

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ТІКАРДА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг або 90 мг; по 14 таблеток в блістері; по 4 блістери в картонній коробці		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб		
2) проведені дослідження	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input checked="" type="checkbox"/>	якщо ні, обґрунтувати
<p>Це генеричний лікарський засіб. Відповідно до вимог розділу III Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 у редакції наказу МОЗ України від 23.07.2015 № 460 (зі змінами, чинна редакція) та статті 10.1 Директиви 2001/83/ЄС власні доклінічні дослідження не вимагаються.</p>			
2. Фармакологія:			
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується		
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується		
3) фармакологія безпеки	Не застосовується		
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується		
3. Фармакокінетика:			
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується		
2) всмоктування	Не застосовується		
3) розподіл	Не застосовується		
4) метаболізм	Не застосовується		
5) виведення	Не застосовується		
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується		
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується		
4. Токсикологія:			
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується		
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується		
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не застосовується		

<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Відповідно до типу поданої заяви (генеричний лікарський засіб) додаткові доклінічні дослідження не проводились. Заявником надано огляд доклінічних даних, який ґрунтується на огляді профільних літературних джерел.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

АТ «Софарма», Болгарія



Герасимчук І. П.
(П. І. Б.)

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТІКАРДА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг або 90 мг; по 14 таблеток в блістері; по 4 блістери в картонній коробці		
2. Заявник	АТ «Софарма», Болгарія		
3. Виробник	Дженефарм С.А., Греція		
4. Проведені дослідження:	Так <input checked="" type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>	якщо ні, обґрунтувати
Біоеквівалентність/ Bioequivalence			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>An open-label, balanced, randomized, single dose, two-treatment, two-period, two-sequence, crossover, oral bioequivalence study of Ticagrelor Film-coated tablets 90 mg of Genepharm S.A., Greece and Brilique (Ticagrelor) 90 mg filmcoated tablets of AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden in healthy, adult, human subjects under fasting conditions.</p> <p>Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням одноразової дози з подвійним режимом лікування, з двома періодами та двома послідовностями, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності Ticagrelor таблеток, вкритих плівковою оболонкою, 90 мг Genepharm S.A., Греція, та Brilique (Ticagrelor) 90 мг, таблеток, вкритих плівковою оболонкою. AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Швеція у здорових дорослих людей натщесерце.</p> <p>18-VIN-0149</p>		
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I. Дослідження біоеквівалентності		
7. Період проведення клінічного випробування	Клінічна фаза: з 28.07.2020 по 07.08.2020		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія		
9. Кількість досліджуваних	запланована: 50 завершили дослідження: 48 фармакокінетичний/статистичний аналіз: 48		

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було оцінити біоеквівалентність таблеток Ticagrelor (ТІКАРДА) Film-coated 90 mg Generpharm S.A., Греція та Brilique (Ticagrelor) Film-coated 90 mg AstraZeneca AB, Швеція у здорових дорослих добровольців натщесерце, а також моніторинг безпеки та переносимості препарату.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, із застосуванням одноразової дози з подвійним режимом лікування, з двома періодами та двома послідовностями, перехресне пероральне дослідження біоеквівалентності у здорових дорослих людей натщесерце.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років (включно) 2. Індекс маси тіла від 18,5 до 30 кг/м² (включно) з масою тіла не менше 45 кг. 3. Суб'єкти з нормальним станом здоров'я, що визначається особистою історією хвороби, клінічним обстеженням і клінічно прийнятними результатами лабораторних досліджень. 4. Суб'єкти, які мають клінічно прийнятну електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях. 5. Суб'єкти, які мають клінічно прийнятний рентген грудної клітки, якщо зроблено. 6. Суб'єкти, які мають негативний результат аналізу сечі на наркотики (включаючи амфетаміни, барбітурати, бензодіазепіни, марихуану, кокаїн і морфін). 7. Суб'єкти з негативним результатом тесту на алкоголь у диханні. 8. Суб'єкти, які бажають дотримуватися вимог протоколу та надати письмову інформовану згоду. 9. Суб'єкти, здатні надати адекватні докази своєї особи. 10. Для чоловіків: Суб'єкти, які бажають дотримуватися схваленого методу контролю над народжуваністю (подвійний бар'єрний метод) протягом усього періоду дослідження за оцінкою дослідника(ів), наприклад презерватив зі сперміцидом, презерватив з діафрагмою або утримання. Суб'єкти також не повинні здавати сперму протягом цього часу. 11. Для жінок: Суб'єкти жіночої статі, які мають негативний результат тесту на вагітність у сечі під час скринінгу та β-ХГЛ у сироватці крові (тест на вагітність) під час вступу в період 01. 12. Письмова інформована згода учасника дослідження.

<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Досліджуваний лікарський засіб – Тикагрелор (Тікарда), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг; Genepharma S.A., Греція <u>Разова доза – 90 мг</u> <u>Спосіб застосування</u> – перорально натщесерце.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтний лікарський засіб – Brilique, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг <u>Разова доза – 90 мг</u> <u>Спосіб застосування</u> – перорально натщесерце.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Вживання будь-яких призначених препаратів або безрецептурного лікування (включаючи вітаміни та трав'яні засоби) заборонено протягом 30 днів до введення дози періоду 01, і дані препарати будуть заборонені до завершення дослідження.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Оцінка біоеквівалентності препаратів за умов голодування ґрунтувалася на 90% довірчих інтервалах для логарифмічно перетворених AUC_{0-t} та C_{max} для тикагрелору. Діапазон прийнятності для біоеквівалентності становить 80,00%-125,00% для 90% довірчих інтервалів співвідношення геометричних найменших квадратів для C_{max} і AUC_{0-t}.</p> <p>Фармакокінетичні параметри, що будуть аналізуватися: <u>Первинні кінцеві точки:</u> AUC(0-t) та C_{max} <u>Вторинні кінцеві точки:</u> AUC_{0-∞}, T_{max}, t_{1/2}, λ_z and AUC_%Extrap_obs</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпека ґрунтувалася на оцінці несприятливих явищ; клінічних та лабораторних обстеженнях.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Фармакокінетичні параметри були розраховані за допомогою Non-Compartmental Model of Phoenix WinNonlin® 8.0 або новішої версії (Pharsight Corporation, USA); використовували дисперсійний аналіз (ANOVA) і 90% довірчий інтервал.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 45 років та індексом маси тіла від 18,5 до 30.</p>

20. Результати ефективності

У дослідженні взяли участь 50 суб'єктів. 48 випробовуваних завершили обидва періоди дослідження. Фармакокінетичний аналіз проводився на даних 48 суб'єктів;

Отримані фармакокінетичні параметри Тікагрелору узагальнені нижче

Фармакокінетичні параметри (одиниці)	Середнє арифметичне ± SD (%CV) (N = 48)	
	Референтний лікарський засіб (R)	Досліджуваний лікарський засіб (T)
C _{max} (нг/мл)	791.235 ± 216.8934 (27.41%)	721.637 ± 187.5243 (25.99%)
T _{max} (год) [#]	1.500 (1.00 - 4.50)	2.330 (1.00 - 5.00)
AUC _{0-t} (год*нг/мл)	6203.388 ± 2128.1814 (34.31%)	6124.115 ± 1741.1980 (28.43%)
AUC _{0-∞} (год*нг/мл)	6344.771 ± 2248.8744 (35.44%)	6279.996 ± 1848.9936 (29.44%)
t _{1/2} (год)	8,368 ± 1,4868 (17,77%)	8,593 ± 1,6927 (19,70%)
λ _z (1/год)	0,085 ± 0,0152 (17,75%)	0,084 ± 0,0158 (18,96%)
AUC %Extrap _{obs} (%)	1,916 ± 1,3596 (70,98%)	2,211 ± 1,5987 (72,32%)

[#] Для T_{max}, медіана (min – max)

Статистичний аналіз проводився за даними препарату Тікагрелор для 48 суб'єктів.

Статистичні результати для первинних фармакокінетичних параметрів препарату Тікагрелор узагальнені нижче:

Фармакокінетичні параметри (одиниці)	Геометричне середнє значення найменших квадратів та їх відношення (n = 48)			Внутрішній коефіцієнт варіації (%)	90% довірчий інтервал	Power (%)
	Досліджуваний ЛЗ (T)	Референтний ЛЗ (R)	(T/R) (%)			
C _{max} (нг/мл)	698.413	765.252	91.27	14.30	86.92% - 95.83%	100.00
AUC _{0-t} (год*нг/мл)	5857.760	5892.729	99.41	12.78	95.16% - 103.84%	100.00

З наведеної вище таблиці видно, що 90% довірчі інтервали для геометричних середніх співвідношень найменших квадратів (T/R) для первинних фармакокінетичних параметрів C_{max} і AUC_{0-t}, знаходяться в діапазоні прийнятності від 80,00% до 125,00%.

21. Результати безпеки

Профілі безпеки для двох методів лікування були оцінені за допомогою заходів безпеки та показали, що разові дози (1 x 90 мг) досліджуваних препаратів добре переносилися суб'єктами. Загалом під час дослідження було зареєстровано одну (01) побічну подію. Під час дослідження не було серйозних або клінічно значущих побічних ефектів.

22. Висновок (заклучення)	<p>90% довірчі інтервали для логарифмічно перетворених AUC_{0-t} та C_{max} для тикагрелору досліджуваного та референтного лікарського засобу знаходяться в межах стандартного діапазону прийнятності від 80% до 125%, відповідно до "Керівництва щодо дослідження біоеквівалентності (CPMP / EWP / QWP / 1401/98 Rev 1 / Corr **).</p> <p>Доведено, що Тикагрелор (Тікарда), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг є біоеквівалентним лікарському засобу Brilique, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 90 мг після одноразового застосування у дозі 90 мг натщесерце у здорових добровольців.</p> <p>Оскільки для дозування 60 мг виконуються критерії відмови від проведення дослідження біоеквівалентності <i>in vivo</i>, визначені в діючому керівництві щодо дослідження біоеквівалентності, результати та висновки дослідження з біоеквівалентності для дозування 90 мг можуть бути екстрапольовані для дозування Тікарда 60 мг.</p>
---------------------------	---

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

АТ «Софарма»,
Болгарія



(підпис)

Герасимчук І. П.

(П. І. Б.)