

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	ГЕТИГЛОР Ticagrelor таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг; по 90 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати генеричний лікарський засіб <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	—
2) вторинна фармакодинаміка	—
3) фармакологія безпеки	—
4) фармакодинамічні взаємодії	—
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	—
3) розподіл	—
4) метаболізм	—
5) виведення	—
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	—
7) інші фармакокінетичні дослідження	—
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	—
2) токсичність у разі повторних введень	—
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	—
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	—
4) канцерогенність:	—
довгострокові дослідження	—
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	—
додаткові дослідження	—
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	—

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	—
ембріотоксичність	—
пренатальна і постнатальна токсичність	—
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	—
6) місцева переносимість	—
7) додаткові дослідження токсичності:	—
антигенність (утворення антитіл)	—
імунотоксичність	—
дослідження механізмів дії	—
лікарська залежність	—
токсичність метаболітів	—
токсичність домішок	—
інше	—
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	—

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Сатіш Раджендра Прасад
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	ГЕТИГЛОР Ticagrelor таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 60 мг; по 90 мг
2. Заявник	Гетеро Лабз Лімітед (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	Аннора Фарма Прайвіт Лімітед (Annora Pharma Private Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	√ так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози препарату Тикагрелор 90 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Аннора Фарма Прайвіт Лімітед, Індія, з Brilique® (Тикагрелор) 90 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, AstraZeneca AB, Sweden, у здорових дорослих суб'єктів в умовах натще. Protocol No.: 109-21
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	16.02.2022 – 26.02.2022
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість досліджуваних	Заплановано 34; аналізовано 32
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти біодоступність і охарактеризувати фармакокінетичний профіль досліджуваного препарату (Тикагрелор 90 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою) і препарату порівняння (Brilique® 90 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою) у здорових дорослих людей в умовах натще та оцінити біоеквівалентність. Контролювати безпеку та переносимість суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було відкрите, збалансоване, рандомізоване, двохетапне, двоперіодне, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової пероральної дози у здорових дорослих суб'єктів в умовах натще.

12. Основні критерії включення	Здорові дорослі люди-добровольці віком від 18 до 45 років, з індексом маси тіла (ІМТ) 18,50 – 30,0 кг/м ² , здатні розуміти та виконувати процедури дослідження, без жодних серйозних захворювань або клінічно значущих відхилень лабораторних показників під час скринінгу, історії хвороби, клінічного обстеження, лабораторних оцінок, записів ЕКГ у 12 відведеннях і рентгенівських знімків грудної клітки. Аналіз сечі на наркотичні речовини та на алкоголь проводили під час реєстрації кожного періоду. Протромбіновий час (ПЧ) і активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) було перевірено під час реєстрації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Тикагрелор 90 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва Аннора Фарма Прайвіт Лімітед, Індія; перорально
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Brilique® (Тикагрелор) 90 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва AstraZeneca AB, Sweden; перорально
15. Супутня терапія	Усі суб'єкти отримали вказівки: - утримуватися від використання будь-яких ліків (які відпускаються за рецептом і без рецепта (включно з лікарськими травами), крім досліджуваних продуктів, за 14 днів до дозування; - утримуватися від споживання їжі та напоїв, що містять кофеїн або ксантин протягом 48 годин до введення у кожному періоді та під час перебування в клінічному закладі; - не вживати грейпфрут або грейпфрутові продукти протягом 48 годин до введення в період-01 до останнього взяття зразка ФК періоду-02; - голодувати протягом ночі принаймні 10 год і щонайменше 4 год після цього; - не вживати питну воду за годину до введення дози та до години після введення дози; - досліджувані ліки вживати у положенні сидячи; - залишатися в напівлежачому положенні протягом перших 4 годин після введення дози.
16. Критерії оцінки ефективності	Для оцінки ефективності було відібрано загалом 26 зразків крові за кожен період у моменти часу, зазначені в протоколі. Стандартна безкомпаратментна модель Phoenix® WinNonlin® Версія 8.3 була використана для отримання фармакокінетичних параметрів для тикагрелору.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали від періоду скринінгу до кінця дослідження за допомогою клінічного огляду, оцінки життєво важливих ознак, електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, запису рентгенівського знімка грудної клітки (протягом останніх 6 місяців), клінічних лабораторних параметрів [напр. біохімія, гематологія, аналіз сечі та імунологія]. Протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (аЧТЧ) тестували під час реєстрації періоду-01. Суб'єктів опитували щодо самопочуття та симптомів захворювання на COVID-19 під час запису життєво важливих показників у кожному періоді. Під час амбулаторного забору крові суб'єктів опитували щодо симптомів захворювання COVID-19 (гарячка, застуда, болі в тілі, млявість, сухий кашель, біль у горлі, закладеність носа, нежить тощо).

18. Статистичні методи	ln-трансформовані фармакокінетичні параметри C_{max} і AUC_{0-t} аналізували за допомогою моделі PROC GLM ANOVA із основним ефектом лікування, періодом, послідовністю та суб'єктами, вкладеними в послідовність як фіксовані ефекти. Для перевірки біоеквівалентності кожного з цих параметрів використовували два односторонні тести. 90% довірчі інтервали (ДІ) для (T/R) співвідношення геометричних середніх найменших квадратів тестових і еталонних композицій були розраховані для ln-перетворених значень C_{max} і AUC_{0-t} .										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Підсумок демографічних і вихідних даних для 32 оцінюваних суб'єктів, залучених до дослідження:</p> <table border="1" data-bbox="703 524 1520 712"> <thead> <tr> <th>Параметр (одиниці)</th> <th>Середнє ± SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td>32 ± 6</td> </tr> <tr> <td>Маса тіла (кг)</td> <td>70.65 ± 9.516</td> </tr> <tr> <td>Зріст (см)</td> <td>169 ± 7</td> </tr> <tr> <td>ІМТ (кг/м²)</td> <td>24.85 ± 2.998</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр (одиниці)	Середнє ± SD	Вік (роки)	32 ± 6	Маса тіла (кг)	70.65 ± 9.516	Зріст (см)	169 ± 7	ІМТ (кг/м ²)	24.85 ± 2.998
Параметр (одиниці)	Середнє ± SD										
Вік (роки)	32 ± 6										
Маса тіла (кг)	70.65 ± 9.516										
Зріст (см)	169 ± 7										
ІМТ (кг/м ²)	24.85 ± 2.998										
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати: довірчі 90% інтервали для ln-перетворених C_{max} (96.09-111.46), AUC_{0-t} (96.11-111.05) для тикагрелору знаходяться у межах критеріїв прийнятності для біоеквівалентності (80.00 - 125.00 %). Середнє геометричне співвідношення для ln-перетворених C_{max} і AUC_{0-t} для тикагрелору становило 103,49% і 103,31% відповідно.										
21. Результати безпеки	Клінічна частина дослідження була завершена з п'ятьма (05) побічними реакціями у п'яти (05) суб'єктів. Повідомленими побічними ефектами були нудота, блювання, інверсія T у відведеннях V4-V6, діарея, зниження кількості еритроцитів. З 05 побічних ефектів 03 виникли після введення досліджуваного продукту, а 02 – референтного продукту. Усі побічні явища були легкими або помірними за інтенсивністю. Усі побічні явища були усунені. Під час проведення дослідження не було зареєстровано смертей або серйозних побічних ефектів. Загалом у дослідженні Тикагрелор 90 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, добре переносилися як одноразова пероральна доза в умовах натще.										
22. Висновок (заключення)	На основі наведених вище результатів, отриманих у цьому дослідженні, випробовуваний препарат [1 × Тикагрелор 90 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Аннора Фарма Прайвіт Лімітед, Індія] є біоеквівалентним референтному препарату [1 × Brilique® (Тикагрелор) 90 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, AstraZeneca AB, Sweden] у здорових дорослих людей в умовах натще. На підставі оцінки побічних реакцій, клінічної лабораторної оцінки та дослідження життєво важливих ознак було зроблено висновок, що тестовий препарат-Т і референтний препарат-Р добре переносилися та були визнані безпечними.										

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)



Сайлен Раджендра Прасад
(П. І. Б.)