерш с сохраненной репродуктивной функцией использовать надежные методы контрацепции, начиная за 2 недели до первого применения препарата и до 4-х недель после получения последней дозы исследуемого препарата. Данное требование не относится к участникам, которым проведена хирургическая стерилизация. Надежные методы контрацепции предполагают применение 1-го барьерного способа в комбинации с одним из следующих: спермициды, внутриматочная спираль / пероральные контрацептивы у полового партнера.
4. Готовность не употреблять алкоголь в течение 24 часов до первого приема исследуемого препарата / препарата сравнения и в течение всего исследования.
5. Готовность не употреблять грейпфрут, гранат, горький апельсин, сок этих фруктов или продукты с их содержанием в течение 72 часов перед каждым приемом исследуемого препарата / препарата сравнения, и в течение 72 часов после приема.

## 5.2. Критерии невключения

1. Психические заболевания и другие состояния, которые могут повлиять на способность добровольца следовать протоколу исследования.
2. Хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (за исключением аппендэктомии не менее чем за 30 календарных дней до планируемой даты рандомизации в исследование).
3. Невозможность установить венозный катетер для забора образцов крови (например, вследствие заболеваний кожи в местах венепункции).
4. Отягощенный аллергологический анамнез.
5. Гиперчувствительность к компонентам, входящих в состав препаратов TL-RVR-t, Ксарелто® или лекарственным средствам одного с ними класса.
6. Курение более 10 сигарет в день.
7. Прием более 10 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна ½ л пива, 200 мл вина или 20 мл спирта) или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании или злоупотреблении лекарственными средствами.
8. Синдром Жильбера в анамнезе.
9. Миопатия или рабдомиолиз в анамнезе, а также предрасположенность к их развитию, в том числе вследствие приема некоторых лекарственных препаратов (бензодиазепины, барбитураты, антигистаминные препараты и циклические антидепрессанты).
10. Наличие повреждений или состояний (в том числе в анамнезе), связанных с повышенным риском развития кровотечения, например:

* недавние травмы головного или спинного мозга,
* операции на головном, спинном мозге или глазах,
* перенесенное внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние,
* язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки,
* диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода,
* артериовенозные мальформации,
* аневризмы сосудов,
* врожденная или приобретенная склонность к кровоточивости,
* патология сосудов головного или спинного мозга,
* сосудистая ретинопатия,
* бронхоэктазы,
* большие кровотечения/кровоизлияния в анамнезе.

1. Прием алюминий- и магнийсодержащих антацидов и лекарственных средств, повышающих pH желудочного сока (омепразол, фамотидин и т.д.) менее чем за 14 календарных дней до планируемой даты рандомизации в исследование и потребность в их применении в течение исследования.
2. Прием лекарственных препаратов, влияющие на гемостаз (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы агрегации тромбоцитов, другие антитромботические препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН) менее чем за 14 календарных дней до планируемой даты рандомизации в исследование и потребность в их применении в течение исследования.
3. Прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 30 дней до планируемой даты рандомизации в исследование.
4. Регулярный прием внутрь или парентеральное введение любых лекарственных препаратов, в том числе безрецептурных средств, витаминов и биологически активных добавок, менее чем за 14 календарных дней до планируемой даты рандомизации в исследование.
5. Хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови.
6. Острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до планируемой даты рандомизации в исследование.
7. Донорство 450 мл и более крови или плазмы в течение 60 календарных дней до планируемой даты рандомизации в исследование.
8. Участие в любых клинических исследованиях лекарственных средств менее чем за 30 календарных дней до планируемой даты рандомизации в исследование.
9. Предшествующее участие в этом же исследовании.
10. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
11. Соблюдение любой диеты (вегетарианской, веганской, в том числе с ограничением употребления поваренной соли) в течение 2 недель до планируемой даты рандомизации в исследование.
12. Соблюдение особого образа жизни (например, работа в ночное время, экстремальные физические нагрузки).
13. Положительный анализ мочи на запрещенные препараты (кокаин, опиаты, марихуана, барбитураты, амфетамины, бензадиазепины, метадон, фенциклидин).
14. Положительный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе.
15. Положительные результаты теста крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В или С.

## 5.3. Критерии исключения

Добровольцы будут исключены из дальнейшего участия в исследовании в следующих случаях:

1. Выявление, после включения добровольца в исследование, несоответствия критериям включения и наличие на момент включения соответствия критериям невключения (по решению ООО «Технология лекарств», в том числе и при ретроспективном анализе внесенной информации в базу данных эИРК)[[10]](#footnote-10).
2. При отзыве субъектом исследования своего согласия на участие в исследовании.
3. При выявлении у добровольца НЯ и СНЯ, лабораторных отклонений или сопутствующих заболеваний, при которых, по мнению исследователя или спонсора, продолжение изучаемого лечения невозможно, или опасно для добровольца, или не отвечает интересам максимального благополучия и безопасности добровольца.
4. При некомплаентности добровольца (в данном случае исключение добровольца необходимо согласовать с представителями ООО «Технология лекарств», см. раздел 6.3.1 «Оценка комплаентности»), либо в случае пропуска визитов 1-4, либо при систематическом грубом нарушении сроков проведения запланированного визита (например, более 2-х нарушений запланированного срока визита более, чем на 1 день по не связанным с решением исследователя причинам).
5. В случае прекращения исследования по решению ООО «Технология лекарств», локальных этических комитетов или регуляторных органов.
6. В случае применения препаратов, запрещенных Протоколом.
7. В случае рвоты/диареи течении 8 часов после приема исследуемого продукта.
8. В случае выявления несоблюдения ограничений для добровольцев в исследовании (в данном случае исключение добровольца необходимо согласовать с представителями ООО «Технология лекарств», см. раздел 6.2.3 «Прочие ограничения для добровольцев в исследовании»).
9. В случае выявления подозрения на параллельное участие в другом клиническом исследовании, в том числе и по косвенным лабораторным признакам.
10. В случае положительного результата анализа на алкоголь на любом этапе исследования.
11. В случае положительного результата анализа на сильнодействующие и наркотические вещества на любом этапе исследования;
12. В случае смерти добровольца.

**Исследователь должен в течение 24 часов сообщить ООО «Технология лекарств» о досрочном выбывании добровольца с указанием его причин.**

## 5.4. Последующее наблюдение за субъектами, исключенными из исследования / досрочно выбывшими добровольцами.

Если доброволец принял решение выйти из исследования или не завершил исследование по какой-либо причине, то его рандомизационный код не должен повторно использоваться.

### 5.4.1. Наблюдение за добровольцами, не получившими ни одной дозы препарата

В случае досрочного выбытия добровольца, не получившего ни одной дозы испытуемого препарата, в день выбытия из исследования заполняется «Форма досрочного выбывания». Дальнейшее наблюдение производится только в случае выбывания по причине СНЯ в соответствии со стандартами исследовательского центра.

Данные о добровольцах, досрочно выбывших из исследования по любой причине и получивших хотя бы одну дозу испытуемого препарата, у которых выполнена, по крайней мере, одна оценка безопасности после скрининговой оценки, будут включаться в анализ безопасности. В том случае, если выбывание добровольца произошло до получения 1-й дозы испытуемого препарата, он не будет включен в анализ.

### 5.4.2. Наблюдение за добровольцами, получившими хотя бы одну дозу препарата

В случае досрочного выбытия добровольца, получившего хотя бы одну дозу исследуемого препарата:

- в день выбытия из исследования проводится «Визит досрочного выбывания» и заполняется «Форма досрочного выбывания». На данном визите проводятся следующие процедуры: общий физикальный осмотр, определение физиологических показателей, общий анализ мочи, клинический, биохимический анализы крови (см. раздел 4.6.2).

- в случае выбывания по причине НЯ через 14±2 дней после последнего приема исследуемой терапии проводится «Дополнительный визит при досрочном выбывании» общий физикальный осмотр, определение физиологических показателей, общий анализ мочи, клинический, биохимический анализы крови (см. раздел 4.6.2.).

Проведение указанных визитов при досрочном выбытии обязательно для всех добровольцев, за исключением случаев, когда доброволец «потерян из наблюдения» или не имеет физической возможности явиться на визит. Все соответствующие записи должны быть представлены в первичной документации и ИРК.

В случае выбывания из исследования по причине развития НЯ/СНЯ дальнейшее лечение и наблюдение за добровольцем, после проведения «Визита досрочного выбывания» будет осуществляться исследователем в соответствии с принятыми в исследовательском центре стандартами лечения развившегося НЯ или СНЯ. Доброволец будет **наблюдаться до полного разрешения НЯ или СНЯ,** или до тех пор, пока исследователь не расценит НЯ, как стабильное или хроническое. Кроме того, через 14±2 дней проводится «Дополнительный визит при досрочном выбывании» (процедуры описаны выше).

В случае наступления беременности у половой партнерши добровольца в период проведения клинического исследования, она подлежит врачебному наблюдению в течение всего периода беременности, а также в течение 6 месяцев послеродового периода для оценки состояния женщины и родившегося ребенка. Информация о течении беременности и ее исходе заносится в первичную документацию. В течение всего срока беременности совместно с акушером-гинекологом, наблюдающим пациентку, будут анализироваться общее состояние женщины, данные, отражающие характер течения беременности, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, включая УЗИ. Наблюдение за родившимся ребенком будет осуществляться совместно с участковым педиатром в течение 6 мес. с анализом клинического статуса ребенка, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Информация о состоянии добровольца, выбывшего из исследования, должна быть отражена в первичной документации и ИРК.

**Утрата связи в ходе наблюдения**

Добровольцы, связь с которыми в ходе наблюдения утрачена, должны быть зафиксированы в эИРК соответствующим образом. У добровольцев, с которыми утрачена связь в ходе наблюдения, исследователь должен продемонстрировать «надлежащие усилия», зафиксировав в первичной документации этапы, предпринятые для установления связи с добровольцем, например, даты телефонных звонков, заказных писем и пр.

После окончательного завершения всех процедур последующего наблюдения, в т.ч. по причинам развития НЯ/СНЯ, по беременности и пр., доброволец считается полностью выбывшим из исследования. При наступлении этого момента, заполняется Форма завершения исследования в эИРК.

# 6. ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

## 6.1 Исследуемые продукты

**6.1.1. Режим и длительность приема исследуемых продуктов**

Во время 1-го этапа (Периоды 1 и 2) каждому добровольцу будут назначены однократно натощак одна таблетка исследуемого препарата TL-RVR-t (Т), а затем, с интервалом в 7 дней, одна таблетка референтного препарата Ксарелто® (R), содержащая 10 мг ривароксабана, или наоборот, в зависимости от схемы рандомизации (T10-R10-T20-R20 или R10-T10-R20-T20). Во время 2-го этапа (Периоды 3 и 4), каждый из добровольцев получит однократно после стандартного высококалорийного завтрака одну таблетку исследуемого препарата TL-RVR-t (Т), а затем, с интервалом в 7 дней, одну таблетку референтного препарата Ксарелто® (R), содержащую 20 мг ривароксабана, или наоборот, в зависимости от схемы рандомизации, соответственно. Таким образом, интервал между каждым из приемов одного из исследуемых продуктов составит 7 дней.

Препараты будут приниматься в исследовательском центре под наблюдением медицинского персонала. После приема препарата ротовая полость добровольцев будет осмотрена, чтобы удостовериться в том, что доброволец принял препарат.

Прием исследуемого продукта будет осуществляться следующим образом. Таблетку необходимо принять в положении «сидя». Во время 1-го этапа (Периоды 1 и 2) таблетки необходимо будет принять натощак, после воздержания от приема пищи в ночной период не менее 10 часов, запивая таблетку 200 мл питьевой воды комнатной температуры. Во время 2-го этапа (Периоды 3 и 4) после воздержания от приема пищи в ночной период в течение не менее 10 часов, добровольцам будет предложен стандартный высококалорийный завтрак. Исследуемый и референтный препараты необходимо будет принять через 20±1 минут после начала приема завтрака, в положении «сидя», запивая таблетку 200 мл питьевой воды. После приема препарата ротовая полость добровольцев будет осмотрена, чтобы удостовериться в том, что доброволец принял препарат.

Добровольцы будут проинструктированы находиться в положении «сидя» в течение 3-х часов после приема препарата.

Добровольцы не должны принимать пищу, в течение 4 часов после приема препарата в каждом из 4-х Периодов исследования. По прошествии 4 часов после приема препарата осуществляется первый прием пищи, в дальнейшем устанавливается свободный график приема пищи.

В течение 1 часа до и 2 часов после приема препарата запрещен прием жидкости за исключением 200 мл питьевой воды, которой доброволец запивает принимаемый препарат. В последующем устанавливается свободный питьевой режим.

В случае рвоты/диареи, возникшей в период до 8 часов (более 2-х Tmax) после приема любого из препаратов в любом Периоде, доброволец выбывает из исследования.

**6.1.2. Коррекция и отмена исследуемой терапии**

Коррекции дозы исследуемого препарата/препарата сравнения в данном исследовании не предусмотрено. Если развитие НЯ после первого и последующего приемов исследуемого препарата/препарата сравнения требует снизить дозу ривароксабана, то доброволец досрочно выбывает из исследования.

**6.1.3. Передозировка исследуемого препарата и препарата сравнения**

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении в дозах, превышающих терапевтические (≥50 мг).

Лечение: специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

***Лечение кровотечений***

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить лечение данным препаратом. Т1/2 ривароксабана составляет приблизительно 5-13 ч. Лечение следует подбирать индивидуально в зависимости от тяжести и локализации кровотечения.

При необходимости можно применять соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарная масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты, такие как концентрат протромбинового комплекса, активированный концентрат факторов протромбинового комплекса или рекомбинантный VIIa фактор. Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих ривароксабан, весьма ограничен.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияния на противосвертывающую активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокапроновой кислоты и апротинина у пациентов, получающих ривароксабан. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих ривароксабан, отсутствует.

В настоящем исследовании запланирован прием 2-х однократных доз ривароксабана 10 мг и 2-х однократных доз 20 мг, всех с интервалом в 7 дней. Любое превышение данной дозы следует рассматривать, как передозировку. В случае передозировки доброволец должен находиться под наблюдением для выявления возможных признаков токсичности, при возникновении которых проводится стандартная поддерживающая терапия.

В целях мониторинга любой случай передозировки – связанный или не связанный с любым нежелательным явлением (серьезным или несерьезным) – должен быть доложен главному исследователю, который, в свою очередь, должен информировать представителя ООО «Технология лекарств». Извещение о передозировке следует **незамедлительно, в течение 24 часов** направить Спонсору по факсу **8(495) 225-62-00** с пометкой «Для Уполномоченного лица по фармаконадзору компании ООО «Технология лекарств» или по электронной почте на адрес **safety@drugsformulation.ru** в теме письма указать - для Уполномоченного лица по фармаконадзору.

**6.2. Сопутствующая терапия, разрешенные и запрещенные препараты**

**6.2.1. Разрешенная сопутствующая терапия**

В случае необходимости допускается применение симптоматической терапии, если, по мнению исследователя, эти препараты не повлияют на фармакокинетику исследуемого препарата и препарата сравнения. Указания по применению препаратов симптоматической терапии содержатся в ИМП соответствующих лекарственных средств. Применение любых симптоматических средств должно быть отражено в ИРК.

В случае развития аллергических реакций, сопровождающихся общими симптомами (лихорадка, артралгии, миалгии, лимфаденопатия) и/или местными проявлениями (образование пузырей, экссудативная полиморфная эритема); в случае возникновения синдрома Стивена-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, миопатии или рабдомиолиза, интенсивное лечение проводится с использованием любых лекарственных средств в соответствии с алгоритмом терапии указанных состояний, принятым в исследовательском центре. Повторное применение ривароксабана в данном случае строго противопоказано. В случае развития кровотечения терапия проводится в соответствии с указаниями в разделе 6.1.3., повторное применение ривароксабана в данном случае также строго противопоказано.

**Терапия нежелательных явлений**

Исследователь осуществляет терапию НЯ в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

Все препараты, применяемые добровольцем перед исследованием, и все препараты, вводимые в дополнение к исследуемым продуктам в период исследования (включая биологически активные добавки), будут регистрироваться в индивидуальной регистрационной карте.

**6.2.2. Запрещенная сопутствующая терапия**

Менее чем за 30 дней до начала исследования (до даты рандомизации) запрещается прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и др.).

Менее чем за 14 дней до начала исследования (до даты рандомизации) запрещается прием лекарственных препаратов, влияющие на гемостаз (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы агрегации тромбоцитов, другие антитромботические препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН).

Менее чем за 14 дней до начала исследования (до даты рандомизации) запрещается прием алюминий- и магний-содержащих антацидов и лекарственных средств, повышающих pH желудочного сока (омепразол, фамотидин и т.д.).

Менее чем за 14 дней до начала исследования запрещается прием внутрь или парентеральное введение любых лекарственных препаратов, в том числе безрецептурных средств, витаминов, биологически активных добавок и растительных препаратов.

На протяжении основного периода исследования (дни 1-28) не допускается прием других лекарственных препаратов, в том числе безрецептурных средств и биологически активных добавок:

- оказывающих выраженное влияние на гемодинамику,

- оказывающих выраженное влияние на функцию печени,

- лекарственных препаратов, влияющие на гемостаз (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы агрегации тромбоцитов, другие антитромботические препараты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН) и любых других антикоагулянтов,

- ингибиторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (например, противогрибковых препаратов группы азолов (кетоконазол) или ингибиторов протеазы ВИЧ (ритонавир), кларитромицина, эритромицина, фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала или препаратов зверобоя продырявленного),

- алюминий- и магний-содержащих антацидов и лекарственных средств, повышающих pH желудочного сока (омепразол, фамотидин, циметидин и пр.),

- дронедарона,

- системных кортикостероидов,

- регулярный прием внутрь или парентеральное введение любых лекарственных препаратов, в том числе безрецептурных средств, витаминов и биологически активных добавок.

Лицам, использующим лекарственные средства с известным риском возникновения миопатии и/или рабдомиолиза (бензодиазепины, барбитураты, антигистаминные препараты и циклические антидепрессанты) запрещено участвовать в исследовании.

При необходимости применения вышеперечисленных препаратов исследуемую терапию следует отменить, доброволец исключается из исследования.

Выведение ривароксабана осуществляется, главным образом, посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома Р450 (CYP3A4, CYP2J2), а также - путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Bcrp (Р-гликопротеина/белка устойчивости к раку молочной железы).

***Влияние на ривароксабан***

Одновременное применение ривароксабана и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса ривароксабана и, таким образом, значительно увеличить его системное воздействие.

Совместное применение ривароксабана и противогрибкового средства из группы азолов кетоконазола (400 мг 1 раз/сут), являющегося мощным ингибитором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2.6 раза и увеличению средней Cmax ривароксабана в 1.7 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата.

Совместное назначение ривароксабана и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (600 мг 2 раза/сут), являющегося мощным ингибитором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к увеличению средней равновесной AUC ривароксабана в 2.5 раза и увеличению средней Cmax ривароксабана в 1.6 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами группы азолов или ингибиторами протеазы ВИЧ.

Кларитромицин (500 мг 2 раза/сут), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор Р-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC в 1.5 раза и Cmax ривароксабана в 1.4 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и Cmax и считается клинически незначимым.

Эритромицин (500 мг 3 раза/сут), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC и Cmax ривароксабана в 1.3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и Cmax и считается клинически незначимым.

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (КК 50-80 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза/сут) вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 1.8 раза и Cmax в 1.6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии. У пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КК 30-49 мл/мин) эритромицин вызывал увеличение значений AUC ривароксабана в 2.0 раза и Cmax в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии.

Флуконазол (400 мг 1 раз/сут), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней Cmax в 1.3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и Cmax считается клинически незначимым.

Совместное применение ривароксабана и рифампицина, являющегося мощным индуктором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими мощными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме. Уменьшение концентрации ривароксабана в плазме признано клинически незначимым. Мощные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью.

**6.2.3. Прочие ограничения для добровольцев в исследовании**

Добровольцам не разрешается употребление алкоголя в течение 24 часов до первого приема исследуемого препарата/препарата сравнения и в течение всего исследования и употребление грейпфрута, граната, горького апельсина, сока этих фруктов или продуктов с их содержанием за 72 часа до первого приема исследуемого препарата / препарата сравнения и в течение всего исследования.

Добровольцам запрещается курить в течение 1 часа перед каждым приемом препарата и в течение 3 часов после него, а также в течение 1 часа перед каждым измерением артериального давления.

Добровольцы не должны принимать пищу как минимум за 10 часов до и в течение 4 часов после приема препарата. В течение 1 часа до и 2 часов после приема препарата запрещен прием жидкости за исключением 200 мл питьевой воды, которой доброволец запивает принимаемый препарат. В последующем устанавливается свободный питьевой режим. По прошествии 4 часов после приема препарата осуществляется первый прием пищи, в дальнейшем устанавливается свободный график приема пищи.

В период исследования добровольцам запрещено придерживаться особых диет, употреблять острую и копченую пищу.

На протяжении всего исследования (за 2 недели до включения в исследование и в течение 4 недель после последнего приема препарата) при сохраненной репродуктивной функции у добровольца и его половой партнерши испытуемый должен использовать надежные методы контрацепции. Надежные методы контрацепции предполагают применение 1-го барьерного способа (например, презерватива) в комбинации с одним из следующих: спермициды или внутриматочная спираль/пероральные контрацептивы у половой партнерши.

В случае установленного факта несоблюдения добровольцем вышеуказанных ограничений доброволец может быть исключен из исследования по причине некомплаентности (в данном случае исключение добровольца необходимо согласовать с представителями ООО «Технология лекарств», см. раздел 5.3 «Критерии исключения»).

В случае необходимости госпитализации добровольца в связи с развитием НЯ/СНЯ, доброволец может продолжить участи в исследовании, в случае возможности следования всем процедурам и требованиям протокола, соблюдения ограничений для добровольца и отсутствия причин, при которых, по мнению исследователя или спонсора, продолжение изучаемого лечения невозможно, или опасно для добровольца, или не отвечает интересам максимального благополучия и безопасности добровольца. В противном случае доброволец будет исключен из исследования в соответствии с критериями исключения. (см. раздел 5.3 «Критерии исключения»).

## 6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами

Не допускается пропуск более 3-х заборов образцов крови для фармакокинетического исследования за один период или 2-х заборов образцов подряд в первые 3 часа (предполагаемая точка Тmax). Если у добровольца отсутствует более 3-х образцов крови в любом периоде или 2-х образца подряд в интервале от 0 до 3 часов после приема препарата, этот доброволец не будет включен в анализ данных фармакокинетики.

Не допускается пропуск визитов 1-4, грубое нарушение сроков проведения запланированного визита (например, более 2-х нарушений запланированного срока визита более, чем на 1 день не по решению исследователя).

Перенос сроков забора образцов крови для определения концентрации ривароксабана допускается не более чем на 1 минуту в первые 4 часа; не более чем на 5 минут в период с 4 до 10 часов, не более чем на 15 минут через 48 часов после приема исследуемого препарата/препарата сравнения. В случае отклонения времени забора биообразца от должной точки, даже в случае, если оно находится в допустимых пределах, данное отклонение в обязательном порядке должно быть отражено в первичной документации и эИРК вместе с действительным временем отбора. Для фармакокинетических расчетов будет использовано фактическое время отбора проб.

При грубых нарушениях данных условий доброволец исключается из исследования, а его данные не включаются в анализ фармакокинетики.

**6.3.1. Оценка комплаентности**

Препараты будут приниматься в исследовательском центре под наблюдением медицинского персонала. После приема препарата ротовая полость добровольцев будет осмотрена, чтобы удостовериться в том, что доброволец принял препарат.

**7. ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ**

**7.1 Перечень параметров фармакокинетики**

**7.1.1. Определения параметров**

С целью изучения фармакокинетики исследуемых продуктов в исследовании будут определяться концентрации ривароксабана в плазме крови добровольцев в дискретные интервалы времени. На основании полученных данных будут построены фармакокинетические кривые «концентрация–время», а также рассчитаны соответствующие фармакокинетические параметры.

Ниже приведено подробное описание расчетных фармакокинетических параметров, которые будут рассчитаны непосредственно или косвенно используются при расчете основных и дополнительных показателей.

**Cmax –** максимальная концентрация вещества в крови пациентов за период наблюдения.

**Tmax –** время достижения максимальной концентрации (Cmax) лекарственного вещества в крови пациентов (если максимальное значение достигается более чем в одну временную точку, то под показателем Tmax понимают первую временную точку с этим значением).

**AUC (0-t) -** Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ривароксабана от момента приема препарата до 48 часов после однократного приёма препарата TL-RVR-t или Ксарелто®.

**AUC(0-∞) -** Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ривароксабана от момента приема препарата до бесконечности после однократного приёма препарата TL-RVR-t или Ксарелто®.

**((AUC(0-∞) -AUC(0-t))/AUC(0-∞))** - остаточная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ривароксабана.

**Cl - общий клиренс** – параметр, отражающий объем тест-ткани, который освобождается от лекарственного вещества в единицу времени и определяется отношением дозы лекарственного вещества (*DOSE*) к AUC0-t:

**МRT -** среднее время пребывания в организме молекулы лекарственного вещества; будет рассчитано как отношение AUMC0-t к AUC0-t:

**Vd -** кажущийся объем распределения лекарственного вещества; представляет собой коэффициент пропорциональности между концентрацией препарата в тест-ткани и его количеством в организме и отражает интенсивность распределения препарата между тест-тканью и другими тканями:

**Kel** - константа скорости элиминации лекарственного вещества;будет оцениваться для каждого пациента по наклону прямой линейной регрессии, построенной по нескольким последним (ненулевым) лог-преобразованным значениям концентраций. Оптимальное количество значений, необходимых для построения регрессии, будет определяться с помощью коэффициента детерминации (R2) следующим образом: для начала берутся последние три пробы и последние четыре пробы, по ним находятся соответствующие коэффициенты детерминации (R3)2 и (R4)2. Если (R4)2 ≤ (R3)2, то для оценки Kel используются 3 последние пробы, а если (R4)2 ≥ (R3)2, тогда берутся последние 5 проб и сравнивается (R5)2 с (R4)2 и т.д.

**T1/2 -** период полувыведения лекарственного вещества; будет определяться по формуле:

**7.1.2. Конечные точки оценки фармакокинетики**

**Первичная конечная точки:**

* Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ривароксабана от момента приема препарата до 48 часов после однократного приёма препарата (AUC (0-t)).
* Максимальная концентрация ривароксабана в плазме крови после однократного приёма препарата (Cmax).

Конечные точки будет рассчитаны для каждой из исследуемых дозировок (10 мг и 20 мг) в отдельности.

Оценка биоэквивалентности препаратов будет производиться путем сравнения границ доверительных интервалов для отношения геометрических средних AUC (0-t) и Cmax ривароксабана после приема исследуемого препарата и препарата сравнения в каждой из 2-х исследуемых дозировок (10 мг и 20 мг), с границами эквивалентности, установленными как равные 80,00 – 125,00%.

**Дополнительные (поисковые) конечная точки:**

* Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ривароксабана от момента приема препарата до бесконечности после однократного приёма препарата (AUC(0-∞)).
* Время достижения максимальной концентрации ривароксабана в плазме крови добровольцев после однократного приёма препарата (Tmax).
* Остаточная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ривароксабана ((AUC(0-∞) - AUC (0-t))/AUC(0-∞)).
* Период полувыведения ривароксабана после однократного приёма препарата (T1/2).
* Константа скорости элиминации ривароксабана после однократного приёма препарата (Кel).

## 7.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров фармакокинетики

### 7.2.1. Сроки анализа параметров фармакокинетики

Конечные точки для оценки фармакокинетики будут анализироваться после завершения всеми добровольцами всех периодов исследования (или досрочного завершения участия).

**7.2.2. Методы, сроки оценки и регистрации параметров фармакокинетики**

Популяция для оценки фармакокинетики включает всех добровольцев, у которых пропущено не более 3-х заборов образцов крови в любом из периодов, при этом не допускается пропуск 2-х заборов подряд в интервале между 0 и 3 часами, и у которых не было зарегистрировано случаев рвоты/диареи в течение 7 ч после приема любого из препаратов.

Перенос сроков забора образцов крови для определения концентрации ривароксабана допускается не более чем на 1 минуту в первые 4 часа; не более чем на 5 минут в период с 4 до 10 часов, не более чем на 15 минут в период до 48 часов. В случае отклонения времени забора биообразца от должной точки, даже в случае, если оно находится в допустимых пределах, данное отклонение в обязательном порядке должно быть отражено в первичной документации и эИРК вместе с действительным временем отбора. Для фармакокинетических расчетов будет использовано фактическое время отбора проб.

Выбор моментов времени отбора проб должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой – не менее 3-х для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее 5-и для фазы ее снижения. На основании этого требования и имеющихся литературных данных о фармакокинетике ривароксабана выбраны следующие моменты времени для забора образцов крови: до приема препарата, через 0,5, 1,0, 1,33, 1,66, 2,0, 2,33, 2,66, 3,00, 3,33, 3,66, 4,0, 4,5, 5, 6, 8, 10, 16, 24 и 48 ч от момента приема препарата. Методы и сроки отбора проб крови и определения концентраций ривароксабана подробно изложены в разделах 4.7.9-4.7.11.

# 8. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

## 8.1. Перечень параметров безопасности

### 8.1.1. Определение понятий

**8.1.1.1. Нежелательные явления**

Нежелательное явление (НЯ) - Любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, нежелательное явление (НЯ) может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи.

В настоящем исследовании НЯ будут регистрироваться от начала применения исследуемого лекарственного препарата до 14 дня включительно после применения последней дозы препарата в клиническом исследовании.

Состояния, уже существовавшие на момент получения информированного согласия, следует документировать в эИРК в разделе «Медицинский анамнез».

**8.1.1.2. Серьезные нежелательные явления**

Серьезное нежелательное явление (СНЯ) - любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного средства:

* приводит к смерти;
* создает угрозу для жизни;
* требует госпитализации или её продления;
* приводит к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности;
* представляет собой врождённую аномалию или дефект развития.

В случае возникновения сомнений относительно соответствия информации критериям серьезного нежелательного явления, такая информация должна расцениваться как серьезное нежелательное явление. Неблагоприятное медицинское событие, потребовавшее медицинского вмешательства для предотвращения развития вышеперечисленных исходов также следует рассматривать, как соответствующее критериям серьезности.

**Угрозой для жизни** считается непосредственный риск смерти от события, о котором сообщается. Угрожающее жизни явление не включает явление, которое, если бы произошло в более тяжелой форме, могло бы вызвать смерть, но в той форме, в которой оно произошло, оно не вызывает непосредственный риск смерти. Например, гепатит, который разрешился без признаков печеночной недостаточности, не будет расценен как угрожающий жизни, несмотря на то, что гепатит с более тяжелым течением может привести к летальному исходу. Аналогично, аллергическая реакция, приводящая к отеку Квинке в области лица, не будет расцениваться как представляющая угрозу для жизни, несмотря на то, что отек Квинке гортани, аллергический бронхоспазм или анафилаксия могут привести к летальному исходу.

**Госпитализация** – официальное поступление в больницу. Госпитализация или продление госпитализации служит критерием того, что НЯ является серьезным; однако, госпитализация сама по себе не считается серьезным нежелательным явлением СНЯ. При отсутствии НЯ госпитализация или продление госпитализации не должны рапортоваться исследователем как серьезное нежелательное явление. Это применимо (включая, но не ограничиваясь) к следующим ситуациям:

* Госпитализация или продление госпитализации необходимы для проведения процедур, предусмотренных протоколом.
* Госпитализация или продление госпитализации являются частью рутинных процедур в данном исследовательском центре (например, удаление стента после хирургической операции). Соответствующее подтверждение должно храниться в папке с документацией исследования.
* Госпитализация в связи с существовавшим ранее состоянием, ухудшение которого не наблюдалось.

**Нетрудоспособность** определяется как существенное нарушение способности добровольца вести нормальный образ жизни.

**8.1.1.3. Прочая информация по безопасности, подлежащая особому репортированию**

Определенная информация, которая не расценивается как СНЯ, но должна быть зарегистрирована и репортирована особым образом (в течение 24 часов) Спонсору, включает:

* Возникновение беременности у полового партнера участника исследования.
* Передозировка исследуемым препаратом, в соответствии с определением в данном протоколе исследования, независимо от развития НЯ. Передозировки при кормлении детей без развития НЯ являются исключением.
* Непреднамеренное или случайное применение исследуемого препарата независимо от развития НЯ.
* Ошибки применения препарата независимо от развития НЯ (включая путаницу в применении препаратов или возможную путаницу в применении препаратов).

**8.1.1.3. Непредвиденные нежелательные реакции и серьезные непредвиденные нежелательные реакции**

Непредвиденная нежелательная реакция (ННР) – побочная реакция, характер или тяжесть которой не согласовывается с имеющейся информацией о лекарственном средстве (с данными в «Брошюре исследователя»).

Серьезная непредвиденная нежелательная реакция (СННР) – непредвиденная нежелательная реакция, которая характеризуется признаками СНЯ. Данный тип нежелательных реакций подлежит особым условиям репортирования.

**8.1.2. Конечные точки оценки безопасности**

**Дополнительные (поисковые) конечная точки:**

* Частота и тяжесть всех случаев НЯ и СНЯ.
* Частота случаев НЯ 3 - 4 степени по CTCAE 5.0.
* Все случаи досрочного прекращения участия в исследовании, связанные с НЯ/СНЯ.

## 8.2. Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности

### 8.2.1. Сроки анализа параметров безопасности

Конечные точки для оценки безопасности будут анализироваться после завершения всеми добровольцами всех периодов исследования (или досрочного завершения участия).

### 8.2.2. Методы, сроки оценки и регистрации параметров безопасности

В анализ безопасности будут включены все больные, совершившие хотя бы один прием исследуемого препарата или препарата сравнения.

Оценка безопасности будет проводиться на протяжении всего исследования на основании сбора информации по следующим параметрам:

* частота развития НЯ и СНЯ, регистрируемых, по данным спонтанных сообщений от добровольцев и по данным физикального осмотра, неврологического осмотра, по клинически значимым изменениям жизненно важных показателей (АД, ЧСС, температура тела), клинически значимым отклонениям показателей лабораторных анализов от референсных значений.
* изменения жизненно важных показателей (АД, ЧСС, температура тела) относительно исходного уровня;
* изменения показателей лабораторных анализов относительно исходного уровня.

Частота выполнения данных процедур на протяжении исследования приведена в таблице 4.2. раздела 4.6.1 «Расписание визитов и график процедур». Регистрация НЯ/СНЯ осуществляется в соответствии с руководством, предоставленным Спонсором.

Оценка безопасности будет проведена с использованием критериев National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - NCI CTCAE v. 5.0.

**Обязанности исследователя**

Исследователь несет ответственность за регистрацию и своевременное репортирование информации о НЯ и СНЯ.

НЯ регистрируются, начиная с момента первого приема испытуемого препарата и до 14 дней после последнего его применения. НЯ, связанные с процедурами протокола, регистрируются с момента подписания информированного согласия. СНЯ регистрируются, начиная с момента подписания информированного согласия и до 4-х недель после последнего его применения, а также на протяжении большего периода после последнего применения в случае, если исследователь считает, что данное СНЯ ассоциировано с применением препарата или процедурами исследования.

Нежелательные явления (НЯ), не отвечающие критериям серьёзности, регистрируются исследователем в первичной документации и в эИРК и предоставляются монитору / менеджеру клинического исследования на ближайшем плановом мониторном визите для оценки.

Серьезные нежелательные явления (СНЯ), в особенности СННР, репортируются Спонсору незамедлительно, в течение **24 часов**. Извещения о СНЯ незамедлительно, в течение 24 часов, высылаются Спонсору по электронной почте на адрес **safety@drugsformulation.ru** или факсу **8(495)225-62-00** с пометкой «Для Уполномоченного липа по фармаконадзору» компании ООО «Технология лекарств», указав в теме письма номер протокола исследования. Дополнительная информация (копии лабораторных анализов, диагностических процедур, результатов аутопсии в случае смерти и т.д.) будут предоставлены Исследователем в виде дополнительных сообщений Спонсору не позднее чем через 24 часа с момента получения запроса от Спонсора на дополнительную информацию по СНЯ (при их наличии).

В случае, если имеются сомнения в серьезности конкретного явления, его следует расценивать как серьезное и уведомлять в течение 24 часов посредством заполнения отчета о СНЯ.

Исследователь должен получить подтверждение, что информация получена/доставлена. Данные о ННР предоставляются монитору клинического исследования также на ближайшем плановом мониторном визите.

Исследователь должен незамедлительно, в срок, не превышающий 48 часов от даты выявления (или получения информации о выявлении СНЯ), сообщить о СНЯ в локальный этический комитет.

**Обязанности Спонсора**

Спонсор несет ответственность за оценку безопасности исследуемого препарата в ходе клинического исследования. Спонсор несет ответственность за незамедлительное информирование Исследователя, локальный этический комитет, регуляторные органы о всех полученных данных, которые могут неблагоприятно повлиять на безопасность добровольцев и проведение исследования.

Спонсор должен представлять информацию о всех СННР в регуляторные органы и этические комитеты в срок до 7 календарных дней от даты выявления (либо получения информации о выявлении) в случае если они привели к смерти или представляли угрозу для жизни, и в срок до 15 календарных дней для остальных СННР.

Спонсор должен в срок до 15 календарных дней представить в регуляторный орган и этический комитет иную информацию по безопасности, которая может изменять оценку соотношения риск/польза исследуемого препарата либо служить основанием для изменений в рекомендациях по его назначению, а также основанием для пересмотра возможности дальнейшего проведения исследования.

## 8.3. Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщению о НЯ, а также оформления Формы регистрации НЯ

### 8.3.1. Регистрация НЯ/СНЯ

Наличие или отсутствие нежелательных явлений за прошедший с предыдущего визита период отмечается на каждом визите. Любое нежелательное явление, зарегистрированное у добровольца, должно отражаться в первичной документации и специально разработанной форме регистрации нежелательных явлений (в ИРК). Регистрация НЯ осуществляется в соответствии с руководством, предоставленным Спонсором.

Нежелательные явления регистрируются и нумеруются последовательно, по мере их возникновения. Каждое НЯ репортируется в «Форме регистрации НЯ». Правила оформления НЯ/СНЯ подробно описаны в руководстве, предоставленным Спонсором. Нежелательные явления регистрируются независимо от серьезности и наличия причинно-следственной связи с исследуемой терапией. В случае возникновения того же нежелательного явления повторно, такое нежелательное явление регистрируется как новое, ему присваивается новый номер.

Состояния, уже существовавшие на момент получения информированного согласия, следует документировать в эИРК в разделе «Медицинский анамнез».

Появление нежелательных явлений следует оценивать при помощи косвенных вопросов на каждом визите исследования. Нежелательные явления могут быть также зафиксированы при самостоятельном сообщении добровольцем об их наличии в интервале между визитами, или в процессе физикального обследования, выполнения лабораторных тестов и других случаях. Каждое нежелательное явление, по возможности, следует оценивать по следующим позициям:

* Характер НЯ,
* Время развития НЯ (день, месяц, год, минута – если возможно),
* Время разрешения НЯ (день, месяц, год, минута – если возможно),
* Степень тяжести (степень 1-5 CTCAE),
* Длительность нежелательного явления (в месяцах/ неделях/ днях/ часах/ минутах/),
* Взаимосвязь с исследуемым препаратом (условная, не классифицируемая, сомнительная, возможная, вероятная,определенная),
* Предпринятые действия в отношении исследуемой терапии (отсутствуют; коррекция дозы исследуемого препарата/временная приостановка терапии; отмена исследуемой терапии; госпитализация и пр.),
* Применение сопутствующего препарата или нелекарственной терапии,
* Является ли явление серьезным, при этом определение серьезного нежелательного явления приведено в разделе 8.1.1.

Степень тяжести нежелательного явления будет оценивать в соответствии с Общими Терминологическими Критериями для Нежелательных Явлений Национального Института Рака, версия 5.0 (NCI CTCAE 5.0). Если у данного явления отсутствует детализация по степени тяжести согласно CTCAE, следует классифицировать НЯ по следующим степеням: «легкая», «средняя», «тяжелая» и «тяжелая, жизнеугрожающая», «с летальным исходом», что соответствует степеням 1 – 5 (см. табл. 8.1).

**Таблица 8.1.** Критерии оценки степени тяжести НЯ, не детализированная в СТСАЕ 5.0.

| **Степень тяжести** | **Критерии** |
| --- | --- |
| 1  (Легкая степень) | Асимптомное НЯ, выявленное при осмотре или проведении лабораторных исследований; либо вызывающее легкий дискомфорт и не оказывающее влияния на повседневную активность. Не требует вмешательства врача или применения сопутствующей терапии. |
| 2  (Средняя степень) | НЯ вызывает дискомфорт, приводящий к снижению повседневной активности (например, при пользовании телефоном, приготовлении пищи, проведении покупок или обращении с деньгами); требуется минимальное, неинвазивное вмешательство (например, пероральная терапия). |
| 3  (Тяжелая степень) | Невозможность работать, значительно снижена повседневная активность; требуется помощь в приеме пищи, одевании или раздевании, помощь при гигиенических мероприятиях и физиологических отправлениях (но пациент не прикован к постели). Требуется назначение сопутствующей терапии, в случае отсутствия вмешательства может потребоваться госпитализация или интенсивная терапия. |
| 4  (Тяжелая жизнеугрожающая степень) | Требует проведения экстренной интенсивной терапии, отмены исследуемой терапии. В случае отсутствия терапевтического вмешательства и дальнейшего ухудшения может привести к смерти. (ВНИМАНИЕ: само по себе не является СНЯ, см. критерии серьезности) |
| 5  (с летальным исходом) | Смерть по причине развития НЯ. (ВНИМАНИЕ: Смерть – это исход, но не НЯ. Однако при развитии смертельного исхода по неизвестной причине в качестве наименования нежелательного явления может быть использован термин «Смерть по неизвестной причине», пока не будет получена дополнительная информация). |

Оценку степени связи с исследуемым продуктом следует проводить с помощью классификации и модифицированных критериев ВОЗ (табл. 8.2.). Согласно этой классификации выделяют 6 степеней достоверности связи. Считается, что НЯ относится к категории НПР (нежелательная побочная реакция), т.е. связано с исследуемым продуктом, если существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи с ним, т.е. степень связи включает категории определенная, вероятная и возможная. В остальных случаях (связь сомнительная, условная и неклассифицируемая) НЯ считается не связанным с исследуемым продуктом.

**Таблица 8.2.** Классификация оценки связи НЯ с исследуемым продуктом, на основе модицифицированных критериев ВОЗ.

| **Наличие связи** | **Степень связи** | **Критерии** |
| --- | --- | --- |
| **Связано** | Определенная связь (definite) | Клинические проявления НЯ или нарушения лабораторных показателей возникли в период приема препарата, и не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НЯ регрессируют после отмены лекарственного препарата (dechallenge positive) и возникают вновь при повторном назначении препарата (rechallenge positive). |
| Вероятная связь (probable) | Клинические проявления НЯ или нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, регрессируют после отмены лекарственного препарата (dechallenge positive). Ответная реакция на повторное назначение неизвестна. |
| Возможная связь (possible) | Клинические проявления НЯ или нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарственных препаратов и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарственного препарата неясная. |
| **Не связано** | Cомнительная связь (doubtful) | Клинические проявления НЯ или нарушения лабораторных показателей возникли при отсутствии четкой временной связи с приемом препарата; присутствуют другие факторы (лекарственные препараты, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной возникновения НЯ. |
| Условная связь (tentative) | Клинические проявления и нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НЯ, которые нуждаются в получении дополнительных данных (для точной оценки) или же эти полученные данные в настоящее время анализируются. |
| Не классифицируемая (unclassified) | Сообщения о подозреваемом НЯ нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива/ |

Все нежелательные явления требуют адекватного лечения. При применении сопутствующих препаратов или нелекарственной терапии их следует документировать в эИРК на странице «Нежелательные явления».

После выявления нежелательного явления за ним следует наблюдать до его разрешения или до момента, когда оно будет расценено как постоянное (стабилизации). Оценки нежелательного явления следует проводить на каждом визите (или чаще, при необходимости) для выяснения каких-либо изменений в тяжести, подозреваемой связи с исследуемым препаратом, предпринятых для лечения вмешательств и его исхода.

**Лабораторные отклонения/отклонения физиологических параметров**

Все лабораторные отклонения / отклонения физиологических показателей, представляющие собой нежелательные явления (в т.ч. с 1-й ст. по СТСАЕ 5.0), подлежат регистрации в ИРК в разделе «Нежелательные явления». По возможности вместо отдельных симптомов следует указывать диагноз (например, анемия, а не снижение гемоглобина). За лабораторными явлениями, соответствующими критериям нежелательных явлений, следует наблюдать до их возвращения к норме или до получения адекватного объяснения (установки диагноза и возможности оценить исход НЯ).

### 8.3.2. Оформление сообщений о НЯ/СНЯ

Форма регистрации нежелательных явлений заполняется на визите (допустимым считается заполнение формы в тот же день, но после окончания визита), за исключением тех данных, которые на момент заполнения формы отсутствуют/не известны. Все разделы формы должны быть заполнены. При отсутствии данных в связи с невозможностью их получения вносится запись - «Информация отсутствует» или NA (not available). Однако должны быть приложены все усилия к тому, чтобы получить все необходимые данные по возникающим нежелательным явлениям.

В первичной документации и форме регистрации НЯ в эИРК в обязательном порядке отражаются:

- № НЯ (порядковый номер),

- № визита,

- Краткое описание НЯ,

- Серьезность (да/нет),

- Критерии серьезности,

- Степень тяжести по СТСАЕ 5.0,

- Дата начала,

- Дата разрешения (нормализации или принятия скрининговых значений лабораторным показателем),

- Исход,

- Предпринятые действия,

- Связь с испытуемым препаратом (исследуемым препаратом / препаратом сравнения / плацебо),

- Комментарии, где указывается любая клинически значимая, с точки зрения исследователя, информация, связанная с возникновением НЯ или его терапией.

В случае назначения лекарственной терапии, препараты, входящие в ее состав должны быть описаны в разделе эИРК «Сопутствующая терапия» с указанием о том, что лекарственное средство использовалось с целью купирования НЯ.

Разделы «Степень», «Исход», «Мероприятия», «Связь с исследуемым препаратом» заполняются с использованием цифровых кодов, значение которых приведены в примечаниях. В случае если НЯ идентифицировано исследователем как серьезное, должна быть заполнена не только Форма регистрации НЯ, но и форма регистрации серьезного нежелательного явления (в бумажном виде, максимально разборчиво и аккуратно). Форма регистрации серьезного нежелательного явления должна быть направлена на электронную почту Спонсора **safety@drugsformulation.ru** в течение 24 часов с момента регистрации события.

На одно СНЯ заполняется одна Форма регистрации СНЯ. Если на следующем после регистрации визите симптомы серьезного нежелательного явления сохраняются, то в разделе «Нежелательные явления» соответствующего визита в ИРК делается отметка в чек-боксе о наличии нежелательных явлений с пометкой «продолжается». В этом случае заполняется новая форма регистрации СНЯ с отметкой в чек-боксе «извещение повторное».

В форме регистрации СНЯ необходимо указывать следующую информацию:

1) Данные о клиническом исследовании:

- идентификационный номер протокола,

2) Общие данные о СНЯ:

- название СНЯ

- первичное или повторное извещение

- присваиваемый Спонсором внутренний номер СНЯ (заполняется Спонсором)

3) Данные о репетирующем СНЯ исследователе и исследовательском центре:

- ФИО исследователя, репортирующего СНЯ

- его контактные данные (номер телефона и e-mail)

- название и номер исследовательского центра

- ФИО главного исследователя

3) Данные о добровольце:

- номер добровольца

- пол

- масса тела

- рост

- дата рождения

- наличие нарушений функции почек/печени

- наличие беременности

- наличие аллергии

4) Данные об испытуемом препарате:

- МНН и торговое наименование испытуемого препарата

- показание

- дата первого применения испытуемого препарата

- количество полученных циклов терапии (если применимо)

- номер серии препарата (после применения которого развилось СНЯ)

- доза (после применения которой развилось СНЯ)

- дата и время начала введения (после чего развилось СНЯ)

- дата и время окончания введения (после чего развилось СНЯ)

- путь введения

- дозировка и кратность введения

5) Данные о применявшейся незадолго до (за 1 месяц) и на момент развития СНЯ сопутствующей терапии:

- МНН и торговое наименование препаратов

- показание

- дата начала применения

- дата окончания применения

- дозировки, кратность и путь введения

- существует ли предположительная связь СНЯ с данными препаратами

5) Описание СНЯ:

- описание СНЯ с перечислением всех необходимых симптомов и лабораторно-инструментальных данных и указанием временных рамок развития.

- время после последнего введения испытуемого препарата

- данные аутопсии в случае смерти с указанием причины смерти согласно данным патолого-анатомического заключения. В случае отсутствия последнего, причина смерти указывается согласно клиническому заключению.

- сроки госпитализации, если применимо

6) Оценка тяжести (СТСАЕ 5.0)

7) Оценка серьезности (указать критерий серьезности)

8) Оценка причинное–следственной связи (условная, не классифицируемая, сомнительная, возможная, вероятная,определенная)

9) Данные анамнеза с датами

10) Лабораторные/инструментальные данные на момент СНЯ, представляющие особый интерес

- вид исследования

- норма

- дата проведения

- результат

11) Предпринятые меры для купирования СНЯ

- медикаментозные / немедикаментозные

Для медикаментозной терапии указывается: МНН и торговое наименование препаратов, даты начала и окончания применения, дозировки, кратность и путь введения.

12) Предпринятые меры по отношению к испытуемому препарату

- отмена / снижение дозы / без изменений и т.п.

- результаты проб с отменой и повторным назначением препарата, если применимо

13) Исход СНЯ

14) Подписи

Исследователь **обязательно** подписывает (подпись и фамилия, имя, отчество) каждый лист Формы регистрации СНЯ (верификация ответственности за переданную информацию) и только после этого отправляет Спонсору.

## 8.4. Методы и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения НЯ/СНЯ

В случае выбывания из исследования по причине развития НЯ/СНЯ дальнейшее лечение и наблюдение за добровольцем будет осуществляться исследователем в соответствии с принятыми в исследовательском центре стандартами лечения развившегося НЯ или СНЯ. Доброволец будет наблюдаться **до полного разрешения НЯ или СНЯ или до момента стабилизации (хронизации) события.** В случае, если у добровольца наблюдается отклонение какого-либо из лабораторных, инструментальных или физиологических показателей, наблюдение за добровольцем необходимо производить вплоть до его полного разрешения, т.е. до купирования данных отклонений или возврата показателей к уровню скрининга.

Дополнительную информацию см. в разделе 5.4.

**В случае возникновения беременности** **у партнерши** участника исследования, он должен предоставить врачу-исследователю контактную информацию акушера-гинеколога женской консультации, наблюдающего беременную женщину. Врач-исследователь должен в течение всего периода беременности производить наблюдение за женщиной. Наблюдение осуществляется с помощью телефонных контактов, осуществляемых раз в три месяца с акушером-гинекологом женской консультации, наблюдающим беременную женщину, с целью анализа общего состояния женщины, данных, отражающих характер течения беременности, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, включая УЗИ. Наблюдение за родившимся ребенком будет осуществляться совместно с участковым педиатром в течение 4 недель, с анализом клинического статуса ребенка, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

# 9. СТАТИСТИКА

## 9.1. Описание статистических методов, которые предполагается использовать

Выбор метода статистического анализа будет определяться типом исходных данных и видом распределения. Возможность использования ряда статистических методов будет оценена после завершения сбора данных, поскольку заранее неизвестен характер распределения данных, однородность выборки и т.п. В ходе проведения анализа возможно расширения перечня используемых методов, если это будет необходимо для проведения качественной обработки данных.

**Анализ фармакокинетики**

Все статистические анализы будут сделаны для ФК-анализируемой популяции.

На основании полученных значений концентраций активного вещества (ривароксабана) в крови каждого добровольца, в предусмотренные настоящим протоколом временные интервалы, для каждой из исследуемых дозировок (10 мг и 20 мг) будут рассчитаны следующие фармакокинетические показатели:

* 1. **Cmax –** максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев за период наблюдения.
  2. **Tmax -** время достижения максимальной концентрации (Cmax) лекарственного вещества в крови добровольцев.
  3. **AUC (0-t)** – суммарная площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества-время» в интервале времени от 0 до 48 часов. AUC (0-t) будет рассчитана с помощью метода трапеций с использованием следующей формулы:

*tp*∈{p=1,…,20

* 1. **AUMC (0-t) -** суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию лекарственного вещества в интервале времени от 0 до 48 часов. AUMC (0-t) будет рассчитана с использованием следующей формулы:

*,*

*tp*∈{}p=1,…,20

* 1. **Общий клиренс (Cl) –** параметр,отражающий объем тест-ткани, который освобождается от лекарственного вещества в единицу времени и определяется отношением дозы лекарственного вещества (*DOSE*) к AUC (0-t):
  2. **Среднее время пребывания в организме** молекулы лекарственного вещества (MRT) будет рассчитано как отношение AUMC (0-t) к AUC (0-t):
  3. **Стационарный объем распределения лекарственного вещества (Vd)** – представляет собой коэффициент пропорциональности между концентрацией препарата в тест-ткани и его количеством в организме и отражает интенсивность распределения препарата между тест-тканью и другими тканями:
  4. **Константа скорости элиминации лекарственного вещества (*Kel*)** будет определяться по формуле:
  5. **Период полувыведения лекарственного вещества (T1/2)** будет определяться по формуле:

10. **Площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества-время» в интервале времени от 0 до ∞** **(AUC(0-∞)).**

, где

Ct - концентрация лекарственного вещества в крови в период времени, равный 16 часам после приема препарата.

11. **Остаточная площадь**

12. **Параметры относительной биодоступности исследуемого препарата по сравнению с препаратом сравнения:**

* ;
* ;

Описательная статистика для приведенных выше фармакокинетических параметров будет проведена с использованием следующих показателей: среднее арифметическое, среднее геометрическое, стандартное отклонение, медиана, нижний и верхний квартили, минимум, максимум, коэффициент вариации.

Описательная статистика для данных, касающихся непосредственно концентрации препарата в крови, будет представлена в виде: среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы, квартилей, минимума, максимума.

AUC(0-t) должна превышать 80% AUC(0-∞) , следовательно если AUC(0-t) > 80% AUC(0-∞),то для признания биоэквивалентности следует использовать AUC(0-t), в противном случае в качестве показателя биоэквивалентности следует использовать AUC(0-t) и AUC(0-∞).

**Статистическая гипотеза**

Нулевая гипотеза (H0) заключается в отсутствии эквивалентности между исследуемым препаратом и препаратом сравнения для отношения геометрических средних фармакокинетических параметров (Cmax и AUC):

H0: μT /μR < Q1 или μT/μR > Q2,

где Q1 и Q2 — нижняя и верхняя принятые допустимые границы биоэквивалентности.

Альтернативная гипотеза:

HА: Q1 ≤ μT /μR ≤ Q2.

Для логарифмированных показателей гипотезы принимают вид:

H0: (μT – μR) < Q1 или (μT – μR) > Q2,

HА: Q1 ≤ (μT – μR) ≤ Q2.

**Установление биоэквивалености**

Процедура статистического сравнения с целью установления биоэквивалентности состоит в вычислении параметрических двусторонних 90%-доверительных интервалов для отношения геометрических средних основных исследуемых фармакокинетических параметров исследуемого и референтного лекарственного препарата AUC(0-t) и Сmах после перорального приема препарата TL-RVR-t или Ксарелто® в каждой из 2-х исследуемых дозировок (10 мг и 20 мг), соответственно, и сравнении этих интервалов с интервалом, попадание в который свидетельствует об эквивалентности рассматриваемых фармакокинетических параметров: [0,8; 1,25] (80,00 – 125,00%).

Исследуемые препараты будут признаны биоэквивалентными в случае, если рассчитанные 90%-ные доверительные интервалы для оценки средней величины отношений значений исследуемого препарата к препарату сравнения (для каждой из исследованных дозировок – 10 мг и 20 мг) будут находиться в вышеуказанных допустимых пределах.

Сравнение исследуемых фармакокинетических параметров проводят с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для этого предварительно проводят логарифмическое преобразование данных (по основанию натурального логарифма). После чего проводят дисперсионный анализ и на основе его результатов строят доверительные интервалы (в логарифмической шкале) для поиска различия между сравниваемыми лекарственными препаратами. Полученные доверительные интервалы подвергаются обратному преобразованию, чтобы построить желаемые доверительные интервалы для отношения средних в исходных (не преобразованных) единицах измерения.

Статистический анализ должен принимать во внимание источники вариабельности, способные повлиять на изучаемую переменную. Для рандомизированной перекрестной схемы, которая используется в данном исследовании, статистическая модель дисперсионного анализа будет включать следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных:

* + различия между лекарственными средствами,
  + различия между испытуемыми (межиндивидуальные различия),
  + последовательность приема лекарственных средств,
  + периоды исследования,
  + группы рандомизации (в случае неодномоментной рандомизации добровольцев).

Дисперсионный анализ применяется для проверки гипотез о статистической значимости вклада каждого из указанных факторов в наблюдаемую вариабельность. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации используется при расчёте 90%-ного доверительного интервала для отношения средних значений соответствующего фармакокинетического параметра.

В настоящем исследовании будет проведена также оценка внутрииндивидуальной вариабельности (CVintra) Сmах..

**Анализ безопасности**

Анализ параметров безопасности будет проводиться в популяции для оценки параметров безопасности.

Анализ НЯ будет проводиться на основании оценки частоты нежелательных явлений / серьезных нежелательных явлений. Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе проведения исследования, будут представлены по частоте (число добровольцев с НЯ и число таких НЯ в группе) с группировкой по SOC и PT. НЯ так же будут представлены с разделением по тяжести и связи с приемом препаратов исследования. Сравнение частот между группами терапии будет выполнено с помощью точного критерия Фишера или критерия χ2 Пирсона.

Для описания количественных переменных, распределенных по нормальному закону, запланировано использование следующих характеристик: среднее значение, минимальное и максимальное значение, стандартное отклонение, 95%-ый доверительный интервал, коэффициент вариации. Для описания количественных данных, распределенных по отличному от нормального закону распределения, предполагается описание при помощи медианы и квартилей. Для качественных данных будут представлены частоты (доли и/или проценты).

Сравнение клинико-лабораторных показателей на этапах исследования будет проведено у добровольцев с помощью t-критерия Стьюдента (параметрический критерий для двух зависимых / независимых выборок), U-критерия Манна-Уитни (непараметрический критерий для двух независимых выборок), Т-критерия Вилкоксона (непараметрический критерий для двух зависимых выборок), параметрического дисперсионного анализа (ANOVA) для повторных измерений, критерия Фридмана (непараметрический критерий для нескольких зависимых выборок). Выбор критерия (параметрический или непараметрический) будет осуществлен после проверки типа распределения данных на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для множественных сравнений будет применена поправка Беньямини-Йекутили.

Категориальные данные будут описаны с помощью процентов и абсолютных значений. Сравнение категориальных данных будет проводиться с помощью точного критерия Фишера, критерия χ2 Пирсона или критерия равенства частот.

**Программное обеспечение для статистического анализа**

Статистический анализ будет проведен под руководством ответственного биостатистика, в соответствии с требованиями ICH, а также другими применимыми требованиями и законами.

Статистическая обработка данных, получаемых в ходе исследования, будет проводиться с использованием статистического пакета Statistica (10.0 или выше), языка программирования для статистической обработки данных R, пакета прикладных программ WinNonlin 6.3 или другого соответствующего ПО.

## 9.2. Этапы статистического анализа, сроки подготовки отчетов

В исследовании запланирован т.н. перекрестный дизайн с 2-я этапами, в которых будут использоваться дозировки 10 мг и 20 мг, соответственно. По завершении исследования 30 добровольцами из исходного набора будет произведена оценка конечных точек фармакокинетики и безопасности.

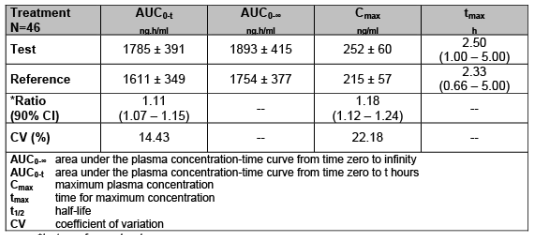
## 9.3. Планируемое количество субъектов, обоснование размера выборки, включая рассуждения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической правомерности, и применяемый уровень значимости

Цель исследования — установить биоэквивалентность препарата TL-RVR-t производства (ООО «Технология Лекарств») и Исентресс® (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды). Таким образом, по своему дизайну это исследование эквивалентности.

Ривароксабан не относится к высоковариабельным препаратам: с учетом имеющихся литературных данных интраиндивидуальный коэффициент вариации (CVintra) ривароксабана составляет 22,18% для Сmax (превышает CVintra для AUC)11 Значение вариабельности основывалось на информации, представленной на рис. 9.1.

В связи с данным фактом, обоснованным для данного исследования является простой перекрестный дизайн (2х2) с 2-я этапами, в которых будут использоваться дозировки 10 мг и 20 мг, соответственно.

**Рисунок 9.1.** Основные фармакокинетические параметры ривароксабана и данные по CVintra в проведенных ранее исследованиях биоэквивалености[[11]](#footnote-11).



Объём выборки в исследовании был рассчитан в статистическом пакете R с помощью моделирования, основанного на дисперсионном анализе ANOVA, и использованием следующих вводных:

- дизайн исследования: 2x2 (простой перекрестный), логарифмированные данные (мультипликативная модель),

- альфа (α) = 0,05,

- целевая мощность = 0,8,

- интраиндивидуальный коэффициент вариации - 0,2218 (по Cmax).

Расчет:

*Study design: 2x2 crossover*

*log-transformed data (multiplicative model)*

*alpha = 0.05, target power = 0.8*

*BE margins = 0.8 ... 1.25*

*True ratio = 0.95, CV = 0.2218*

*Sample size (total)*

*n power*

*24 0.832779*

Учитывая потенциальный риск выбывания до 20 % добровольцев из исследования по разным причинам (ввиду 4-х-периодного дизайна), рекомендуется включить в исследование 24×1,2=30 **добровольцев**, по 15 добровольцев в каждую из последовательностей приёма (T10-R10-T20-R20 или R10-T10-R20-T20). С учетом возможного выбывания добровольцев на этапе скрининга в скрининге примут участие не более 34 добровольцев.

Замена выбывших добровольцев дублерами не предусмотрена.

## 9.4. Применяемый уровень значимости

Уровень значимости был выбран равным 5% (0,05), мощность - 0,8 (80%).

**9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных**

**Процедуры учета отсутствующих данных и повышения точности статистического анализа**

Вся информация, указанная в эИРК, должна быть подтверждена соответствующими данными в первичной документации. В ходе мониторинговых визитов в исследовательский центр монитор / менеджер клинического исследования будет проводить анализ ИРК на предмет отсутствия в них необходимых данных. В случае отсутствия данных в ИРК и наличия соответствующей информации в первичной документации, будут сформулированы Вопросы к исследователям и предписания по устранению несоответствий.

Сотрудник, осуществляющий ведение электронной базы данных, после внесения всех данных проверяет базу на наличие несоответствий, ошибочно внесенных данных, пропущенных данных. Для сбора недостающих данных или исправления неверных данных менеджером базы данных и/или медицинским экспертом ООО «Технология лекарств» в эИРК формируются запросы (англ. Query – запрос), которые являются пациент-специфичными, т.е. генерируются отдельные квери на каждого добровольца. Специалист по статистике при проверке базы данных результатов исследования будет проводить анализ на предмет наличия сомнительных, пропущенных и не подлежащих анализу данных, по результатам которого будут также сформулированы дополнительные запросы к исследователям.

Ответы на запросы должны быть предоставлены исследователем не позднее 5 рабочих дней с момента формирования запросов в эИРК. Возможно также формирование отдельных запросов вне системы эИРК. Копии таких запросов с отчетом должны храниться в исследовательском центре, а оригиналы в ООО «Технология лекарств».

При получении от исследователей ответов на поставленные вопросы сотрудник, ответственный за ведение базы данных по исследованию, проверяет наличие несоответствий, ошибочно внесенных данных, пропущенных данных. После окончательного завершения сбора и введения данных во всех центрах, осуществляется закрытие базы данных, после чего может начинаться статистическая обработка.

Если выявленные ошибки в данных будет невозможно устранить после завершения участия испытуемых в исследовании, в ходе статистического анализа данных проводится анализ чувствительности результирующих параметров к сомнительным данным. При наличии информация о пропущенных, сомнительных и не подлежащих анализу данных будет представляться в Отчете о клиническом исследовании.

Исключение фармакокинетических данных добровольца из анализа возможно только в двух случаях:

1. Если у субъекта невозможно количественно определить концентрацию действующего вещества после приема референтного препарата или эта концентрация слишком мала (т.е. AUC0-t составляет менее 5% от геометрического среднего AUC0-t референтного препарата, рассчитанного без включения данного субъекта): такое исключение допускается только в исключительных случаях и может поставить под сомнение результаты исследования;
2. Если у субъекта ненулевая (>5% Cmax) концентрация аналита в пробе крови до приема исследуемого препарата, данные должны быть исключены из статистического анализа из-за возможного «эффекта переноса»;

**Работа с выбывшими, исключенными добровольцами и пропущенными данными**

При анализе фармакокинетических параметров и параметров безопасности никакие пропущенные данные достраиваться не будут, при выполнении статистического анализа отсутствующие/пропущенные данные учитываться не будут. Если какие-либо значения концентрации будут отсутствовать, то это должно быть отображено соответствующим образом и указаны причины (по причине утери результатов анализов, ошибок во время взятия пробы и т.д.).

**Работа с выбросами**

При анализе фармакокинетических параметров выявление сомнительных данных и данных, не подлежащих анализу, будет выполнено путем визуального анализа диаграмм рассеивания, построения боксплотов.

Решение об исключении добровольца из исследования должно быть принято до начала анализа образцов. Исключение данных только по причине статистического или фармакокинетического характера не допустимо.

## 9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана

Не применимо. В настоящем исследовании биоэквивалентности статистическая модель и процедуры статистической обработки описаны до начала сбора данных.

## 9.7. Отбор субъектов для анализа

**Популяция для анализа параметров безопасности**

Анализ параметров безопасности будет проводиться в популяции добровольцев, получивших хотя бы одну дозу исследуемого продукта (исследуемого препарата или препарата сравнения).

**Популяция для анализа параметров фармакокинетики**

Популяция оценки фармакокинетики включает всех добровольцев, принявших, по крайней мере, одну дозу исследуемого продукта в каждом из периодов, у которых пропущено не более 3-х заборов образцов крови, в каждом из периодов, при этом в течение первых 3 часов не допускается пропуск 2-х заборов подряд.

# 10. ПРЯМОЙ ДОСТУП К ПЕРВИЧНЫМ ДАННЫМ/ДОКУМЕНТАЦИИ

Первичные данные - информация, содержащаяся в оригинальных медицинских записях и их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований и другой деятельности, позволяющая воспроизвести ход клинического исследования и оценить его качество. Первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях), а также в электронном виде.

Исследователь или организация, вовлеченная в исследование, не должен препятствовать прямому доступу к первичным данным/документации для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

# 11. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА

**11.1. Общая информация по обеспечению качества**

Спонсор должен обеспечить надлежащую систему обеспечения и контроля качества для проведения настоящего клинического исследования в соответствии с Протоколом исследования, правилами Надлежащей клинической практики и действующими нормативными требованиями.

Процедуры исследования, указанные в Протоколе, должны строго соблюдаться Исследователем и членами исследовательской команды.

## 11.2. Гарантии качества

В соответствии с ICH GCP и регуляторными требованиями, Спонсор, третья сторона от его имени, регуляторные органы или Комитеты по этике могут проводить аудиты (инспекции) для гарантии обеспечения качества в любое время на протяжении исследования или после завершения исследования. Исследователь должен предоставить аудиторам непосредственный доступ ко всей имеющей отношение к исследованию документации, включая первичную документацию, а также выделить свое время и время своих сотрудников для работы с аудиторами по обсуждению результатов аудитов и инспекции, а также прочих вопросов.

## 11.3. Соблюдение Протокола исследователем

Исследователь до начала исследования должен полностью ознакомиться с положениями настоящего Протокола, принять их и проводить исследование в соответствии с настоящим Протоколом, ICH GCP, и прочими применимыми регуляторными требованиями стран-участниц.

В ходе исследования не допускаются отступления от требований Протокола без предварительного письменного разрешения со стороны ООО «Технология лекарств», Министерства здравоохранения Российской Федерации и Локальных комитетов по этике за исключением случаев, когда это необходимо для предупреждения какой-либо непосредственной опасности для добровольца.

Исследователь должен располагать достаточным временем для правильного выполнения и завершения исследования в оговоренные с ООО «Технология лекарств» сроки, а также иметь достаточное количество квалифицированных сотрудников и адекватное оснащение, необходимое для выполнения исследования по настоящему Протоколу.

Каждый из со-исследователей, принимающих участие в исследовании, должен быть ознакомлен с требованиями Протокола и своими обязанностями в ходе исследования. Передача со-исследователям каких-либо из своих функций в настоящем исследовании, оформляется Главным исследователем в письменном виде в соответствующем разделе Файла исследователя.

В каждом исследовательском центре решение о досрочном завершении участия добровольца в исследовании должно быть согласовано с ООО «Технология лекарств».

При принятии Исследователем решения об исключении добровольца из исследования он должен проинформировать менеджера клинического исследования ООО «Технология лекарств», направив письмо по электронной почте с указанием причины исключения добровольца. ООО «Технология лекарств» в течение 24 часов, исключая выходные и праздничные дни, с момента поступления письма информирует о согласии на исключение добровольца из исследования. В случае, если требуется немедленное исключение добровольца из исследования вследствие развития серьезных нежелательных явлений, Исследователь информирует ООО «Технология лекарств» о СНЯ в течение 24 часов, но не дожидается согласия ООО «Технология лекарств» на исключение добровольца. из исследования.

В случае утери связи с добровольцем, а также изменения доз исследуемых препаратов, не предусмотренных Протоколом, Исследователь обязан сообщить ООО «Технология лекарств» в течение 24 часов с момента выявления данных нарушений для получения указаний по дальнейшему ведению добровольцев и регистрации причин отклонений от Протокола в Индивидуальной регистрационной карте/первичной документации.

В случае нарушения вышеперечисленных процедур согласования, а также при неоднократных отклонениях от Протокола будет решаться вопрос о временной или окончательной остановке проведения исследования в данном исследовательском центре.

## 11.4. Отклонения от протокола

Отклонение от Протокола – это любое изменение, несоответствие или отступление от дизайна исследования или процедур Протокола исследования.

Любое отклонение от Протокола в ходе проведения клинического исследования должно быть зарегистрировано и отражено в документации по исследованию.

Все отклонения от Протокола классифицируются на значительные отклонения и незначительные отклонения.

Незначительное отклонение от протокола – не оказывает значительного влияния на права, безопасность и благополучие добровольца или полноту, точность и надежных данных исследования.

Значительное отклонение от протокола (или нарушение протокола) – это отклонение, которое может затрагивать права, безопасность и благополучие добровольца или полноту, точность и надежных данных исследования.

Примеры значительных отклонений от протокола:

− доброволец соответствовал критериям исключения из исследования, но не был исключен;

− доброволец получил запрещенный препарат сопутствующей терапии;

− доброволец был включен в исследование, хотя не соответствовал критериям отбора;

− проведение процедур исследования без получения письменного информированного согласия добровольца;

− утеря по небрежности данных или образцов, собранных для исследования и пр.

О значительных отклонениях необходимо сообщать в этический комитет.

## 11.5. Ответственность Исследователя за несоблюдение Протокола

Несоблюдение Протокола, СОП и/или соответствующих нормативных требований Исследователем/исследовательского центра, КИО или сотрудниками Спонсора должно вести к безотлагательным действиям Спонсора, направленным на обеспечение их соблюдения.

При обнаружении в ходе мониторинга или аудита серьезных и/или повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований со стороны Исследователя/ медицинского учреждения, Спонсор должен прекратить участие нарушившей стороны в исследовании. Если участие исследователя/исследовательского центра прекращено в результате серьезных или повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований, Спонсор должен уведомить об этом регуляторные органы.

## 11.6. Мониторинг исследования

Перед началом исследования на инициирующем визите в центр или на встрече Исследователей сотрудник ООО «Технология лекарств» (монитор или менеджер клинического исследования) (или назначенной Контрактно-Исследовательской Организации (КИО)) разберет с Исследователями и сотрудниками центра протокол и ИРК. Во время исследования работающий с центром монитор будет регулярно посещать центр с целью проверки полноты документации добровольцев, точность информации в ИРК, соблюдение протокола и требований Надлежащей Клинической Практики, ход набора больных, обеспечение хранения, выдачи препарата и проведения отчетности по нему в соответствии с требованиями. Необходимо, чтобы в ходе этих визитов были доступны ключевые сотрудники центра для оказания помощи монитору и решения возникающих вопросов.

Процедуры мониторинга в ходе исследования устанавливаются в соответствии со Стандартной операционной процедурой ООО «Технология лекарств».

Мониторинг клинического исследования проводится Спонсором или уполномоченной им организацией (КИО) в целях:

* обеспечения защиты прав и здоровья добровольцев;
* проверки точности и достоверности данных, внесенных в ИРК, данным в первичной документации;
* проверки следования Исследователя, членов исследовательской команды процедурам утвержденного Протокола исследования, Поправкам к протоколу в текущей редакции (если применимо), правилам Надлежащей клинической практики и действующим нормативным требованиям.

Мониторинг клинического исследования проводится согласно утвержденному плану. Монитор / менеджер клинического исследования должен обеспечить надлежащее проведение и документальное оформление исследования. В обязанности монитора / менеджера клинического исследования входит выполнение следующих функций:

* Осуществляет проверку наличия необходимой квалификации и достаточных ресурсов у Исследователя, включая лаборатории, оборудование и персонал в ходе всего исследования;
* Осуществляет контроль в отношении исследуемого препарата (условий и сроков хранения, достаточного количества препарата в исследовательском центре, правильности назначения исследуемого препарата, учета препарата);
* Осуществляет проверку соблюдения Исследователем утвержденного Протокола и всех утвержденных Поправок к протоколу (если применимо);
* Осуществляет контроль за своевременным, то есть до начала участия добровольца в исследовании, подписанием Информационного листка добровольца и формы информированного согласия;
* Обеспечивает наличие у Исследователя текущей редакции документов для проведения клинического исследования (Протокол, Поправки к протоколу (если применимо), Брошюры исследователя, Информационного листка добровольца и формы информированного согласия);
* Обеспечивает достаточную информированность Исследователя и членов исследовательской команды об исследовании;
* Осуществляет контроль выполнения Исследователем и членами исследовательской команды связанных с исследованием обязанностей в соответствии с Протоколом и другими применимыми соглашениями/договорами между Спонсором и Исследователем/медицинским учреждением, а также самостоятельность выполнения возложенных на них обязанностей (выявление фактов передачи выполнения функций Исследователя неуполномоченным лицам);
* Осуществляет контроль соблюдения Исследователем критериев отбора в исследование;
* Информирует ООО «Технология лекарств» о скорости набора субъектов в исследование;
* Осуществляет контроль правильности и полноты данных в ИРК, первичной документации и других относящихся к исследованию записях путем их сопоставления;
* Информирует Исследователя о любых допущенных в ИРК ошибках, пропусках и неразборчивых записях;
* Осуществляет проверку соблюдения сроков сообщений о нежелательных явлениях, определенных настоящим Протоколом;
* Осуществляет проверку ведения Исследователем основных документов;
* Информирует Исследователя об отклонениях от Протокола, СОП, нормативных требований, а также предпринимает необходимые действия с целью предотвращения повторения подобных отклонений.

По каждому участвующему в исследовании добровольцу Исследователь обязан хранить первичную документацию, содержащую данные о добровольце, и записи, сделанные на визитах (медицинскую документацию больницы или поликлиники), в том числе демографическую и медицинскую информацию, данные лабораторных исследований, электрокардиограмм и всех прочих анализов или обследований. Любая информация в ИРК должна иметь первоисточник в первичной документации добровольца. Кроме того, Исследователю следует хранить оригинал формы информированного согласия (второй экземпляр подписанной формы информированного согласия выдается добровольцу).

Исследователь должен обеспечить доступ монитора ко всей имеющей отношение к добровольцу первичной документации для подтверждения соответствия данных первичной документации данным, внесенным в ИРК. Исследователь должен гарантировать своевременное заполнение ИРК перед визитом монитора или менеджера клинического исследования.

Для подтверждения соответствия проведения исследования требованиям Хельсинкской Декларации, ICH GCP, регуляторным требованиям стран-участниц и Протоколу исследования, а также подлинности, точности и полноты данных, монитор / менеджер исследования будет проверять ИРК и прочие относящиеся к исследованию документы, проводя верификацию первичных данных.

По завершению исследования представителю ООО «Технология лекарств» (монитору / менеджеру клинического исследования) будет необходимо посетить центр для проведения Визита закрытия исследования. При этом будет проводиться сбор необходимой документации в соответствие требований СОП ООО «Технология лекарств».

## 11.7. Аудит Спонсором

Аудит Спонсором проводится отдельно и независимо от рутинных функций по мониторингу и контролю качества клинического исследования. Цель аудита является оценка соответствия проводимого исследования протоколу, СОП и нормативным требованиям.

Для проведения аудита Спонсор назначает лиц, независимых от проведения настоящего клинического исследования.

Спонсор обязан удостовериться в том, что аудиторы обладают достаточной квалификацией для проведения аудита надлежащим образом. Квалификация аудитора должна быть подтверждена документально.

Спонсор или уполномоченная организация разрабатывают план аудита и процедуры аудита настоящего исследования, в соответствии с которыми выполняются аудиты.

## 11.8. Прекращение исследования

ООО «Технология лекарств» может временно или окончательно остановить проведение исследования по соображениям безопасности, этики, соблюдения Протокола или по другим причинам. В случае возникновения подобной необходимости ООО «Технология лекарств» предпримет меры к тому, чтобы заранее поставить центр в известность. Если исследование временно или окончательно закрыто, ООО «Технология лекарств» и Исследователь обязаны своевременно информировать Комитеты по этике и регуляторные органы. В этих случаях в ООО «Технология лекарств» должны быть переданы все данные по исследованию и возвращены все неиспользованные исследуемые препараты.

# 12. ЭТИКА

## 12.1. Этические аспекты исследования

Исследование будет проводиться в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964-2013 гг.) и правилами ICH GCP.

Заключительный вариант Протокола, включая Информацию для добровольца и Информированное согласие, будут представлены для одобрения в Министерство здравоохранения Российской Федерации и регуляторные органы стран-участниц, а также в Локальные комитеты по этике исследовательских центров до начала исследования.

Все последующие дополнения к Протоколу, которые касаются не только административных вопросов, также должны перед их применением утверждаться в соответствии с установленным порядком.

Процедура получения информированного согласия добровольцев будет проводиться до начала любых процедур настоящего исследования. Информация для добровольца будет содержать все сведения о настоящем клиническом исследовании, необходимые ему для принятия осмысленного и самостоятельного решения.

В ходе исследования все случаи СНЯ будут в течение 24 часов репортироваться в ООО «Технология лекарств», которое как Спонсор, на основании анализа рапортов, может принять решение о приостановке исследования. Этический комитет также будет информирован о СНЯ, непредвиденных и связанных, по мнению исследователей с применением исследуемого препарата.

Сведения, идентифицирующие личность добровольцев, являются конфиденциальными и могут быть раскрыты только в случаях, предусмотренных законом и только по решению судебных инстанций.

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Правилами обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 13 сентября 2010г. № 714, все субъекты исследования будут застрахованы.

## 12.2. Конфиденциальность участников исследования

Исследователь обязуется сохранять конфиденциальность в отношении личности добровольцев, текста настоящего Протокола, а также всех иных материалов и результатов исследования.

Исследователь должен обеспечить соблюдение анонимности добровольцев. В ИРК и прочих предоставляемых ООО «Технология лекарств» документах добровольцы должны идентифицироваться не по своим именам и фамилиям, а по присвоенным идентификационным номерам.

Исследователь должен вести отдельный журнал идентификационных номеров добровольцу, фамилий, адресов, телефонов и номеров историй болезни (если применимо). Исследователь должен хранить в строгой конфиденциальности данные, не предназначенные для предоставления ООО «Технология лекарств».

Все материалы исследования, являющиеся собственностью ООО «Технология лекарств», не могут быть переданы третьим лицам, за исключением случаев, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

# 13. РАБОТА С ДАННЫМИ И ВЕДЕНИЕ ЗАПИСЕЙ

## 13.1. Ведение документации в исследовательском центре

Все документы, связанные с исследованием, необходимо архивировать в центре проведения исследования или в центральном архиве учреждения. Необходимо тщательное составление списка всех идентификационных данных об участниках исследования.

Согласно определению ICH GCP, к необходимым документам относятся: подписанный Протокол и все поправки, копии заполненных ИРК, подписанные Формы Информированного согласия всех добровольцев, истории болезни, дневники и прочая первичная документация, одобрения Комитетами по этике и регуляторными органами, а также вся корреспонденция с ними, включая одобренные документы, записи отчетности по препарату, корреспонденция по исследованию и список фамилий и адресов добровольцев. Этот список является основным в документации, которая должна храниться у исследователя.

**Первичная документация**

Первичная документация включает оригиналы документов, которые имеют отношение к исследованию, лечению, анамнезу и описанию состояния добровольца. Например, к таким документам относятся история болезни и выписки с результатами лабораторных исследований.

Ведение правильных и точных записей хода исследования является обязанностью исследователя. Первичная документация ведется по принятым в Российской Федерации правилам, включая регистрацию первичной документации в соответствующем подразделении исследовательского центра. Записи в первичной документации добровольца делаются во время каждого осмотра добровольца. Необходимые данные переносятся в эИРК в сроки, оговоренные в СОПах КИО/Спонсора/Клинического центра или иных документах.

Все записи в первичной документации должны быть сделаны четким, удобочитаемым почерком.

В случае необходимости внесения исправлений в первичную документацию, неправильную запись зачеркивают одинарной горизонтальной линией, рядом пишется правильная запись, дата исправления, инициалы и подпись лица, внесшего исправления. Использование любых средств, уничтожающих предыдущую запись или делающую ее трудно читаемой, не допускается.

При получении результатов лабораторных анализов и инструментальных исследований, исследователь обязан оценить их, датировать и подписать. Бланки лабораторных анализов и инструментальных исследований при этом считаются первичной документацией.

## 13.2. Конфиденциальность данных

Информация об участниках исследования будет храниться с соблюдением требований конфиденциальности. При ее обработке будут соблюдаться применимые законы и нормативные акты. Эти нормативные акты требуют проинформировать больных и получить их письменное согласие по поводу следующих вопросов:

* Какую конфиденциальную информацию о состоянии здоровья будут собирать у участников данного исследования?
* Кто будет обладать доступом к этой информации, и на каких основаниях?
* Кто будет использовать или разглашать данную информацию?
* Какими правами на отзыв согласия на применение конфиденциальной информации о состоянии здоровья обладают участники исследования?

В случае отзыва согласия на сбор или использование конфиденциальной информации о состоянии здоровья Исследователь в соответствии с регуляторными нормами сохраняет возможность использовать всю информацию, собранную до отзыва согласия. У больных, отозвавших согласия на сбор или использование конфиденциальной информации о состоянии здоровья, следует предпринять все возможное для получения разрешения на сбор, по крайней мере, информации в рамках наблюдения за безопасностью (т.е. развитие или ухудшение имеющихся нежелательных явлений) в конце периода запланированного участия в исследовании.

С целью предотвращения несанкционированного доступа к конфиденциальной информации об участницах исследования в систему сбора данных для этого исследования встроены элементы безопасности для шифрования всех данных при их передаче в обоих направлениях. Доступ к системе будет контролироваться при помощи последовательности индивидуально присваиваемых идентификационных кодов и паролей пользователей, которые будут предоставлять только уполномоченным сотрудникам, прошедшим обязательное обучение.

## 13.3. Сбор данных

В настоящем исследовании используются электронные версии ИРК (эИРК). Эти эИРК были разработаны с применением прошедшего полную валидацию безопасного программного обеспечения с использованием сети интернет, соответствующего регуляторным требованиям стран-участниц (а также требованиям Части 11 Главы 21 Кодекса Федеральных Норматив США). Сотрудникам центра до прохождения обучения не будут предоставлять доступ к системе электронного ввода данных. Автоматическая программа валидации проверяет эИРК на предмет несоответствий, и позволяет сотрудникам центра изменить или верифицировать введенные данные.

Главный Исследователь несет ответственность за полноту и точность всех данных, введенных в эИРК, а также за своевременность ввода и обновления данных.

В обязанности монитора входит проверка эИРК на полноту и точность записей, инструктирование персонала центра о внесении необходимых исправлений или дополнений.

Сотрудники центров будут собирать образцы плазмы крови для оценки фармакокинетики, после чего данные образцы будут отправлены в центральную лабораторию для обработки. Результаты анализа ФК-показателей будут отправлены в электронном виде в компанию в ООО «Технологию лекарств».

## 13.4. Ведение базы данных и контроль качества

В исследованиях с использованием эИРК сотрудники ООО «Технология лекарств» (или назначенной КИО) будут анализировать данные, внесенные сотрудниками центра, на предмет точности и полноты. При выявлении несоответствий и отсутствующих значений будут создаваться запросы данных с указанием характера проблемы и требуемого уточнения. Данные запросы будут отправляться в исследовательский центр. Назначенному сотруднику исследовательского центра требуется незамедлительно отвечать на запросы и вносить в данные любые необходимые изменения.

Сопутствующая и предшествующая терапия вносится в базу данных путем кодирования с использованием Справочного Списка Препаратов Всемирной Организации Здравоохранения, который основан на Анатомическо-Терапевтическо-Химической системе классификации. Анамнез / сопутствующие заболевания и нежелательные явления кодируются с использованием терминологии Медицинского словаря для Регуляторных Целей.

Образцы и/или данные будут обрабатываться централизованно с отправкой результатов в электронном виде в ООО «Технология лекарств» (или назначенную КИО).

В конце исследования будут определены факты любых отклонений от протокола. После завершения этих действий и подтверждения полноты и точности базы данных, она будет объявлена закрытой, и она будет подготовлена для анализа данных. Любые изменения в базу данных после ее закрытия могут быть внесены только на основании подписанного соглашения между Биостатистиком и Руководителем группы клинической разработки.

После закрытия базы данных Исследователь получит на компакт-диске или бумаге данные по больным для архивного хранения в исследовательском центре.

## 13.5. Архивирование документов

Подписывая данный Протокол, Исследователь дает согласие на соблюдение процедур хранения и архивирования документации исследования. Хранению подлежит первичная документация и локальный файл исследователя, включая идентификационный лист участников и связанную с исследованием переписку. Основные документы клинического исследования должны храниться в исследовательском центре не менее 15 лет после предоставления итоговой версии отчета о клиническом исследовании в регуляторные органы.

В конце этого периода Спонсор проинформирует исследователя(ей) в отношении даты, по истечении которой можно уничтожить эту документацию.

Документация участника исследования будет архивироваться в соответствии с правилами Исследовательского центра.

Исследователь должен информировать Спонсора о месте хранения необходимых документов, и связаться с компанией ООО «Технология лекарств» для получения ее одобрения, прежде чем уничтожить какие-либо из них. Исследователь должен принять меры для предупреждения случайного или преждевременного уничтожения этих документов.

Спонсор несет ответственность за архивирование Основного файла клинического исследования.

Если Спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого препарата, то Исследователь и регуляторные органы должны быть уведомлены об этом. Спонсор должен в письменной форме информировать Исследователя о необходимости хранения связанных с исследованием записей.

# 14. ФИНАНСИРОВАНИЕ И СТРАХОВАНИЕ

За участие в исследовании добровольцам будет выплачиваться денежное вознаграждение.

Вознаграждение за участие в исследовании составит 30 000 (тридцать тысяч) рублей, после удержания НДФЛ. Выплата вознаграждения осуществляется в Исследовательском центре путем передачи наличных денежных средств либо безналичного перечисления денежных средств на банковский счет добровольца в течение 7 (семи) рабочих дней с даты завершения участия в исследовании. Выплата вознаграждения осуществляется только при условии завершения участия в данном клиническом исследовании в соответствии с планом (выполнения всех процедур исследования и явкой на все запланированные визиты). Прохождение первоначального обследования не оплачивается. В случае исключения добровольца исследователем в связи с нарушением требований протокола или недостаточной комплаентностью, не связанной с форс-мажорными обстоятельствами, вознаграждение за участие в исследовании добровольцу выплачиваться не будет.

Во время исследования добровольцы будут застрахованы как участники исследования согласно законодательству Российской Федерации. На территории Российской Федерации добровольцы будут застрахованы в российской страховой компании ООО «Aбсолют Страхование» (Адрес: 115280, г. Москва, ул. Ленинская Слобода, д. 26; тел./факс. (495) 987-18-38).

Врач-исследователь должен ознакомить добровольца с условиями Договора обязательного страхования (включая обязательства, которые должны соблюдаться добровольцами). Врач-исследователь обязан выдать добровольцу полис обязательного страхования жизни и здоровья добровольца, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата. При необходимости внесения в полис обязательного страхования изменений, доброволец должен вернуть выданный ранее полис обязательного страхования, который будет заменен на новый полис обязательного страхования не позднее 2 рабочих дней.

Страховой полис покрывает требования Пациентов к Страхователю исключительно по возмещению причиненного им вреда жизни и здоровью во время участия в клинических испытаниях, вследствие недостатков испытуемых лекарственных средств или недостаточной информации о них, непреднамеренной ошибки, упущения. Покрываются только требования, впервые заявленные Страхователю в течение периода страхования, в отношении событий, произошедших на территории страхования после Ретроактивной даты и в связи с осуществлением Застрахованной деятельности.

Если здоровью добровольцу будет нанесен ущерб вследствие применения исследуемого препарата или медицинской процедуры, предусмотренной Протоколом исследования, ему будет оказана бесплатная квалифицированная медицинская помощь в необходимом объеме, оплаченная Страховой компанией. Но Страховая компания осуществит предусмотренные выплаты только при условии соблюдения добровольцем всех предписаний врача.

Размер страховой суммы, которую Страховщик обязуется выплатить по Договору обязательного страхования (страховой выплаты), составляет:

а) в случае смерти застрахованного лица, связанной с исследуемым препаратом, - 2 млн. рублей. Страховая выплата в указанном размере распределяется между выгодоприобретателями пропорционально их количеству в равных долях;

б) при ухудшении здоровья застрахованного лица, связанным с исследуемым препаратом и повлекшем за собой:

установление инвалидности I группы - 1,5 млн. рублей;

установление инвалидности II группы – 1 млн. рублей;

установление инвалидности III группы – 500 тыс. рублей;

в) при ухудшении здоровья застрахованного лица, связанном с исследуемым препаратом и не повлекшем за собой установление инвалидности, - не более чем 300 тыс. рублей.

# 15. ПУБЛИКАЦИИ

После окончания исследования и статистической обработки его данные будут опубликованы. Исследователь не должен публиковать результаты данного исследования, в том числе полученные в его исследовательском центре, без согласия ООО «Технология лекарств». Публикация результатов, полученных в отдельном исследовательском центре, не должна проводиться до публикации общих результатов исследования.

# 16. НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Основная законодательная база, в соответствии с которой будет проводиться клиническое исследование:

* 1. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств»
  2. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст).
  3. Постановление Правительства РФ от 13.09.2010 № 714 (ред. от 15.10.2014) «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»
  4. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 "Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора"
  5. Приказ Минздрава РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики"
  6. Приложение 13 к Приказу Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) Об утверждении правил надлежащей производственной практики - лекарственные препараты для клинических исследований
  7. Приказ Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. № 703н г. "Об утверждении формы сообщения о завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения"
  8. Приказ Минздравсоцразвития России № 775н от 31 августа 2010 г. "Об утверждении порядка рассмотрения сообщения о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения"
  9. Приказ Минздравсоцразвития России №742 от 26 августа 2010 г. «Об утверждении порядка выдачи разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» (в редакции Приказа Минздрава России от 13.03.2015 №111н)
  10. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза"
  11. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза"
  12. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 "Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза"
  13. «Федеральный закон ”06 основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 N 323-ФЗ».

Дополнительно будут использоваться следующие документы:

* 1. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» 1964 года (в действующей редакции),
  2. ICH GCP “Good Clinical Practice”.
  3. ICH E2А “Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting”.
  4. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* GUIDELINE ON THE INVESTIGATON OF BIOEQUIVALENCE. London, 20 January 2010

**17. ПРИЛОЖЕНИЯ**

Нет.

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85  
   "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-1)
2. Public Assessment Report Scientific discussion. Rivaroxaban Sandoz 10 mg, 15 mg and 20 mg film-coated tablets (rivaroxaban). NL/H/3898/001-003/DC. Date: 21 August 2018. [↑](#footnote-ref-2)
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85  
   "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" [↑](#footnote-ref-3)
4. Миронов А.Н., Кукес В.Г., Петров В.И., Кузнецов А.Л., Горячев Д.В., Ниязов Р.Р., Прокофьев А.Б., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Шнайдер А. Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. – 174-216. [↑](#footnote-ref-4)
5. Public Assessment Report. Scientific discussion. Rivaroxaban Sandoz 10 mg, 15 mg and 20 mg film-coated tablets (rivaroxaban) NL/H/3898/001-003/DC Date: 21 August 2018. [↑](#footnote-ref-5)
6. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85  
   «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» [↑](#footnote-ref-6)
7. Миронов А.Н., Кукес В.Г., Петров В.И., Кузнецов А.Л., Горячев Д.В., Ниязов Р.Р., Прокофьев А.Б., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Шнайдер А. Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. – 174-216. [↑](#footnote-ref-7)
8. Rivaroxaban film-coated tablets 2.5, 10, 15 and 20 mg product-specific bioequivalence guidance\* EMA/CHMP/160650/2016, 1 April 2016. [↑](#footnote-ref-8)
9. Наличие отклонений от критериев включения/невключения при наличии обоснования со стороны исследователя, согласованного Спонсором не является причиной для исключения добровольца из исследования. [↑](#footnote-ref-9)
10. Наличие отклонений от критериев включения/невключения при наличии обоснования со стороны исследователя, согласованного Спонсором не является причиной для исключения добровольца из исследования. [↑](#footnote-ref-10)
11. Public Assessment Report Scientific discussion. Rivaroxaban Sandoz 10 mg, 15 mg and 20 mg film-coated tablets (rivaroxaban). NL/H/3898/001-003/DC. Date: 21 August 2018. [↑](#footnote-ref-11)